

Efectos de la hipotermia moderada en los niveles de glucemia de caninos

Ricardo Andrés Ramírez Uscátegui¹ / Rodrigo Lima Carneiro² / Ana Paula Gering³ /
Juliana Vitti Moro⁴ / Newton Nunes⁵

1 Médico veterinario, Universidad de La Salle, Bogotá, Colombia. MSc en Cirugía veterinaria, área de Anestesiología Clínica y Experimental, Universidade Estadual Paulista, Brasil. Actualmente doctorando del programa de Cirugía Veterinaria, área de Anestesiología Clínica y Experimental, Universidade Estadual Paulista.

✉ ramirezuscategui@hotmail.com

2 Médico veterinario, Universidade Federal da Bahia, Brasil. MSc en Ciencia Animal en los Trópicos, área de Anestesiología de la Universidade Federal da Bahia. Actualmente doctorando del programa de Cirugía Veterinaria, área de Anestesiología Clínica y Experimental, FCAV, Universidade Estadual Paulista, Brasil.

✉ rodrigolimacarneiro27@gmail.com

3 Médica veterinaria, Fundação Universidade do Tocantins, Brasil. Residencia en Clínica Quirúrgica y Anestesiología, Universidade Estadual Paulista, Brasil. MSc en Cirugía Veterinaria, área de Anestesiología Clínica y Experimental, Universidade Estadual Paulista.

Actualmente doctoranda del programa de Cirugía Veterinaria, área de Anestesiología Clínica y Experimental, Universidade Estadual Paulista.

✉ geringbr@yahoo.com.br

4 Médica veterinaria, Universidade Estadual Paulista, Brasil. Msc en Cirugía Veterinaria, área de Anestesiología Clínica y Experimental, Universidade Estadual Paulista. Actualmente doctoranda del Programa de Cirugía Veterinaria, área de Anestesiología Clínica y Experimental, Universidade Estadual Paulista.

✉ jvm0103@hotmail.com

5 Médico veterinario, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho, Brasil. MSc en Medicina Veterinaria, Universidade Federal de Minas Gerais, Brasil. PhD en Fisiopatología en Clínica Médica, Universidade Estadual Paulista Julio de Mesquita Filho. Profesor adjunto del Departamento de Clínica y Cirugía Veterinaria, Universidade Estadual Paulista.

✉ newton@fcav.unesp.br

Resumen

Con el objetivo de evaluar las variaciones de la glucemia en caninos sometidos a hipotermia moderada se utilizaron ocho canes adultos, anestesiados con etomidato e isoflurano y sometidos a tres franjas de temperatura: 32-33 °C, 34-35 °C y normotermia 38,5 ± 1 °C, durante 150 min. La glucosa sérica de estos animales fue evaluada en el periodo basal y cada 30 min durante el periodo experimental. La glucemia fue mayor durante los 60, 90 y 120 min, comparada con las concentraciones basales; fue similar en las franjas de temperatura estudiadas y se mantuvo siempre dentro de los rangos para la especie. La aplicación de hipotermia moderada no altera las concentraciones de glucosa, lo que se constituye en un aspecto relevante en la neuroprotección.

Palabras clave: hipotermia inducida, hiperglucemia, anestesia, trauma craneal.

Effects of Moderate Hypothermia in Canine Blood Glucose Concentrations

Abstract

With the purpose of evaluating variations in the blood glucose of dogs subjected to moderate hypothermia, eight adult dogs were used, anesthetized with etomidate and isoflurane and subjected to three temperature ranges: 32-33 °C, 34-35 °C and 38.5 ± 1 °C normothermia for 150 minutes. The serum glucose of these animals was assessed at baseline and every 30 min during the experimental period. Blood glucose was higher during 60, 90 and 120 min, compared with basal concentrations; it was similar in the temperature ranges studied and was always within the range for the species. The application of moderate hypothermia does not alter glucose concentrations, which constitutes an important aspect in neuroprotection.

Keywords: Induced hypothermia, hyperglycemia, anesthesia, cranial trauma.

Efeitos da hipotermia moderada nas concentrações de glicemia de caninos

Resumo

Com o objetivo de avaliar as variações da glicemia em caninos submetidos à hipotermia moderada, se utilizaram oito cães adultos, anestesiados com etomidato e isoflurano e submetidos a três franjas de temperatura: 32-33 °C, 34-35 °C e normotermia 38,5 ± 1 °C, durante 150

min. A glicose sérica destes animais foi avaliada no período basal e a cada 30 minutos durante o período experimental. A glicemia foi maior durante os 60, 90 e 120 minutos comparada com as concentrações basais; foi similar nas faixas de temperatura estudadas e se manteve sempre dentro dos níveis para a espécie. A aplicação de hipotermia moderada não altera as concentrações de glicose, o que se constitui em um aspecto relevante na neuroproteção.

