

11202  
51  
zej

# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios Superiores

Instituto Mexicano del Seguro Social

Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza"

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA



*U. B.  
H. Alvarez*

Antagonismo del Bloqueo Neuromuscular  
producido por el Bromuro de Pancuronio  
con Hidrocortisona.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**ANESTESIOLOGO**

P R E S E N T A

**DR. MARIO A. SAN MIGUEL ALVAREZ**

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1980

**FALLA DE ORIGEN**



SECRETARÍA DE ENSEÑANZA Y CULTURA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
C. M. LA RAZA

*[Firma]*



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

En el hombre, la hipofisectomía total se ha utilizado como procedimiento terapéutico en casos de alteraciones endócrinas, cáncer metastásico y cambios vasculares asociados a diabetes mellitus;<sup>5,6</sup> sin embargo, se ha observado que en animales adrenalectomizados e hipofisectomizados, existe un defecto en la transmisión neuromuscular. En un paciente con panhipopituitarismo, se manifiestan cambios electromiográficos e histológicos musculares. En animales adrenalectomizados se observan defectos en la transmisión nerviosa y en la unión neuromuscular, así como en el músculo; los tres sitios son igualmente sensibles a la falta de hormonas adrenocorticales.<sup>3,7</sup> La administración de ACTH mejora la función neuromuscular de pacientes con miastenia gravis y las hormonas adrenocorticales mejoran la función neuromuscular en pacientes con insuficiencia adrenal.<sup>3</sup>

Meyers,<sup>3</sup> observó que en un paciente diabético sometido a criohipofisectomía, la estimulación de un nervio periférico produjo buena respuesta de contracción, después de la administración de hidrocortisona, durante el bloqueo neuromuscular con bromuro de pancuronio.

La acción farmacológica de dos drogas administradas en forma simultánea puede ser en forma independiente y/o modificando el efecto de una o de ambas.<sup>8</sup>

La influencia de los esteroides sobre el metabolismo de las drogas y sus posibles consecuencias no están determinadas.<sup>7</sup>

Breckenridge, ha demostrado que durante la infusión endovenosa de hidrocortisona, se disminuye la vida media de la antipirina y se aumenta la oxidación de la fenilbutazona después de su administración prolongada. Por otro lado, Flanagan, reportó un aumento de la vida media de la antipirina durante la infusión endovenosa de hidrocortisona,<sup>8</sup> mientras que Meyers<sup>3</sup> y Laflin<sup>2</sup>, comunicaron una disminución del efecto producido por el bromuro de pancuronio consecutiva a la administración de esteroides.

Se desconoce el mecanismo de esta interacción, sin embargo, es posible que se produzca debido a la similitud de sus núcleos ciclopentanofenantreno. El sitio puede incluir competencia a nivel de la unión mioneural, de la proteína transportadora o inducción de biotransformación hepática; otra posibilidad es la disminución de la potencia del relajante.<sup>2,9</sup>

El bromuro de pancuronio es un amonio bicuaternario con núcleo esteroide, que produce un bloqueo neuromuscular competitivo no despolarizante.<sup>1,2,4</sup>

En base a estas observaciones, se realizó un estudio en el que se administró hidrocortisona a pacientes con relajación muscular producida por bromuro de pancuronio. Se registró el tiempo de acción del relajante, se consideró como tiempo de latencia, el momento en el cual no se obtenía una respuesta de contracción al aplicar un estímulo al nervio cubital con un estimulador eléctrico y su terminación al producirse una respuesta tetánica de la mano y el antebrazo.

#### Material y Método

Se estudiaron 30 pacientes del sexo masculino y femenino divididos en dos grupos de 15 cada uno, su edad varió entre la tercera y la quinta década de la vida, con estado físico de 1 a 3, de acuerdo con los parámetros de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA). Se incluyeron en el estudio pacientes programados para cirugía de "Urgencia" y "Electiva", que requerían relajación muscular. Se excluyeron del estudio a los pacientes que recibían hormonoterapia que tenían enfermedades infecciosas activas o con trastornos electrolíticos, con endocrinopatías y/o con diabetes mellitus descontrolada.

