

11202
40
2 eje.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO "LA RAZA"

INTERACCION CIMETIDINA - VECURONIO



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

T E S

Que para Obtener la Especialidad en

ANESTESIOLOGIA

Presenta:

25 MAR 15 1964

SECRETARIA DE SERVICIOS
ESCOLARES

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. LUIS ANTONIO LOPEZ GOMEZ

6680
[Handwritten signature]



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

México, D. F.

1992



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.

A mis padres

Rafael López Alvarado

Angélica Gómez de López

Con todo mi cariño y agradecimiento.

A mi esposa Rossi
Por su gran apoyo
y comprensión.

A mis hermanos:
Rafael y Adriana.

A mis maestros:
Por su enseñanza y
dedicación.

Al Dr. Mario Calderón Mancera.
Mi respeto y admiración.

INTERACCION CIMENTIDINA VECURONIO

Dr.Luis Antonio López Gómez*

Dr.Juan José Dosta Herrera**

Dr.Luis A.Cardenas Arreguín**

Dr.Mario Claderón Mancera****

Durante la práctica de la anestesia, es común la asociación de medicamentos para determinados fines específicos (seda - ción, analgesia, antieméticos, antisialogogos, broncodilatadores , antihipertensivos, etc.) en estas asociaciones surgen interaccio - nes farmacológicas.

Las interacciones farmacológicas se clasifican en Farma - cocrinéticas y Farmacodinámicas. Las interacciones farmacocinéticas pueden ocurrir durante los procesos de : absorción, distribu - ción, metabolismo y eliminación del fármaco. Las interacciones far

* Médico Residente.

** Médico Adscrito al servicio de Anestesiología H.E.C.M. La Raza.

*** Médico Jefe de servicio de Anestesiología H.G.Z.#29

**** Médico Jefe de servicio de Anestesiología H.E.C.M. La Raza.

macodinámicas resultan de la interferencia de uno o más medicamentos con los sitios receptores. (1) (2)

En otros estudios, incluso, se ha reportado que existen interacciones al diluir los propios medicamentos con distintos solventes o soluciones. (3)

En este rubro, el médico anestesiólogo está expuesto a dichas interacciones, ya que tiende a administrar una variedad de medicamentos; por lo tanto, es importante tener conocimiento de estas interacciones para valorar el costo-beneficio de su administración.

El uso de la cimetidina en nuestra práctica está encaminada a ser una medida preventiva en aquellos grupos con riesgo de aspiración pulmonar de contenido gástrico, así como a evitar el síndrome de Mendelson. (4)

Es así como surgió el interés de estudiar el efecto de un antagonista de los receptores H_2 , la cimetidina, sobre la duración del bloqueo neuromuscular inducido por un agente bloqueador no despolarizante, el bromuro de vecuronio.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron a un grupo de 30 pacientes adultos, de uno y otro sexo, programados para cirugía abdominal electiva. Se dividieron en dos grupos de 15 pacientes cada uno. El estado físico fue de 1 y 2 de la A.S.A., con un peso de 20% del peso ideal, condiciones hemodinámicamente estables en cuanto a presión arterial y frecuencia cardíaca. Fueron incluidos pacientes sin patologías neuromusculares; sin empleo de fármacos bloqueadores de la histamina o aminoglucósidos y sin patología hepática. En este estudio se excluyeron a aquellos pacientes que aunque cumplieron en un principio con los criterios antes mencionados, sufrieron complicaciones en el transoperatorio y requirieron tratamiento por otro servicio o la administración de algún medicamento no contemplado.

En el grupo I los pacientes no recibieron medicación preanestésica, mientras que el grupo II recibió, una primera dosis de cimetidina de 300mg por vía oral la noche previa a la cirugía, y una segunda dosis idéntica a la primera, dos horas antes de la inducción de la anestésia.

En el quirófano el bloqueo neuromuscular fue evaluado con el estimulador de nervios periféricos (Microstim, Neurotechnology, Inc, Houston Tx.) usando electrodos sobre la superficie del trayecto del nervio radial a nivel de la muñeca, seguido de la administración de fentanyl (0.002 mg/kg), e inducción tiopental (5mg/ kg). Posteriormente, se aplicó mediante el estimulador de nervios

periféricos un estímulo de tren de cuatro (TOF) y se observó la respuesta(0% de relajación). A continuación se administró bromuro de vecuronio a razón de 0.100 mg /kg, y la relajación fue evaluada con estímulos de TOF, hasta que se presentó la relajación al 100% procediéndose a intubar, se registraron los tiempos para obtener cada porcentaje de relajación .