Palavras chave: hipotermia induzida, hiperglicemia, anestesia, trauma craniano.

INTRODUCCIÓN

La hipotermia terapéutica consiste en la reducción de la temperatura corporal con el objetivo de reducir el metabolismo basal y el consumo de oxígeno, lo que propicia protección al organismo en situaciones de isquemia. Sus fines terapéuticos son conocidos desde el siglo XVII, siendo redescubiertos y abandonados con el transcurrir de los años por varios motivos. Actualmente su aplicación se viene incrementando, sin embargo, aún es una técnica poco utilizada y en fase de investigación científica (1).

Por ser considerado un método efectivo para neuroprotección, la hipotermia se aplica en muchas situaciones clínicas. Con la modalidad de hipotermia “moderada” (32 a 35 °C) se han conseguido resultados prometedores en el traumatismo craneoencefálico. Se obtiene disminución en la presión intracraneana, mejoría en la presión de perfusión cerebral y disminución de la isquemia secundaria al trauma cerebral (2). Este tipo de terapéutica puede ser aplicada en accidentes cerebrovasculares (ACV), aunque ha mostrado un aumento en las complicaciones posteriores, como: hipotensión, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, neumonía, trombocitopenia y, peor aún, puede aumentar la presión intracraneana durante el recalentamiento corporal (2).

La reducción de la temperatura en los caninos aumenta la viscosidad de la sangre, la resistencia vascular periférica, el hematocrito, la presión venosa central y la fracción de filtración glomerular. La hipotermia también disminuye la elasticidad vascular, la presión arterial, el consumo de oxígeno, la frecuencia cardíaca, el flujo sanguíneo coronario, el trabajo cardíaco, el flujo urinario, la velocidad de filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal y el volumen de plasma (3, 4).

En los perros, una temperatura corporal de 31 °C reduce el 50-55 % del consumo de oxígeno en el organismo. En temperaturas alrededor de 25 °C el consumo de oxígeno cae a 30-35 %, lo que genera acidosis metabólica, arritmias atriales y ventriculares, hiperglucemia precoz, resistencia a la insulina y depleción del glucógeno hepático. En contrapartida, también deben ser consideradas las complicaciones sistémicas con el uso de hipotermia terapéutica, como bronconeumonías, coagulopatías y acidosis láctica, que resulta de la fatiga muscular por los temblores estimulados desde el hipotálamo (1, 5, 6).

Se ha reportado que la hipotermia favorece la aparición de hiperglucemia una vez que la reducción del metabolismo basal disminuye la producción y secreción de insulina y la captación periférica de glucosa (7). La hiperglucemia se asocia a efectos deletéreos en pacientes críticos, como reducción

de la función inmune, inflamación, hipercoagulabilidad y modulación endotelial (8).

Debido a la importancia de la hipotermia en el contexto de la medicina veterinaria de emergencia, se hace necesario procurar datos sustanciales que aseguren esta medida terapéutica como herramienta indispensable en la terapia intensiva. Por este motivo, el objetivo del presente trabajo fue determinar la franja de temperatura más segura para el mantenimiento de la glucemia como medida terapéutica.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio y aspectos éticos

Estudio experimental prospectivo realizado en las instalaciones del laboratorio de anestesiología de la Facultad de Ciencias Agrarias y Veterinarias de la Universidade Estadual Paulista (FCAV-UNESP), campus de Jaboticabal, SP, Brasil. El proyecto fue aprobado por la Comisión de Ética y Bienestar Animal (Cebea), por medio del protocolo 009811/11.

Muestra y manejo de los animales

Fueron utilizados 8 caninos adultos ($n = 8$), sin raza definida, con pesos entre 7 y 17 kg, machos y hembras, considerados sanos después de la realización de examen físico de rutina y exámenes de laboratorio (cuadro hemático, alanino-amino-transferasa, fosfatasa alcalina, parcial de orina, creatinina, nitrógeno ureico sanguíneo, proteína plasmática total, albúmina y glucemia). Los animales se mantuvieron en caniles individuales del Programa de Pos-graduación en Cirugía Veterinaria, fueron alimentados con concentrado comercial propio para la especie y agua potable *ad libitum*. Terminado el

experimento todos los animales fueron ofrecidos para adopción.

