

EFEECTO COMPARATIVO DEL FENTANILO Y REMIFENTANILO SOBRE LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LACTATO DESHIDROGENASA, EN LA CIRCULACIÓN PERIFÉRICA DE RATTUS NORVEGICUS VARIEDAD ALBINUS ANESTESIADAS CON SEVORANE

EFFECT COMPARISON OF FENTANYL AND REMIFENTANIL
ON SERUM LACTATE DEHYDROGENASE MERGER IN THE
PERIPHERAL CIRCULATION OF VARIETY RATTUS NORVEGICUS
ALBINUS ANAESTHETIZED SEVORANE

Juan Luis Rodríguez Vega¹

Alfredo Lario Canto²

Luis Coaguila Cusicanqui³

Wilmer Calderón Mundaca⁴

Pedro Zamora Romero⁵

1 Doctor en Ciencias, Biólogo. Pedagogo. Docente Universidad de Lambayeque. Docente Facultad de Medicina Humana UDCH. Docente del Colegio Nacional de San José – Chiclayo. <http://orcid.org/0000-0001-9821-8531>.

2 Maestro en Fisiología y Biofísica por la UNT; Docente de la cátedra de Bioquímica de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Trujillo.

3 Maestro en Fisiología por la UNMSM; Docente de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Nacional Pedro Ruiz Gallo. Director de escuela de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chiclayo.

4 Maestría en Gestión Pública por la UNEGV. Biólogo. Docente de la Facultad de Ciencias Biológicas – UNPRG

5 Biólogo. Investigador Docente Universitario de la Universidad Señor de Sipán.

Fecha de recepción: 05 marzo 2016

Fecha de aceptación: 27 mayo 2016

Resumen

La presente investigación tuvo como objetivo comparar el efecto del Remifentanilo frente al del Fentanilo en la disminución de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa en sangre periférica de *Rattus norvegicus albinus* anestesiadas con sevorane. Para lo cual se usaron 20 Ratas *novergicus slbinus*, Sevorane, ampolla de Fentanilo, Remifentanilo; y para su análisis se empleó el método enzimático. Para el análisis estadístico se calculó los promedios y errores estándar. Se empleó la prueba de comparación de medias utilizando la distribución de t de student. El fentanilo es un fármaco derivado de los opiáceos de solubilidad lipídica alta, inicio de acción rápida, y duración de acción corta, retirándose de la sangre por metabolismo hepático. El remifentanilo es un agonista de los receptores μ opioides, de duración de acción más corta que el fentanilo por actividad de esterases no específicas. Estos anestésicos pueden llevar a un estado de hipoxia con el consecuente aumento del ácido láctico en el organismo debido a la activación de las vías anaerobias. Para la determinación de la LDH se tomaron muestras de sangre en capilares de las colas de las ratas divididas en 3 grupos. Grupo 1: Sevorano. Grupo 2: Sevorano – Fentanilo. Grupo 3: Sevorano - Remifentanilo. Se aprecia que a los 30 minutos el remifentanilo presenta un efecto mayor en comparación al fentanilo ($p=0.08$), al igual que en los minutos 60 ($p= 0.001$) y 90 ($p= 0$). A los 120 minutos se aprecian concentraciones de LDH similares en ambos sistemas ($p=0.965$), por lo que los efectos de ambos fármacos son similares en este tiempo. Se pudo concluir que la administración de fentanilo combinado con sevorane incrementa mucho más la concentración de la enzima lactato deshidrogenasa que la administración de remifentanilo combinado con sevorane en la sangre.

Palabras clave: Concentración de enzima lactato deshidrogenasa, fentanilo, remifentanilo, sevofluorano.

