

Estudio funcional del cortisol y ACTH plasmáticos en perros: Respuesta ante el estímulo con hormona liberadora de corticotrofina (CRF) en situación de anestesia

L. Irigoyen¹
A. Jiménez¹
J.J. Bonafonte²
M.A. Sancho¹
A. Viloria²

¹ Dto. de Medicina Interna, Servicio de Endocrinología, Universidad de Zaragoza.

² Dto. de Patología Animal, Sección Cirugía, Fac. de Veterinaria.

Palabras Clave: Endocrinología; Función adrenal; Anestesia.

Resumen. La acción de los agentes anestésicos sobre la ACTH y el cortisol es variable. Nos interesó ver el comportamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en situación de anestesia. Igualmente se estudia la capacidad de respuesta de este eje cuando, estando bajo el efecto de la anestesia, se somete a un estímulo fisiológico. Se observa que el pentotal sódico produce descenso del nivel de cortisol y ACTH. Aún estando el animal anestesiado, las glándulas adrenales tienen capacidad de respuesta ante estímulos fisiológicos.

Aceptado para publicación: Febrero 1988.

Correspondencia:
Dr. L. Irigoyen,
Dpto. de medicina Interna,
Servicio de Endocrinología,
Universidad de Zaragoza,
Zaragoza.

Abstract

The action of the anaesthetic agents on ACTH and cortisol is variable. In the present paper we were interested to see the behaviour of the hypothalamus-hypophysis-adrenal axis in a state of anaesthesia. In the same way we study the response capacity of this axis when, being under the effect of anaesthesia, it is submitted to a physiological stimulus. We observe sodium pentothal produces a decrease in the level of cortisol and ACTH. Even when the animal is anaesthetized, the adrenal glands have the response capacity in the presence of physiological stimuli.

Key Words: Endocrinology; Function Adrenal; Anaesthesia.

Introducción

La acción de los agentes anestésicos sobre ACTH y glucocorticoides es variable: estimulación, inhibición o ausencia de efecto.^(1,3) La mayoría de los anestésicos administrados por inhalación elevan el nivel de glucocorticoides excepto el Metoxifluorano y el Ethrane.^(2,6,8) Con algunos agentes anestésicos intra-

venosos se encuentra elevación del nivel de cortisol y/o 17-hidroxycorticoides a los 30 minutos de anestesia.^(3,8) Sin embargo, los agentes intravenosos derivados de barbitúricos producen descenso de los niveles de 17-hidroxycorticoides plasmáticos, observable tras 45 minutos de anestesia.⁽⁹⁾

Los relajantes musculares no modifican los niveles de cortisol.^(2,8) La neuroleptoanestesia produce efectos variables.

Ante los resultados tan diversos comunicados por los distintos autores, quisimos profundizar en el conocimiento del efecto de un anestésico, pentotal sódico, de uso frecuente en clínica animal.

Nos interesó ver el comportamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal en aquellas situaciones en las que todos los factores, que tanto de manera aferente como eferente incidieran sobre el eje, estuvieran mediatizados por un anestésico. De esta manera nos acercaríamos al conocimiento de la respuesta y de los niveles de respuesta, de las glándulas adrenales, en los eventos frecuentes tanto en la clínica animal, como humana, que se encuentran en la inducción y mantenimiento de la anestesia. Tanto mayor era nuestro interés cuanto que en estas situaciones es imprescindible, o al menos necesario, el mantener un adecuado equilibrio metabólico tanto en lo referente al metabolismo de electrolitos y agua, como de glucosa y otras fuentes de energía, todos ellos regulados e interregulados, al menos en buena parte, por

Tabla I. Valores medios absolutos de Cortisol y ACTH ante anestesia con Tiopental y tras estímulo de CRH.

	Administración de CRH										
	Antes de la anestesia	15'	30'	45'	60'	75'	90'	15'	30'	45'	60'
Cortisol	6,35	4,47	3,12	3,19	4,19	2,87	4,35	8,07	8,87	8,45	8,94
ACTH	53,4	46,2	29,8	31,7	27,3	30,9	30,6	61,4	78	57,4	68,7

Cortisol expresado en mg/dl.
ACTH expresado en pg/ml.

Tabla II. Valores medios de los índices de crecimiento de Cortisol y ACTH ante anestesia con Tiopental y tras estímulo con CRH.