El mantenimiento se realizó con O_2 al 100% y halotano , a concentraciones variables y con dosis suplementarias de fentanyl de acuerdo a los requerimientos, para ambos grupos en idéntica forma. La relajación fue evaluada en forma periódica a intervalos de 2 minutos hasta la completa recuperación del estado de relajación ; se administraron dosis adicionales de vecuronio al llegar al estado de relajación nula, y se cuantificó la duración de cada dosis , los resultados se expresaron en medias \pm desviación standard, y la comparación entre los grupos utilizando "t" Student, la significancia estadística fue asumida cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron a 30 pacientes divididos en dos grupos de -
15 casos cada uno :

Los datos referentes a edad, sexo, talla, peso y estado fí
sico de los pacientes se presentan en los cuadros 1 y 2.

El tiempo promedio para la instalación de la relajación -
del 0 al 100% fué de 3.06 ± 0.21 minutos para el grupo I, similar
al grupo II donde el promedio fué de 3.20 ± 0.34 minutos, sin dife
rencia estadística. (fig.1)

La duración del estado de relajación máxima, al 100%, fué
de 18 ± 2.8 minutos para el grupo I, y significativamente mayor -
 36 ± 2.7 minutos en el grupo II, medicados con cimetidina; la dura
ción prácticamente se duplicó en el grupo II ($p < 0.005$). (fig.2)

La duración total promedio del bloqueo neuromuscular -
hasta la recuperación total fué menor para el grupo I 32 ± 2.6 mi
nutos que para el grupo II, donde se registraron 51 ± 5 minutos
en promedio; la diferencia es significativa ($p < 0.005$). (fig.3) -
(cuadro 3)

DISCUSION

La cimetidina es usada con frecuencia para aumentar el pH y reducir el volúmen gástrico. (5) Posterior a su administración por vía oral a dosis de 300 mg, se consiguen concentraciones plasmáticas en el orden de 1 - 10 mcgr/ml. (6) (7) Entre los efectos colaterales de importancia encontramos bradicardia, hepatotoxicidad, nefritis intersticial y confusión mental. (8) (9)

Las interacciones entre la cimetidina y el vecuronio han sido estudiadas por diversos investigadores. Camp y Hawkins (10) reportaron, en sus investigaciones un aumento en la duración de la relajación neuromuscular causada por el vecuronio en pacientes en el periodo postparto inmediato, independientemente de que se les hubiese administrado o no cimetidina. Estos autores concluyen que dicho aumento se debe a las alteraciones del volumen sanguíneo o del volúmen de distribución que ocurre en las mujeres en el periodo postparto. Leighyton y colaboradores (11) efectuaron un estudio similar pero usando como agente relajante a la succinilcolina, observando de igual forma, un aumento en la duración de la relajación neuromuscular, atribuyendo como causa lo mismo que establece Camp.

Pensamos que el aumento en la duración de la relajación neuromuscular puede tener varias explicaciones en primer lugar que la cimetidina como todo antagonista de los receptores H_2 po-

see la propiedad de disminuir el aclaramiento de los fármacos que se metabolizan a nivel hepático , como la lidocaína y el propranolol entre otros. (12) Los mecanismos involucrados son por una parte, la inhibición de las oxidasas de función mixta del sistema microsomal hepático del citocromo P450 y , por otra, la disminución del flujo sanguíneo hepático causada por la cimetidina. (13)(14)

En segundo lugar, debido a las características farmacocinéticas del vecuronio , que se ha considerado de duración intermedia por su rápido metabolismo através de la vía hepática.(15) Un estudio previo estableció que el 40% de la cimetidina se excreta por bilis, del 20 al 25% se elimina por la orina y el 15% através del hígado. (16)

Tessem (17) postula que en la mujer embarazada existe una competencia entre las hormonas esteroideas y el vecuronio por -- ciertos sitios a nivel hepático, lo que condiciona que el metabolismo del vecuronio se retarde y por ende su efecto se prolongue.

CONCLUSION

- La administración previa de cimetidina prolonga la duración - del bloqueo neuromuscular producido por bromuro de vecuronio.
- El tiempo para la instalación de la relajación se acorta en pacientes que no recibieron cimetidina, aunque en forma no -- significativa.
- En pacientes que recibieron cimetidina-vecuronio, se observó - mayor duración del estado de relajación neuromuscular al 100% en comparación con los pacientes que no habían recibido cimetidina.
- Se debe tener precaución en el manejo del bromuro de vecuro - nio, en pacientes con insuficiencia hepática y que además re- cibían cimetidina, por la consecuente prolongación en su efec- to relajante, debido a su metabolismo por vía hepática.