La medicación preanestésica consistió en atropina -- 0.010 mg/Kg iv, dehydrobenzperidol 0.100 mg/Kg iv y citrato

de fentanyl 0.002 mg/Kg iv, 10 minutos antes de iniciar el acto anestésico.

La inducción se realizó con tiopental (5 mg/Kg iv) y de 30 a 40 segundos previos a su administración, se aplicó bromuro de pancuronio (0.100 mg/Kg iv) para la intubación endotraqueal. El mantenimiento anestésico se realizó con óxido nitroso-oxígeno al 50% (flujo total de 4 litros), halotano a concentraciones variables (0.5 a 2%) y citrato de fentanyl (0.001 mg/Kg iv) cuando se requería analgesia.

El Grupo I fué tomado como control, y a los pacientes no se les administró hidrocortisona.

Al Grupo II se le administró hidrocortisona a dosis de 40 mg/Kg iv, 5 a 10 minutos después de establecida la relajación muscular.

Se monitorizó la relajación muscular con un estimulador de nervios periféricos, efectuándose la estimulación sobre el nervio cubital, hasta la recuperación total (tetanización de mano y antebrazo).

## Resultados

En el Grupo I (control), la edad de los pacientes y -

el peso promedio fué 35 años y 67 Kgs. respectivamente. El tiempo de latencia del relajante muscular fué de 4.26 minutos y la duración del mismo de 152 minutos como promedio. - Cuadro 1.

En el Grupo II (hidrocortisona), la edad y el peso -- promedio fué de 28 años y 62 Kgs. respectivamente. Se obser--  
vó un tiempo de latencia de 4.4 minutos. La duración prome--  
dio de la relajación fué de 74 minutos. Cuadro 2.

Estos resultados fueron procesados estadísticamente -  
mediante la prueba de "T" de "Student" y no se encontró una  
diferencia significativa en el tiempo de latencia. Lo que -  
nos indica que no hubo diferencias entre los dos grupos an--  
tes de aplicar hidrocortisona. En relación al tiempo de ac--  
ción del relajante, la diferencia fué significativa -----  
( $P < 0.001$ ). Lo que indica que se produce una disminución -  
en el tiempo de acción del relajante muscular cuando se ad--  
ministra hidrocortisona por vía endovenosa. Fig. I y II.

### Discusión

En el organismo vivo, la interacción medicamentosa es  
tá sujeta a numerosos factores; algunos influyen sobre la -  
farmacodinamia (respuesta a la droga) y otros en la farmaco

cinética (intensidad de la respuesta) y/o en ambas.<sup>14</sup>

La respuesta a una droga puede variar de acuerdo al peso, talla, edad, sexo, y otras características hereditarias, así como el estado de salud y/o de enfermedad.<sup>14</sup>

Otros factores son las variables relacionadas con la forma de administración del medicamento como son la dosis, la forma de presentación, la ruta y la administración previa de la misma o de una droga diferente.<sup>14</sup>

Los efectos producidos por la interacción de drogas pueden ser conocidos de antemano, mediante el conocimiento farmacológico de los agentes empleados.<sup>15</sup>

Ciertas drogas compiten por sitios de unión de proteínas plasmáticas o tisulares ( una droga que se una más fuertemente, puede desplazar a otra ). En la mayoría de las veces, el aumento plasmático de la droga desplazada no es muy significativo.<sup>15</sup>

La mayor actividad de una droga puede efectuarse -- por la inhibición de la biotransformación de una de ellas por otra. Puede haber también disminución de la actividad de la droga por aceleración de la biotransformación de -- una droga por otra, como resultado de la inducción enzimá



tica.<sup>15</sup>

En la circulación, el cortisol se encuentra unido a una globulina llamada globulina fijadora de corticosteroides (CBG) o transcortina. Hay también un menor grado de unión a la albúmina.<sup>13,16</sup>