	Administración de CRH										
	Antes de la anestesia	15'	30'	45'	60'	90'	15'	30'	45'	60'	90'
Cortisol	1	0,68	0,47	0,50	0,80	0,50	0,82	1,36	1,52	1,62	1,65
ACTH	1	0,90	0,51	0,54	0,51	0,55	0,55	1,17	1,65	1,07	1,44

los niveles de glucocorticoides. Por todo lo cual, el conocimiento del comportamiento de los niveles de cortisol en los distintos tiempos de la anestesia nos pareció, además de interesante desde el punto de vista científico, práctico desde la vertiente clínica tanto experimental como animal.

Se plantea la cuestión de si estando las glándulas, tanto hipofisaria como adrenales, influidas en su acción secretora por el efecto del anestésico, serían capaces de responder a algunos estímulos de los considerados fisiológicos.

Por tanto, nos surgieron algunas preguntas:

1) ¿Cómo se comportan las glándulas hipofisaria y adrenales ante la acción de CRH (factor liberador de ACTH), conocido estimulante de estas glándulas? Es decir, ¿sería capaz CRH no sólo de nivelar la acción producida por el anestésico sobre hipofisis-adrenal,^(10,12) sino también de estimular la secreción de la glándula adrenal estando el animal bajo el efecto de la anestesia?^(5,7)

2) Si esta acción es posible, ¿será como parece presumible a partir de estimular la secreción de ACTH?⁽¹⁾

Material y Métodos

Animales de experimentación: Se ha utilizado como animal de experimentación el perro. El grupo constó de 10 animales, incluyendo 6 machos y 4 hembras. Sus pesos estaban en un rango entre 10,5 y 30 kg, y su edad se podía cifrar de forma aproximada entre 6 meses y 4 años.

Previamente a la anestesia, el animal era tratado con un tranquilizante, propionil-promazina (Combelen R-Bayer), a la dosis de 0,05 cc/kg de peso. A los 15 minutos se administraba tiopentona sódica, disuelta en suero salino isotónico, a la concentración de 2,5%. A continuación, se inyectaba suero glucosado

en perfusión continua durante toda la experiencia, al objeto de mantener una buena hidratación del animal y evitar al máximo cualquier modificación en la respuesta de las adrenales.

Tras la administración del tranquilizante, y antes de comenzar a administrar el anestésico, se tomaba una muestra de sangre por la misma perfusión venosa. Después de iniciar la anestesia se realizaban extracciones de sangre cada 15' durante 90' para determinar niveles de cortisol y ACTH.

El Cortisol aumenta su nivel a los 15' de la inyección de CRH, continuando elevándose durante las siguientes determinaciones. Sin embargo, el incremento de cortisol a los 15' no es significativo. La comparación del nivel a los 30, 45 y 60' con respecto al de referencia, es estadísticamente significativo.

Con respecto a la ACTH, el incremento se hace patente a los 15' de la administración de CRH, siendo máximo a los 30' para descender a los 45'. La elevación a los 15 y 30' es estadísticamente significativa a un nivel de $p < 0,01$.

Observando simultáneamente la respuesta de la ACTH y el cortisol, la elevación significativa de la ACTH es más precoz en el tiempo que la elevación del cortisol; probablemente esta elevación de la ACTH contribuye al mantenimiento del nivel elevado de cortisol.

Discusión

Al igual que ha sido comunicado por otros autores, hemos encontrado en nuestra experiencia, descenso del nivel de cortisol plasmático tras la administración de un anestésico barbitúrico. Hemos observado como este descenso es evidente a los 15' mientras que para^(8,11) sólo era demostrado a partir de los 45'. Este descenso se mantiene al menos durante los 90' de la 1.ª parte de la experiencia, aunque nunca alcanza un decrecimiento semejante al fisiológico. Si así sucediera, por debajo de su nivel noc-