Abstract

This research aimed to compare the effect of Remifentanyl front of Fentanyl in lowering serum lactate dehydrogenase in peripheral blood of *Rattus norvegicus albinus* Sevorane anaesthetized. For which 20 rats *novergicus slbinus*, Sevorane, blister Fentanyl, remifentanil were used; and enzymatic analysis method was used. For statistical analysis, averages and standard errors were calculated. test comparison of means using the distribution of Student t test was used., Fentanyl is a drug derived from opiates high lipid solubility, start fast action and short duration of action, withdrawing blood by hepatic metabolism. Remifentanil is a μ receptor agonist opioid duration of action shorter than fentanyl by nonspecific esterases activity. These anesthetics can lead to a state of hypoxia with consequent increase of lactic acid in the body due to the activation of anaerobic pathways. To determine the LDH

blood samples were taken in capillary queues rats divided into 3 groups. Group 1: sevoflurane. Group 2: sevoflurane - Fentanyl. Group 3: sevoflurane - remifentanil. It shows that at 30 minutes remifentanil has a greater effect compared to fentanyl ($p = 0.08$), as in 60 minutes ($p = 0.001$) and 90 ($p = 0$). A 120 minutes LDH concentrations similar in both systems ($p = 0.965$) are appreciated, so the effects of both drugs are similar in this time. It was concluded that administration of fentanyl combined with Sevorane increases much more the concentration of lactate dehydrogenase enzyme that administration of remifentanil combined with Sevorane blood.

Keywords: *Lactate dehydrogenase enzyme concentration, fentanyl, remifentanil, sevoflurane.*

1. Introducción

En la actualidad existen diferentes métodos de administrar anestesia, y eso se debe a la diversidad de fármacos existentes, así como las diferentes vías para su administración, entre ellas tenemos: la técnica de inhalación; la técnica de óxido nitroso, narcótico y relajante; la anestesia intravenosa total y las combinaciones que es la utilización de varios de los métodos mencionados anteriormente y que son de uso frecuente. El uso de múltiples anestésicos disminuye la necesidad así como la posible toxicidad de una dosis elevada de un solo anestésico. Los anestésicos generales son depresores del SNC, actúan sobre el sistema cardiovascular y sobre el sistema respiratorio disminuyendo el gasto cardiaco y deprimiendo la respiración respectivamente. Estas acciones pueden llevar a un estado de hipoxia con el consecuente aumento del ácido láctico por activación de la lactato deshidrogenasa (LDH) en el organismo debido a la activación de las vías anaerobias.

El sevorane o sevofluorano es un gas anestésico líquido cuyo compuesto químico es el 1-trifluorometil-2.2.2-trifluoroethyl monofluoromethyl ether (GOA, 2010). Es un anestésico inhalatorio que puede ser utilizado para la inducción y mantenimiento de la anestesia general en niños y adultos, ya sea en pacientes quirúrgicos internados o ambulatorios. (Sabiston, 2007). El mecanismo preciso por el cual el anestésico produce sus efectos, no ha sido bien entendido, pero aparentemente existe una proteína receptora en la membrana lipídica donde se efectúa la acción anestésica, en adición se efectúa una modulación de la actividad intracelular por receptores farmacológicos tales como el gama-ácido aminobutírico (GABA). El principal producto de degradación del sevofluorano es el Penta fluor isopropenyl fluoromethyl ether (PIFE) o compuesto A, el cual es nefrotóxico en ratas y el Pentafluoromethoxy isopropyl fluoromethyl ether (PMFE) o compuesto B. El sevoflurane en comparación con el resto de agentes anestésicos inhalados, causa depresión respiratoria en dosis dependiente, provocando disminución en la frecuencia ventilatoria y en el volumen total, con el consecuente aumento de la tensión arterial de CO₂, lo que provoca disminución en el pH sanguíneo. Estudios en animales demuestran que esto es producto de

la combinación entre la depresión de la función diafragmática y la depresión a nivel central de las neuronas de la bulbo raquídeo (Crozier, 1993).