RESUMEN

El presente estudio demostró que la cimetidina, prolonga la duración del bloqueo neuromuscular producido por el bromuro de vecuronio.

Se desarrolló en pacientes programados para cirugía abdominal electiva, sin patología neuromuscular o hepática.

Se determinó el tiempo de instalación de la relajación neuromuscular, duración de la relajación muscular máxima (100%) y duración del bloqueo neuromuscular.

El objetivo de la investigación fue estudiar el efecto de la cimetidina, un antagonista de los receptores H_2 , sobre la duración del bloqueo neuromuscular inducido por el bromuro de vecuronio, un relajante muscular no despolarizante.

En conclusión, los pacientes que reciban cimetidina, se deberá tener precaución en el manejo del bromuro de vecuronio por la consecuente prolongación en su efecto relajante.

SUMARY

The present study showed that cimetidine prolongs the duration of neuromuscular blockade induced by vecuronium bromide.

It was applied to patients scheduled for elective abdominal surgical procedures, not in patients who had neuromuscular or hepatic disorders.

It was measured the time of installation of muscle relaxation duration of muscular maximum relaxation (100%), and duration of neuromuscular blockade.

The aim of the research was to study the effect of cimetidine, H₂ receptor antagonist, over duration of the neuromuscular blockade induced by vecuronium bromide, a non despolarizing muscle relaxant.

In conclusion, on patients being administered cimetidine there should be precaution in the use of vecuronium bromide due to consequent prolongation of its relaxant effect.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Swtaz H Interacción de medicamentos. Int Med Inv.1972;1:20-28.
- 2.- Garanasos G Drug reactions and interactions in the patient - undergoing surgery. Med Clin North Am. 1979;63:6-20.
- 3.- Reyes O. Estudio de la compatibilidad e incompatibilidad de - soluciones y medicamentos de uso habitual en Anestesia; un - modelo in vitro. Tesis 1984; 2-7.
- 4.- Orkin F. Complicaciones en Anestesiología. Edit Salvat, 1^a ed México. 1980:pp 152-165.
- 5.- Cook R Stiller R Charraventi S Cimetidina does not inhibit - plasma cholinesterase activity. Anesth Analg.1988;67:375-76.
- 6.- Lloyd C Martin W Tyler B Hanser A Pharmacokinetics and phar - macodynamics of cimetidina and metabolites in critically chil - dren. J.Ped.1985;107:295-300.
- 7.- Mc Arthur K Kaufman J Seaman J J Ziemnok J Cimetidine pharma - cokinetics in patient whit Zollinger Ellison syndrome. Gastro - enterology. 1987;93 :69-76.
- 8.- Geigon J A consideration of adverse effects of cimetidina. Gastroenterology.1981;80:181-92.
- 9.- Henry D Langman M Adverse effects of anti-ulcer drugs. Drugs 1981;21:444-59.

- 10.- Hawkins J Adenwala J The effect of H₂ receptor antagonist - premedication on the duration of vecuronio-induced neuromuscular blockade in postpartum patients. Anesthesiology. 1989; 71:175-76.
- 11.- Leighton B Cheek T Gross J Succinylcholine pharmacodynamics in peripartum patients . Anesthesiology. 1986;64:202-5.
- 12.- Jackson J Bentley J Gross Effects of histamine - 2 receptor blockade on l. lidocaine kinetics. Clin Pharmacol Ther 1985; 37: 544-48.
- 13.- Purrunem J Sotaniemi E Pelkanem O Effect of cimetidine on - microsomal drug metabolis by cimetidine. Eur J.Clin Pharma - col 1980; 18:187-97.
- 14.- Free J Wilkinson G Wood A Reduction of liver blood flow and propranolol metabolism by cimetidine. N Engl J Med 1981;304: 692-95.
- 15.- Tarta T The new relaxants. A review of the clinical pharmaco - logy of atracurium and vecuronium. Anaesth Intensive Care -- 1987 ; 15: 72-82.
- 16.- Tessem J Adenwala J Jayce T Vecuronium and prolonged neuro - muscular blockade in postpartum patients. Anesthesiology -- 1987 ; 67: 1006-8.