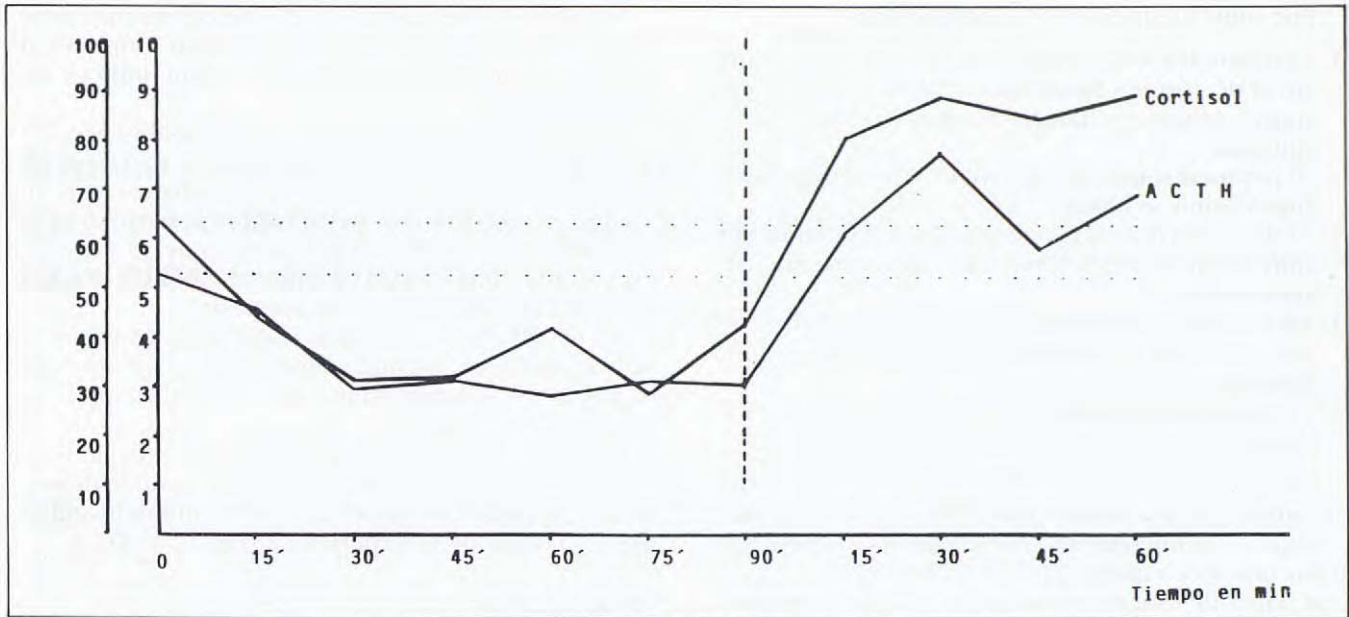


Fig. 1: Valores medios absolutos de Cortisol (mg/dl) y ACTH (pg/ml) durante la anestesia y con estímulo de CRH.