El fentanilo, es un fármaco derivado de los opiáceos, que en término farmacológico estricto, se aplica a las sustancias derivadas del opio. Se une a receptor μ , es administrado como su sal de citrato y habitualmente es usado como agente analgésico intraoperatorio. Su solubilidad lipídica es muy alta, esto facilita que tenga un inicio de acción rápida debido a una fácil penetración en el SNC, pero también una duración de acción corta debido a que continua bajando la gradiente de concentración hacia el músculo y la grasa, retirándose de la sangre por metabolismo hepático por el citocromo P450 3A4⁸ⁿ. El remifentanilo es un nuevo agonista de los receptores μ opioides, con una potencia analgésica similar al fentanil. El remifentanil es el primero de los opioides metabolizado por las esterasas. Tiene una corta duración de acción con una vida media de 8 a 10 minutos. Es un derivado de la fenilpiperidina de tercera generación Su fórmula molecular es $C_{20}H_{28}N_2O_5HCl$ con un peso molecular de 412.9D. Tiene una duración de acción mucha más corta que el fentanilo, alfentanilo y sufentanilo por ser rápidamente inactivado por las esterasas no específicas de la sangre y otros tejidos.

Tanto el fentanilo como el remifentanilo son analgésicos que se usan en cirugía para aliviar el dolor y como complemento de la anestesia en las técnicas combinadas. La concentración plasmática de glucosa, ácidos grasos y lactato son inferiores durante una cirugía realizada bajo anestesia total endovenosa, respecto a otra técnica anestésica. Por lo tanto el fentanilo y remifentanilo están asociados a una disminución de la concentración sérica de lactato. Sin embargo no existen reportes en la literatura sobre los efectos metabólicos del Fentanilo y Remifentanilo en relación con el lactato deshidrogenasa en anestesia general inhalatoria, motivo por lo que efectuamos este estudio. El uso de anestésicos en las intervenciones quirúrgicas supone muchos beneficios así como muchos riesgos, es por eso que se vienen realizando estudios con el objetivo de poder encontrar el anestésico que cumple con los requisitos de un buen anestésico y asimismo tiene menos efectos adversos durante y después de la intervención quirúrgica. Hoy en día se usan combinaciones de anestésicos con otros fármacos para poder disminuir los efectos tóxicos del exceso de un solo anestésico así como para disminuir costos ya que usando un solo anestésico podría ser caro. El presente estudio se centra en identificar cuál de las combinaciones que usamos (sevorane con fentanilo o sevorane con remifentanilo) disminuye más la concentración sérica de lactato deshidrogenasa y por lo tanto de lactato. Como bien se sabe el incremento de ambos nos podría llevar a un cuadro de acidosis láctica y finalmente a la muerte. Nuestro estudio tiene particular importancia en los casos de pacientes con problemas metabólicos como es el caso de la diabetes, los cuales están predispuestos a realizar un cuadro de acidosis.

2. Material y métodos

La investigación se realizó tomando como referencia el siguiente problema científico: ¿Cuál es el efecto del fentanilo comparado con el remifentanilo ULTIVA® sobre las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa en sangre periférica de *rattus norvegicus* variedad albinus anestesiadas con sevorane?; planteándose la hipótesis: El remifentanilo disminuye la concentración sérica de lactato deshidrogenasa en sangre periférica de *rattus norvegicus*. Variedad albinus anestesiado con sevorane en mayor cantidad que el fentanilo. Teniendo como objetivo principal el de comparar el efecto del remifentanilo frente al del fentanilo en la disminución de la concentración sérica de lactato deshidrogenasa en sangre periférica de *rattus norvegicus*. Variedad albinus anestesiadas con sevorane.

Material:

Se emplearon como materiales para la experimentación: 20 Ratas norvegicus variedad albinus, sevorane, ampolla de fentanilo, remifentanilo, bomba para remifentanilo; y materiales para toma de muestra: 1 botella de alcohol, algodón, agujas N°23 y N°27, capilares.

Método:

Procedimiento para recolección de datos:

Para la determinación de la LDH se tomaron muestras de sangre en capilares de las colas de las ratas. La punción fue realizada con agujas N°23. Luego dichos capilares fueron colocados en la centrifuga durante 5 minutos para la obtención del plasma. Para su análisis se empleó el método enzimático. Para el análisis estadístico se calculó los promedios y los errores estándar, para determinar si hay diferencia significativa entre las concentraciones séricas de LDH en los grupos experimentales. Se empleó la prueba de ANCOVA, con un nivel de significancia del 5%.