En condiciones normales, alrededor del 85% del cortisol está ligado a la CBG y el 10% está unido a la albúmina, el resto es cortisol libre y representa el glucocorticoide metabólicamente activo en la circulación.<sup>16</sup>

La respuesta del cortisol plasmático al trauma quirúrgico, es debida principalmente a la estimulación del sistema hipófisis-adrenal, lo que dá como resultado un aumento de la secreción de cortisol.<sup>16</sup>

Las aplicaciones de corticosteroides en anestesia y cirugía, son múltiples y desempeñan un papel importante en la preservación y mantenimiento de la homeostasia.<sup>6,11,16.</sup>

Se ha mencionado que pudiera haber un efecto agudo de la hidrocortisona sobre la oxidación de las drogas en el hombre ya que existe poca información sobre la influencia de la administración repetida de corticosteroides sobre la actividad de las enzimas del metabolismo de las --

drogas.<sup>8</sup>

Estudios hechos en animales de experimentación, reportan que la administración prolongada de corticosteroide puede conducir a la inducción enzimática.<sup>8</sup> Por otro lado, se ha encontrado que el bromuro de pancuronio, no tiene un efecto apreciable sobre los niveles plasmáticos de cortisol en el hombre.<sup>16</sup>

La rapidez con la que se inicia la acción y el tiempo de duración del relajante, está en función de la dosis administrada y por consiguiente, del gradiente de concentración entre la sangre y el receptor.<sup>1,4,10</sup>

La recuperación de la respuesta muscular semejante a la de control, no significa sin embargo, una recuperación total del efecto del relajante.<sup>4</sup>

### Conclusiones

Por lo anterior, se deduce que es factible la disminución del tiempo de acción del relajante (bromuro de pancuronio), en pacientes con terapia esteroidea previa a la cirugía o bien cuando es necesario su empleo transoperatorio como en el estado de shock o de paro cardíaco, así como enfermedades endócrinas.

Se debe tener presente, que en casos que ameriten - el uso de hidrocortisona, se podrá requerir la administración de dosis subsecuentes de bromuro de pancuronio para mantener un estado óptimo de relajación.

Es imperativo el monitoreo constante y adecuado del bloqueo neuromuscular, por medio de un estimulador eléctrico de nervios periféricos.

#### Resumen

Se estudiaron 30 pacientes, de sexo masculino y femenino divididos en dos grupos de 15 cada uno. Se aplicó la mediación preanestésica 10 minutos antes de iniciar el acto anestésico, con atropina (0.010 mg/Kg iv), dehydrobenzperidol (0.100 mg/Kg iv) y citrato de fentanyl ( 0.002 mg/kg iv).

La inducción de la anestesia se realizó con tiopen tal sódico ( 5 mg/Kg iv ) y bromuro de pancuronio ( 0.100 mg/Kg iv ) para intubación endotraqueal. El mantenimiento fué con óxido nitroso-oxígeno al 50% ( 4 litros de flujo total ), halotano a concentraciones variables y citrato de fentanyl ( 0.001 mg/Kg iv ) en dosis fraccionadas.

Los pacientes del Grupo I sirvieron de control y a

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

los pacientes del Grupo II se les administró hidrocortisona a la dosis de 40 mg/Kg iv de 5 a 10 minutos después de establecida la relajación muscular.

Se pudo comprobar que el tiempo de acción del relajante muscular en el grupo tratado con hidrocortisona fue mejor ( $P < 0.001$ ), lo que indica un reducción del tiempo de acción del mismo.

## Summary

Two groups of fifteen patients each who underwent - major surgery were studied at "La Raza", Medical Center.

All patients were premedicated with atropine 0.010 mg/Kg iv, dehydrobenzperidol 0.100 mg/Kg iv, and fentanyl 0.002 mg/Kg iv. A dose of thiopental of 5 mg/Kg iv was - followed immediately by a dose of pancuronium bromide -- 0.100 mg/Kg iv to facilitate the endotracheal intubation.