Grupos experimentales

Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos experimentales denominados: grupo control (T control), estos se mantuvieron en normotermia ($38,5 \pm 1$ °C); grupo T 34-35, con animales sometidos a un mantenimiento térmico en la franja de 34 a 35 °C, y grupo T 32-33, en temperaturas de 32 a 33 °C. El intervalo de descanso entre los diferentes grupos experimentales fue de 7 días.

Protocolo experimental

Todos los animales pasaron previamente por ayuno alimenticio de 12 horas e hídrico de 2 horas. Se realizó inducción anestésica por medio de la administración de 2 mg/kg de etomidato (Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda., São José dos Campos, Brasil) por vía intravenosa, en la vena cefálica, que fue previamente cateterizada con uso de un catéter venoso 20 G, después de realizarse tricotomía del área. En seguida se realizó la intubación oro-traqueal con sonda de Magill de diámetro adecuado para cada paciente. El mantenimiento anestésico se instauró mediante la administración de isoflurano (Cristalia productos químicos farmacéuticos, São Paulo, Brasil) 1,5 V% diluido en oxígeno al 100% por medio de circuito anestésico con reinhalación parcial de gases. Los animales recibieron fluidoterapia de mantenimiento con NaCl 0,9% (10 ml/kg/h) durante el procedimiento anestésico. En el tercio medio de la región cervical izquierda fue cateterizada la vena yugular con catéter para acceso venoso central de único lumen (Uni Lúmem® Biomedical Equip e Prod Méd-Cirur Ltda., São Paulo, Brasil) para recolectar las muestras sanguíneas, medición de la glucemia y monitorización de la presión venosa central.

Los grupos sometidos a enfriamiento corporal para inducción de hipotermia (T 32-33 y T 34-35) recibieron la solución intravenosa de mantenimiento y enemas con agua a temperaturas de 4 °C. Una vez conseguida la temperatura objetivo para cada grupo, esta fue mantenida por 150 min con la ayuda de un colchón térmico activo (T/pump® Gaymar Industries Inc, NY, USA). Durante todo el periodo experimental los canes estuvieron monitorizados por medio de un monitor multiparamétrico (DX2010®, Dixtal biomédica indústria e comércio, São Paulo, Brasil) y monitor de mecánica respiratoria (DX8100®, Dixtal biomédica indústria e comércio, São Paulo, Brasil). Al final del experimento la temperatura corporal de los animales fue elevada a 36 °C, utilizando calentamiento con el colchón térmico activo, lámpara infrarroja y enema con agua a 38 °C. Después de alcanzar la normotermia por el proceso de calentamiento corporal se llevó a cabo la recuperación anestésica de los animales.

La glucemia fue determinada con la ayuda de glucómetro comercial (Accu-Chek®, Roche, Mannheim, Germany) y se inició antes de la inducción anestésica (M1) y cada 30 min después de la intubación, realizando un total de 4 momentos (M2, M3, M4 y M5).

Análisis estadístico

Los datos fueron sometidos a análisis estadístico sistematizado (MiniTab 15®, Minitab Inc., PA, USA) aplicando análisis de varianza para datos paramétricos en modelo lineal general y comparaciones entre los tratamientos y momentos por medio de test de Tukey ($p < 0,05$).

RESULTADOS

La glucemia fue significativamente mayor ($p < 0,05$) durante los momentos M2, M3 y M4, que los nive-

les basales M1, siendo similar su comportamiento en todos los grupos de tratamiento analizados y encontrándose siempre dentro de los rangos normales indicados para la especie canina (figura 1).