3. Resultados

Ejecutada la parte experimental se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 1

*Concentración de lactato deshidrogenasa en *rattus norvegicus* tratadas con sevorane, con promedios y desviación estándar.*

Muestra	basal	30'	60'	90'	120'
1	121.43	121.43	60.71	1007.83	178.09
2	137.62	97.14	360.23	392.61	165.95
3	291.42	20.24	323.80	190.23	182.14

4	631.41	40.48	48.57	190.23	627.36
5	89.05	145.71	36.43	44.52	222.61
6	133.57	16.19	671.89	137.62	497.84
7	1044.26	85.00	194.28	194.28	247.78
8	299.52	137.62	141.66	187.28	1355.91
9	72.85	170.00	80.95	113.33	724.50
10	60.71	52.62	145.71	194.28	97.14
11	68.81	238.80	400.70	202.38	222.61
12	80.95	246.90	194.28	178.85	346.06
13	105.24	56.67	195.25	1109.02	267.14
14	85.00	93.09	331.90	76.90	983.54
15	178.09	72.86	97.14	222.61	424.99
16	121.43	16.19	493.80	1886.14	987.59
promedio	220.08	100.68	236.08	395.51	470.70
S	262.46	72.48	180.21	503.30	368.48

Fuente: Experimento

Tabla 2

*Concentración de lactato deshidrogenasa en *rattus norvegicus* tratadas con fentanilo y sevorane.*

OBSERVACIONES (RATAS)	CONCENTRACIÓN DE LDH (UI/L)				
	0	30	60	90	120
1	121.425	821.643	84.998	222.613	263.088
2	137.615	283.325	688.075	542.365	133.568
3	291.420	2096.605	1104.968	809.500	1473.290
4	631.410	655.695	793.320	637.481	1236.260
5	89.045	331.895	955.210	744.740	1189.965
6	133.568	501.890	801.405	554.508	1222.345
7	1044.255	398.060	744.740	708.990	1206.155
8	64.760	809.500	246.898	720.455	1274.963

Fuente: Experimento

Tabla 3

Concentración de lactato deshidrogenasa en rattus norvegicus tratadas con remifentanilo y sevorane.

OBSERVACIONES (RATAS)	CONCENTRACIÓN DE LDH (UI/L)				
	0	30	60	90	120
1	72.855	56.665	52.618	28.333	1752.568
2	60.712	64.760	194.013	145.710	485.700
3	68.808	68.808	72.855	139.639	873.530
4	80.950	36.428	93.093	509.985	1270.915
5	105.235	254.993	291.420	133.568	259.040
6	84.998	89.045	40.475	392.608	1958.990
7	178.090	112.730	129.890	145.460	922.830
8	80.950	72.855	44.523	36.428	574.745

Fuente: Experimento

Tabla 4

Estadísticos descriptivos

TRATAMIENTO		Media de concentra- ción de lactato des- hidrogenasa (UI/L)	Desv. típ.
BASAL	SEVORANE Y FENTANILO	314.1873	348.05765
	SEVORANE Y REMIFENTANILO	91.5748	37.34354
MIN30	SEVORANE Y FENTANILO	737.3266	586.47180
	SEVORANE Y REMIFENTANILO	94.5355	68.59506
MIN60	SEVORANE Y FENTANILO	677.4518	344.28563
	SEVORANE Y REMIFENTANILO	114.8609	88.03996
MIN90	SEVORANE Y FENTANILO	617.5815	184.38018
	SEVORANE Y REMIFENTANILO	191.4664	170.21415
MIN120	SEVORANE Y FENTANILO	999.9543	503.86994
	SEVORANE Y REMIFENTANILO	1012.2898	606.45633