Anesthesia was maintained with nitrous oxide-oxygen (50%), halothane and repeated doses of fentanyl as necessary (0.001 mg/Kg iv). The ulnar nerve was stimulated with an electrical stimulator.

The patients of Group II received hydrocortisone - (40 mg/Kg iv) between 5 and 10 minutes after the twitch - response to the electrical stimulation was abolished with the administration of pancuronium.

Following the intravenous administration of hydrocortisone, the neuromuscular effect of pancuronium was -- reduced significantly ( $P = < 0.001$ ).

CUADRO-1

GRUPO I

(Control)

CASO No.	EDAD (años)	PESO (Kg.)	LATENCIA (minutos)	DURACION (minutos)
1	40	68	5	90
2	28	80	5	180
3	33	60	4	150
4	45	45	5	160
5	34	70	4	155
6	43	65	4	170
7	29	70	5	185
8	31	65	3	155
9	25	68	3	125
10	46	68	5	170
11	28	60	3	130
12	42	60	5	120
13	37	80	3	160
14	35	70	5	160
15	30	75	5	180
$\bar{X}$	35	67	4.26	152
S			$\pm 0.88$	$\pm 26$

CUADRO-2

GRUPO II

(Hidrocortisona)

CASO No.	EDAD (años)	PESO (Kg.)	LATENCIA (minutos)	HIDROCORTISONA (minutos)	DURACION (minutos)
1	21	56	6	5	80
2	38	70	5	8	70
3	23	60	5	5	75
4	25	50	5	8	85
5	21	50	3	5	70
6	28	68	2	5	70
7	30	60	6	5	70
8	45	50	3	10	75
9	45	70	4	5	90
10	37	50	3	10	95
11	23	55	5	5	65
12	21	70	5	5	65
13	29	55	4	5	85
14	22	60	5	5	60
15	23	65	5	5	60
$\bar{X}$	28	62	4.4		74
S			$\pm 1.18$		$\pm 10$

FIGURA - I

LATENCIA  
(promedio)

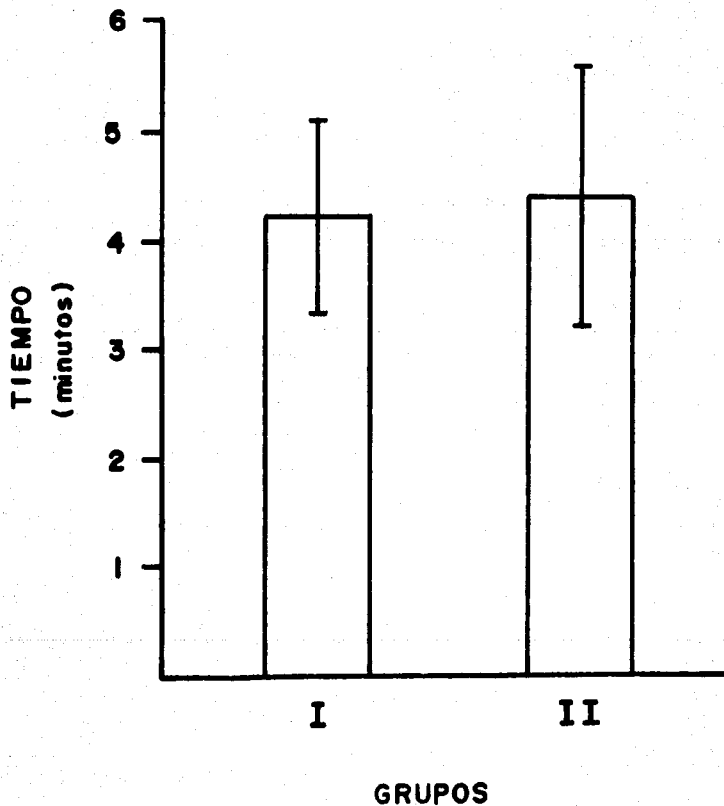
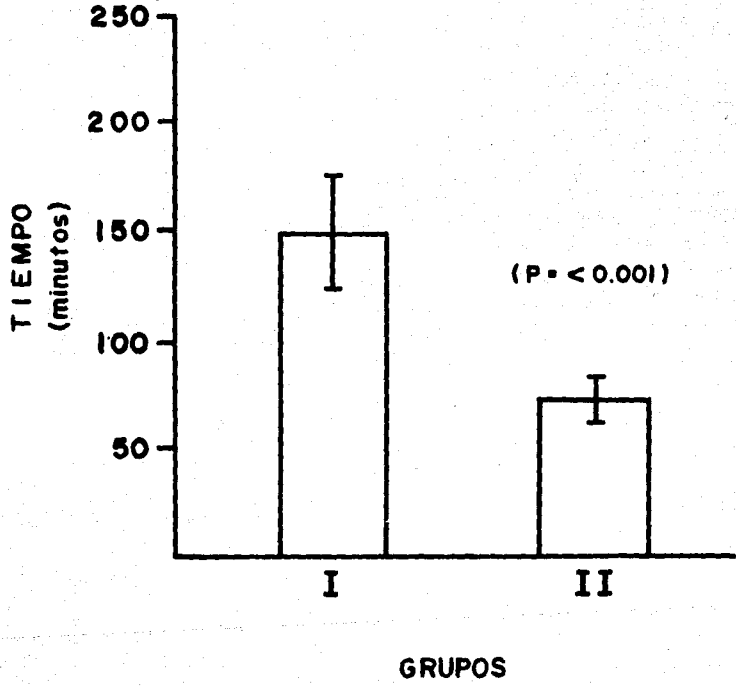