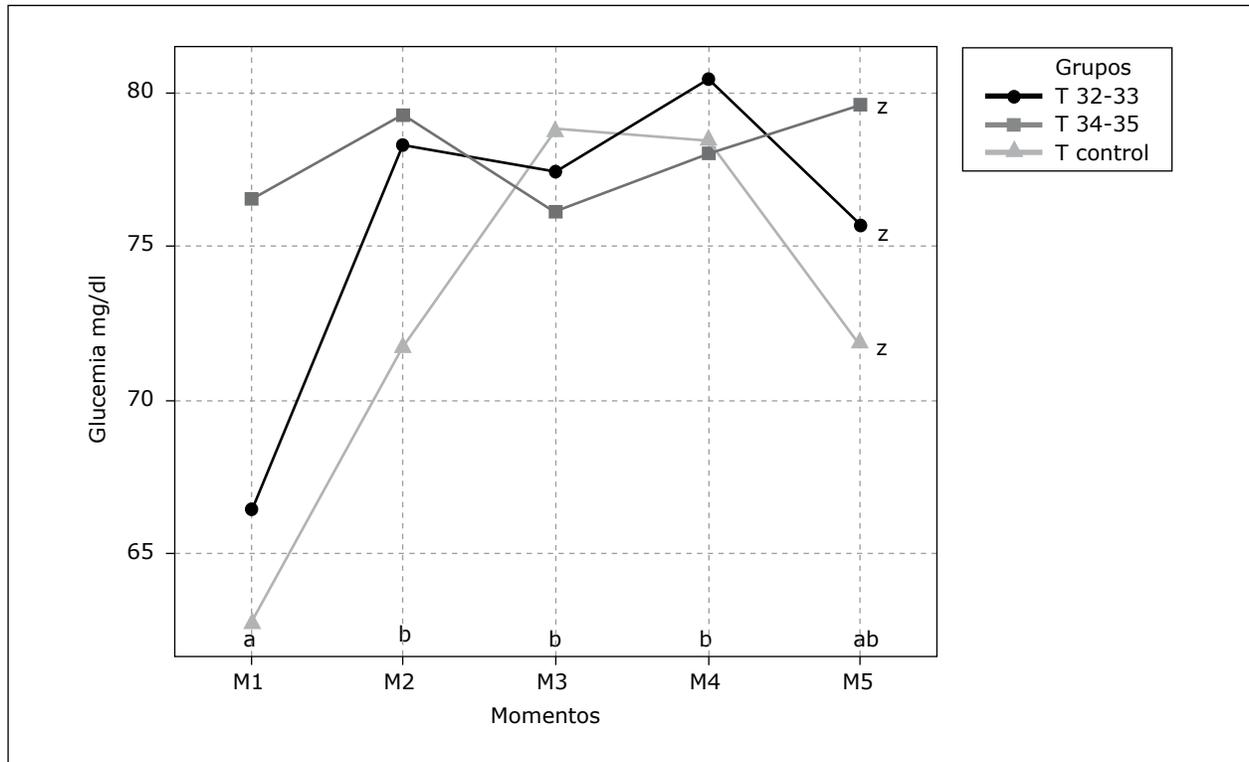
DISCUSIÓN

Contrario a la expectativa, no se observaron valores elevados de glucosa durante el momento M1, en el cual ya se había realizado la preparación anestésica de los animales, en función del manejo, la restricción física, venopunción y administración de fármacos; era de esperarse que se pudiera inducir estrés, con el consecuente aumento sérico de la concentración de cortisol e hiperglucemia (7). Por tanto, se verificó que la manipulación de los canes no interfiriera con su función metabólica.

En nuestro estudio, el aumento de la glucosa sérica observado durante la anestesia general en los momentos M2, M3 y M4 corrobora los reportes de Loepke et ál. (9), en 2006, quienes afirman que la disminución del metabolismo basal ocasionada por el uso de isoflurano deprime la secreción de insulina, siendo esta la causa más probable del aumento en la glucemia observado por los autores. Entretanto, en ningún momento constatamos hiperglucemia clínica. Todos los tratamientos que fueron probados y presentaron variaciones similares en los niveles de glucosa.

Silva (7), en el 2006, describió que la hiperglucemia puede presentarse en la hipotermia de modalidad “profunda” (menos de 32 °C) debido a una menor liberación de insulina, reduciendo el consumo de glucosa. Sin embargo, también puede ser hallada hipoglucemia en pacientes que se encuentran sometidos a largos periodos de temblores (7). Basado en estas premisas, la normoglucemia observada en nuestro estudio dentro de las franjas de temperatura probadas puede ocurrir en el tratamiento con hipotermia de modalidad “moderada”.

Figura 1. Representación gráfica de los niveles de glucosa sérica (mg/dl) para cada una de las franjas de temperatura y momentos evaluados en caninos



Nota: letras distintas indican diferencia estadística ($p < 0,05$).