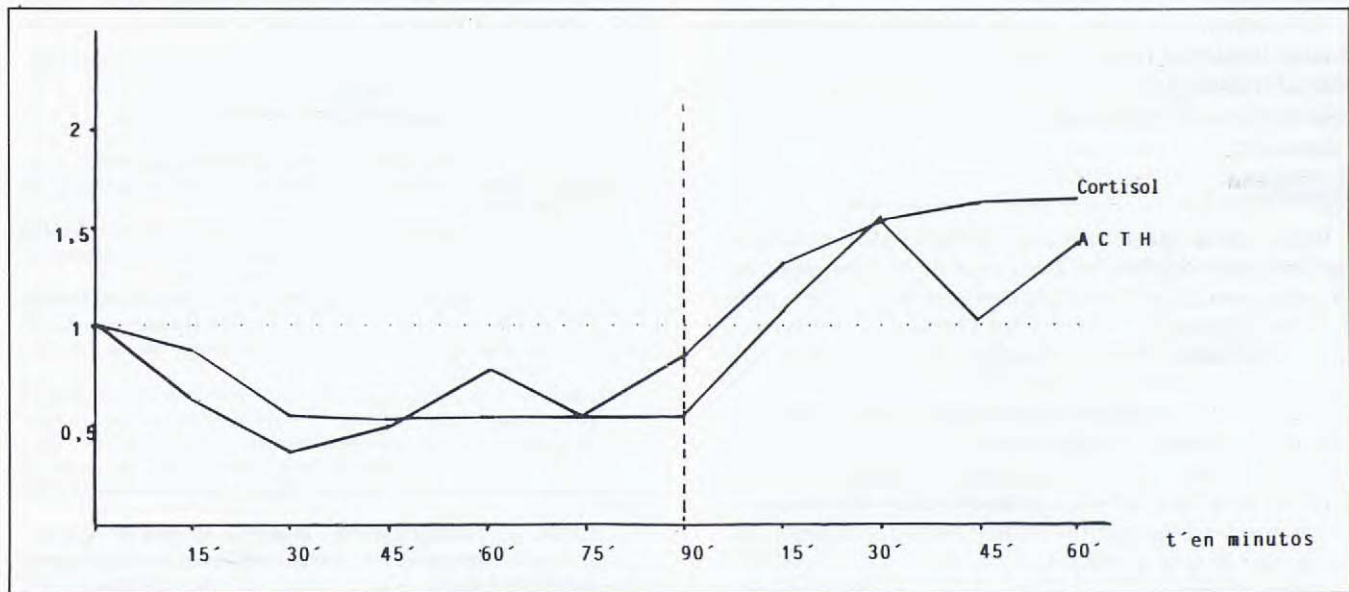


Fig. 2: Índices medios de crecimiento de Cortisol y ACTH durante la anestesia con estímulo de CRH.

turno fisiológico (ritmo circadiano) probablemente comprometería incluso la vida vegetativa del animal.

Este decrecimiento del cortisol puede ser consecuencia de la acción del anestésico en distintos niveles del eje SNC-hipotálamo-hipófisis-adrenal; bien por disminución de la respuesta de la adrenal ante determinados estímulos fisiológicos, bien por disminución de la respuesta de la adenohipófisis, dando lugar a descenso de la ACTH y por tanto descenso del cortisol, e incluso por acción del anestésico a nivel de SNC-hipotálamo, ocasionando descenso de CRH.

Al administrar CRH a dosis farmacológicas, se observa inmediata elevación de la ACTH, seguida de forma próxima de elevación del cortisol, el cual se mantiene durante todo el tiempo de nuestra experiencia,

sugiriendo estos resultados que la anestesia administrada produciría aumento del nivel de excitabilidad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal («bloqueo funcional del eje»). Es posible disminuir, incluso impedir, este «bloqueo» funcional yatrógeno cuando el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal se encuentra bajo la acción de un estimulante fisiológico, CRH, a dosis supra-fisiológicas. De esta manera sucede que el cortisol y la ACTH, tras la administración de CRH, no sólo alcanzan sus niveles iniciales, sino que los sobrepasan aproximadamente en un 50%. Así, se hace evidente como hipófisis y adrenales conservan su capacidad de respuesta aún bajo la acción del anestésico estudiado.

Por todo lo anterior se concluye que:

1. El pentotal sódico produce descenso evidente del nivel de cortisol plasmático y ACTH a los 15 minutos, siendo ya llamativo su descenso a los 30 minutos.
2. El pentotal sódico actúa a nivel central (hipófisis, hipotálamo, o SNC).
3. El descenso del cortisol plasmático, a pesar de ser muy evidente, nunca supera el descenso nocturno fisiológico.
4. En el animal sometido a anestesia, la hipófisis tiene capacidad de respuesta ante el estímulo hipotalámico.
5. La adrenal tiene capacidad de respuesta ante el estímulo con CRH en situación de anestesia.

Cuando el animal llevaba 90' bajo la acción del anestésico se le administraba CRH, a la dosis farmacológica de 1 microgramo por kilogramo de peso, en dosis únicas y rápidas por vía endovenosa.

A partir de este momento se procedía a la extracción de sangre cada 15' durante 60'. Durante este tiempo el animal continuaba bajo el efecto de la anestesia. En todas las muestras de sangre se determinó el nivel de ACTH y cortisol.

El cortisol y la ACTH fueron cuantificados por Radio-Inmunoanálisis: Cortisol (CM-Cort, International CIS) para cortisol total, ACTH (método de doble anticuerpo, Diagnostic Products Corporation).

Resultados

En la Tabla I podemos apreciar los valores medios de Cortisol y ACTH, en cada uno de los animales de la experiencia, en los distintos tiempos antes de la anestesia durante el efecto del Tiopental Sódico y la respuesta ante CRH permaneciendo en estado de anestesia.

Ante la presencia de valores dispares obtenidos en algunos animales y la posibilidad de que alguno de ellos padeciese algún tipo de patología que afectase a su fisiologismo hormonal individual, nos pareció conveniente estudiar los índices de crecimiento de cada uno de los animales.