FIGURA - II

DURACION  
(promedio)



## REFERENCIAS

1. Agoston, S.: The relationship between Disposition and Duration of Action of Steroidal Neuromuscular Blocking Agents  
*Acta Anaesth Scand* 21: 24-30, 1977
2. Laflin, M., J.: Interaction of Pancuronium and Corti - costeroids  
*Anesthesiology* 45 (5): 471, 1977
3. Meyers, E., F.: Partial Recovery from Pancuronium Neuromuscular Blockade following Hydrocortisone Administration  
*Anesthesiology* 46 (2): 148-150, 1977
4. Norman, J.: The Neuromuscular Blocking Action of Pancuronium in man During Anaesthesia  
*Brit J Anaesth* 42: 702-710, 1977
5. Oyama, T.: Anestesia en las Enfermedades Endócrinas  
Salvat Editores 30-35, 1977
6. Pearson, O., H.: Endocrine Consequences of Hypophysec - tomy  
*Anesthesiology* 24 (4) : 563, 1963
7. Stewart, A., G.: Hypopituitarism and Flexor Muscle - Spasm  
*Acta Endocrinol* 53: 489-498, 1966

8. Breimer, D., D.: Influence of Corticosteroid on Hexobarbital and Tolbutamide disposition  
Clin Pharmacol Ther 24 (2): 208-212, 1978
9. Levine, R., R.: Pharmacology: Drugs Actions and Reactions  
Little, Brown and Company 283-299, 1978
10. Feldman, S., A.: Relajantes Musculares  
Salvat Editores 155-173, 1975
11. Wilson, A., M.: Anaesthesia for Sheehan's Syndrome  
Brit J Anaesth 40: 996-998, 1968
12. Agoston, S.: Relationship of the Serum Concentration of Pancuronium to Its Neuromuscular Activity in Man  
Anesthesiology 47: 509-512, 1977
13. Angeli, A.: Diurnal variation of prednisolone binding to serum corticosteroid-binding globulin in man  
Clin Pharmacol Ther 23 (1): 47-53, 1978
14. Idem (9) pags. 241-266
15. Idem (9) pags. 267-299
16. Idem (5) pags. 37-62