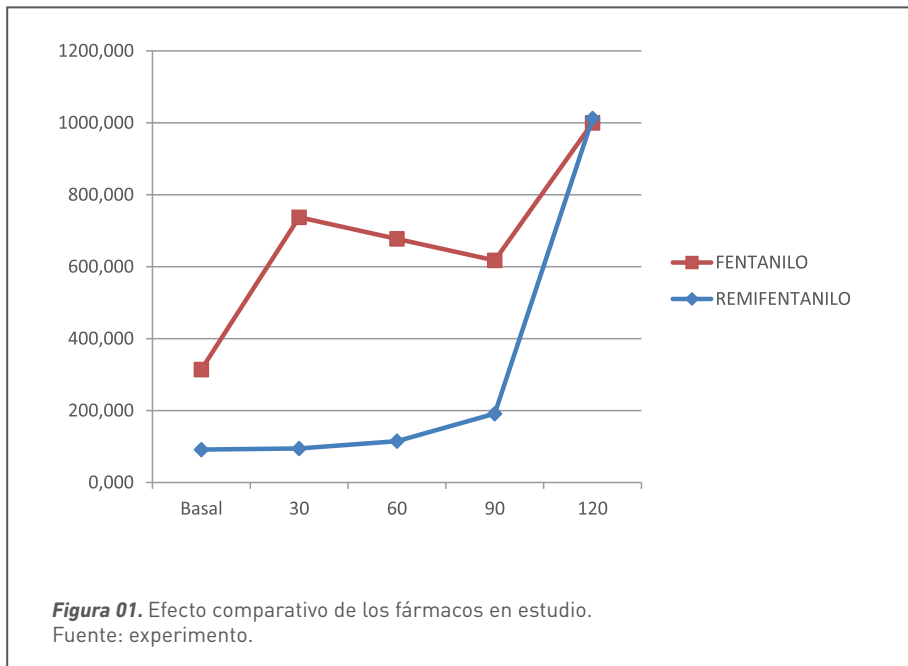
Fuente: Experimento

Tabla 5
Pruebas de los efectos intersujetos

	Variable dependiente	Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Significación
Tratamiento	BASAL	198225.301	1	198225.301	3.235	.094
	MIN30	1652721.722	1	1652721.722	9.481	.008
	MIN60	1266033.971	1	1266033.971	20.051	.001
	MIN90	726296.399	1	726296.399	23.068	.000
	MIN120	608.658	1	608.658	.002	.965

Fuente: Experimento

En los casos en que la significancia es menor de 0.05 existe una diferencia significativa entre los tratamientos ya sea con fentanilo o remifentanilo. Esto se aprecia mejor en la siguiente figura:



Se puede evidenciar que a los 30 minutos el remifentanilo presenta un efecto mayor en comparación al fentanilo con una significancia de 0.08, en los minutos 60 y 90 sucede lo mismo con significancias de 0.001 y 0 respectivamente.

A los 120 minutos se aprecian concentraciones de LDH similares en ambos sistemas, presentando una significancia de 0.965, por lo que se puede decir que los efectos de ambos fármacos son similares en este tiempo.

4. Discusión

El sevoflurano en combinación con opioides como el fentanilo o remifentanilo produce depresión respiratoria y cardiovascular dosis dependiente principalmente por un efecto directo depresor sobre el centro de la ventilación y el cardiovascular en el SNC. Esto se caracteriza por una disminución de la respuesta al dióxido de carbono manifestándose en un aumento en la PaCO₂ de reposo y desplazamiento de la curva de respuesta del CO₂ a la derecha de acuerdo con los estudios de (Handford 2000). Tanto el fentanilo y el remifentanilo en presencia de hipoventilación disminuye el flujo sanguíneo cerebral y la presión intracraneal. Esto conlleva a una disponibilidad de oxígeno en sangre inferior a la demanda de energía en tejidos (principalmente musculares) según Goa (1999); es decir, bajo estas condiciones la piruvato deshidrogenasa no alcanza a convertir el piruvato a Acetil-CoA lo suficientemente rápido y el piruvato comienza a acumularse. Esto generalmente inhibiría la glucólisis y reduciría la producción de ATP, si no fuera porque la LDH reduce el piruvato a lactato (piruvato + NADH + H⁺ --> lactato + NAD⁺). En consecuencia, la depresión ventilatoria se expresa en un aumento de la concentración sérica de LDH (enzima de la producción de lactato) y el consecuente lactato, de acuerdo con lo expuesto por Patel (1996).