De esta forma, cada animal es testigo de sí mismo y ante cualquier posible afección o exagerado stress preanestésico podemos valorar su respuesta ante la anestesia y ante el estímulo CRH.

El índice de crecimiento lo obtenemos del coeficiente del valor absoluto en cada tiempo, dividido por el valor absoluto encontrado en el mismo animal antes de realizar la anestesia; obteniendo así la Tabla II en la que se aprecian los valores medios del índice de crecimiento del Cortisol y la ACTH obtenidos en cada uno de los animales.

Podemos observar que el comportamiento ante Anestesia y Estímulo con CRH son muy similares al trabajar con valores absolutos y con índices de crecimiento.

El cortisol desciende al 66,1% del basal ya a los 15 minutos (Fig. 1). Este descenso persiste a lo largo de seis tomas de la experiencia. En la toma correspondiente a los 60 minutos hay un ligero ascenso, no significativo con respecto a los tiempos de 45 y 75 minutos. El tiempo 0 corresponde al valor de la toma previa a la inducción de la anestesia.

La ACTH comienza a descender a los 15 minutos tras la anestesia, alcanza su menor nivel a los 30 minutos y se mantiene así durante todo el tiempo del experimento (Fig. 1).

Observando simultáneamente los niveles de Cortisol y ACTH, vemos cómo ambos descienden de manera casi paralela e igualmente se mantienen similares a lo largo de la experiencia (Figs. 1 y 2).

Bibliografía

1. BAXTER, J.D.; TYRRELL, J.B.: Corteza suprarrenal. En FELIP P. BAXTER, J.D.; BROADUS, A. E.; FROHNAR, L.A. ed. Endocrinología y Metabolismo. México. Mc Graw-Hill. pp 405-537. 1983.
2. DU CAILLAR, J.; D'ATHIS, F.: Les effets endocriniens des anesthésiques. *Encycl. Méd. Chir., Paris. Anesthésie.* pp 36.840 G-10, 1980.
3. CLARKE, R.S.J.; BALI, I.M.; ISAAC, M.; DUNDEE, W.; SHERIDAN, B.: Plasma cortisol and blood sugar following minor surgery under intravenous anaesthetics. *Anaesthesia* 29: pp 545-550, 1974.
4. COOPER, C.E.; NELSON, D.H.: ACTH levels in plasma in preoperative and surgically stressed patients. *J. Clin. Invest.* 41: pp 1.599-1.605, 1962.
5. DE SOUZA, E. and VAN LOON, G.R.: Corticotropin releasing factor increases the adrenocortical responsiveness to adrenocorticotropin. *Experientia* 40: pp 1.004-1.006, 1984.
6. GEORGE, J.M.; REIER, C.E.; LANESE, R.R.; ROWER, J.M.: Morphine anesthesia blocks cortisol and growth hormone response to surgical stress in humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 38: pp 736-741, 1974.
7. JACKSON, R.V. et al.: Synthetic orine corticotropin-releasing hormone: Simultaneous release of propioliopomelanocortin peptides in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 58: pp 740-743, 1984.
8. OYAMA, T.: Corteza adrenal. En Oyama, T. ed. Anestesia en las enfermedades endocrinas. ed. Salvat. Barcelona. pp 37-62, 1977.
9. OYAMA, T.; TAGIKUCHI, M.; AOKI, N.; KUDO, T.: Adrenocortical function relates to thiopental-nitrous oxide-oxygen anesthesia and surgery in man. *Anesth. Analg. Curr. Res.* 50: pp 727-731, 1971.
10. REICHLIN, S.: Neuroendocrinología. Tratado de Endocrinología. Williams, R.H. Ed. Importecnia Madrid. pp 633-696, 1984.
11. SEBEL, P.S.; VERGHESE, C.; MAKIN, H.L.F.: Effect on plasma cortisol concentrations of a single induction dose etomidate or thiopentone. *Lancet suppl.* 10,2: pp 625-626, 1983.
12. VALE, W.; SPIESS, J.; RIVIER, J.: Characterization of a 41-residue orine hypothalamic peptide that stimulates secretion of corticotropin and beta-endorphine. *Science* 213: pp 1.394-1.397, 1981.
13. WYLIE, W.D.; CHURCHILL-DAVISON, H.C.: Anestesiología. Glándulas endocrinas y anestesia. ed. Salvat. Barcelona. pp 987-1.007, 1974.