Según Polderman (10), en 2004, entre las complicaciones del tratamiento hipotérmico en terapia intensiva se encuentra la resistencia a la insulina, que resulta en hipoinsulinemia por retroalimentación negativa, este mecanismo culmina con el aumento en los niveles séricos de glucosa, lo que genera controversia para el uso de la hipotermia como modalidad terapéutica, ya que los pacientes hiperglucémicos presentan mayores tasas de mortalidad cuando se encuentran con trauma craneoencefálico grave (10). En contrapartida, Dietrich en 1993 afirmó que el empleo de hipotermia en ratones ya hiperglucémicos disminuye las lesiones cerebrales (11). En general, el mantenimiento de los niveles de glucosa dentro de los parámetros normales, evidenciado en este experimento, usando modalidad de hipotermia “moderada”, puede

prevenir los efectos nocivos de la hiperglucemia mencionados, en concordancia con los resultados de Dietrich (11).

Estudios clínicos y experimentales indican que la hiperglucemia puede agravar las consecuencias del trauma e isquemia cerebral (7, 8, 10). Aun así, trabajos como el de Dietrich (11), en 1993, comprueban que la hipotermia moderada en ratones hiperglucémicos atenúa significativamente los daños resultantes de la isquemia cerebral. Haldane y Marks en 2004 afirmaron que con la aplicación de hipotermia moderada en conjunto con soporte vascular para mantener la presión sanguínea se consigue mejorar la recuperación cerebral después de un paro cardiorrespiratorio en perros (12).

Los estudios y las publicaciones referenciados apoyan el uso de la hipotermia moderada como coadyuvante en las maniobras de neuroprotección, resaltando que en esta modalidad terapéutica las lesiones cerebrales derivadas de la hiperglucemia pueden ser minimizadas. Estos resultados abren la puerta para investigaciones que aborden la terapéutica hipotérmica como tratamiento coadyuvante del trauma cráneoencefálico, resucitación cerebrocardiopulmonar y ACV, por medio de estudios clínicos, o modelos experimentales.

La aplicación de hipotermia terapéutica de modalidad moderada en la franja de 32 a 35 °C resulta en normoglucemia, lo que puede ser un factor importante para la neuroprotección en caninos con injuria cerebral.

REFERENCIAS

1. Anjos CR, Cerqueira LA, Santiago GP, Moraes TM. O potencial da hipotermia terapêutica no tratamento do paciente crítico. *Mundo Saúde*. 2008;1(32):74-8.
2. Pedroza JR. Cuidado pós ressuscitação. In: Cavalcanti LI, Cantinho FAF, Assad A, editors. *Medicina perioperatória*. Rio de Janeiro: SAERJ; 2006. p. 1289-301.
3. Scott EM, Buckland RA. Systematic review of intraoperative warming to prevent postoperative complications. *AORN J*. 2006;5:13-4.
4. Haskins SC. Monitoring anesthetized patients. In: Tranquilli WJ, Thurmon JC, Grimm KA, editors. *Lumb & Jones Veterinary Anesthesia and Analgesia*, 4 edition. Iowa: Blackwell Publishing; 2007. p. 533-58.
5. Poveda VB, Piccoli M, Galvão CM, Sawada NO. Métodos de Prevenção e reaquecimento do paciente para o perioperatório. *REE*. 2005;7:266-72.
6. Yazbek KVB. Hipotermia. In: Fantoni DT, Cortopass SRG, editors. *Anestesia em cães e gatos*. 2 edition. São Paulo: Roca; 2010. p. 605-10.
7. Silva GAM. Hipotermia terapêutica. In: Cavalcanti LI, Cantinho FAF, Assad A, editors. *Medicina perioperatória*. Rio de Janeiro: SAERJ; 2006. p. 1269-77.
8. Knieriem M, Otto CM, Macintire D. Hyperglycemia in Critically Ill Patients. *Comp Cont Ed Pract Vet*. 2007;29(6):360-72.
9. Loepke AW, McCann JC, Kurth CD, McAuliffe JJ. The Physiologic Effects of Isoflurane. *Anesthesia in Neonatal Mice*. *Anesth Anal*. 2006;102:75-80.
10. Polderman KH. Application of therapeutic hypothermia in the ICU: opportunities and pitfalls of a promising treatment modality. Part 1: Indications and evidence. *Intensive Care Med*. 2004;30:556-75.
11. Dietrich WD, Alonso O, Busto R. Moderate hyperglycemia worsens acute blood-brain barrier injury after forebrain ischemia in rats. *Stroke*. 1993;24:111-6.
12. Haldane S, Marks SL. Cardiopulmonary Cerebral Resuscitation: Emergency Drugs and Postresuscitative Care. *Comp Cont Ed Pract Vet*. 2004;26(10):791-9.