En el presente estudio, se obtuvo que el efecto del fentanilo (dosis de 200 µg/Kg) en ratas holtzman anestesiadas con sevorane sobre las concentraciones séricas de lactato deshidrogenasa fue mayor que el efecto con el remifentanilo (dosis de 200 µg/Kg). Se observó que existía una concentración elevada de lactato deshidrogenasa en las ratas anestesiadas con sevorane y fentanilo en las tres primeras muestras tomadas: 30, 60, 90 minutos, en comparación con las ratas anestesiadas con sevorane y remifentanilo; llegando a ser similares ambos grupos a los 120 minutos. Esto debido a que el fentanilo según Raj (2002) conlleva a una mayor depresión ventilatoria y cardiovascular en comparación con el remifentanilo lo que genera como consecuencia una mayor producción de lactato deshidrogenasa y de lactato.

5. Conclusiones

- La administración de fentanilo combinado con sevorane incrementa mucho más la concentración de la enzima lactato deshidrogenasa que la administración de remifentanilo combinado con sevorane en la sangre.

- El aumento de la concentración de la enzima lactato deshidrogenasa se traduce en un aumento de la concentración de ácido láctico en la sangre.
- El estado de hipoxia al que llevan los anestésicos produce un aumento de la concentración de ácido láctico en la sangre y la disminución del pH con la consecuente acidosis.
- La administración de remifentanilo combinado con sevorane tiene menos efectos adversos que la administración de fentanilo combinado con sevorane en su uso como anestésicos durante la anestesia quirúrgica.
- El uso combinado de anestésicos con otros fármacos es hoy en día de gran importancia tanto para reducir costos como para evitar efectos tóxicos del uso de cantidades excesivas de un solo anestésico.
- Anestesiarse implica inducir una depresión del SNC a través de fármacos, conlleva una pérdida de conciencia involuntaria y un bloqueo de la reactividad ante estímulos dolorosos.

6. Referencias

- Charles, F., Lacy, R., Pharm, D., Lora, L., Armstrong, R. (2003). *FCSHP / Drug Information Hand Book*. (9th Edition). Lexi – Comp Inc.
- Crozier, T. A. et al. (1993). TIVA with Meth-alf or propofol-alf in hypogastric laparotomy. Clinical aspects and effects of stress reaction. *Anaesthesiology* 79, pp. 525-31.
- Karen, L. G., Stuart, N. y Spencer, C. M. (1999). *Sevoflurane / Adisinternational limited*. Disponible en: [97.74.136.212/files/.../61BA84FC3DF9F096825C140AAA3D373F.pdf](http://www.adisinternational.com/97.74.136.212/files/.../61BA84FC3DF9F096825C140AAA3D373F.pdf).
- Patel, S.S. y Goa, K. L. (1996) *Sevoflurane: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its clinical use in general anaesthesia*. Drugs.
- RAJ Prithvi, P. (2002). *Tratamiento Práctico del Dolor*(Tercera Edición). Ediciones Harcourt, S.A. Farmacocinética Clínica de los fármacos analgésicos. Disponible en: <http://www.uam.es/departamentos/medicina/anesnet/agenda/farmacologia/remifentanil.htm>.
- Sabiston, (2007). *Tratado de Cirugía. Fundamentos de la práctica quirúrgica moderna*. (17ª edición). España. Elsevier.
- Handford, W. E., Bailin, M. T. y Keneth, D. (2000). *Procedimientos en Anestesia* (5th Edición). Massachusetts General Hospital: Editorial Marban. Disponible en: med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas.../cap91011_anestbloq.pdf