ANEXOS

CUADRO 1

CIMETIDINA / VECURONIO

GRUPO	EDAD años	PESO k.g.	TALLA c.m.	SEXO	
				F	M
I	32± 11	69± 11	166± 6	80%	20%
	31 - 59	58 - 83	155 - 178	12	3
II	35± 12	65± 10	159± 7	60%	40%
	16 - 52	45 - 81	152 - 159	9	6

C U A D R O 2

E S T A D O F I S I C O

GRUPO	1*	2*
I	7 46%	8 54%
II	5 33%	10 67%

* de la A.S.A.

HECHR

TIEMPO DE INSTALACION DE LA RELAJACION MUSCULAR

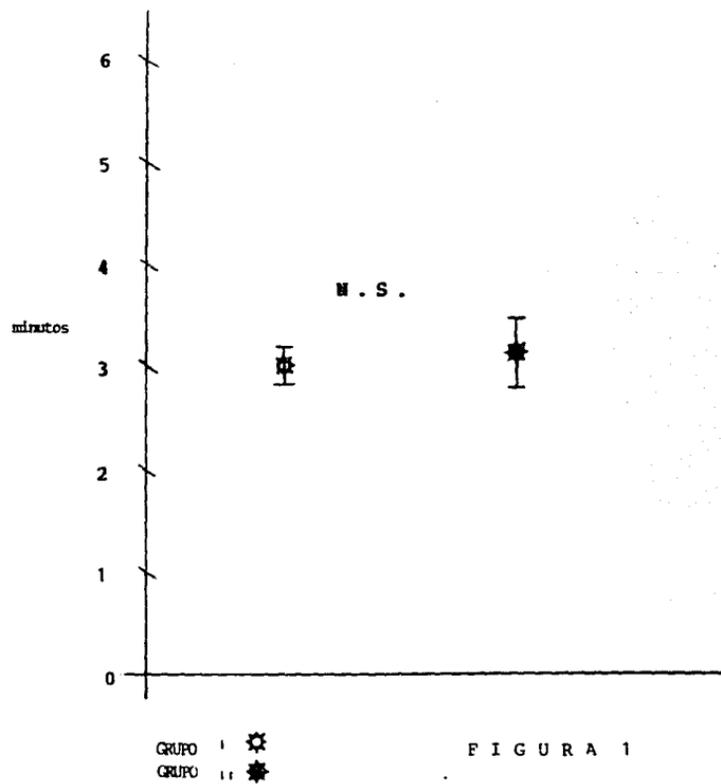


FIGURA 1

DURACION DE LA RELAJACION MUSCULAR AL 100%

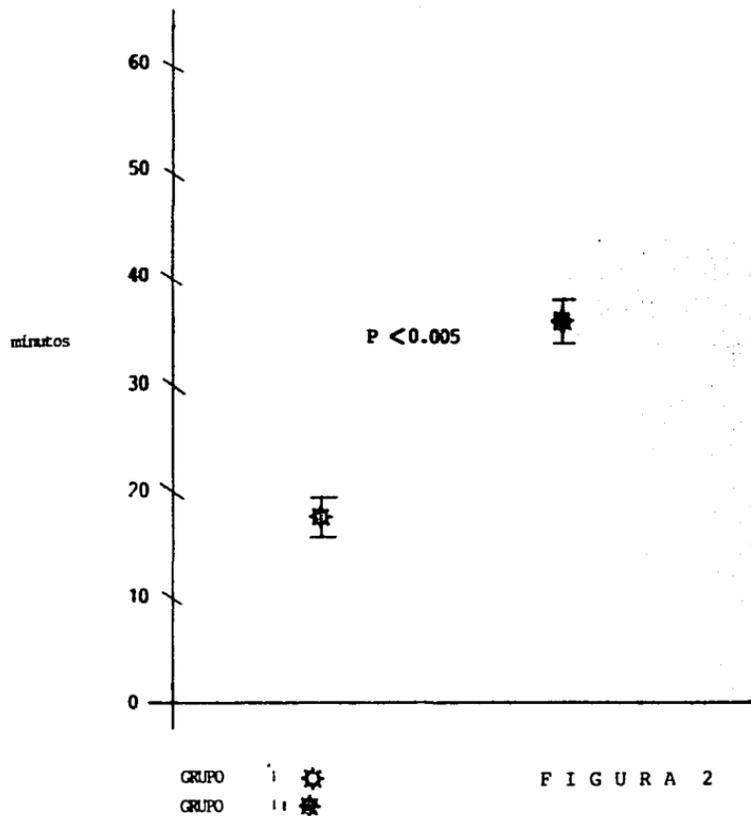


FIGURA 2

DURACION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

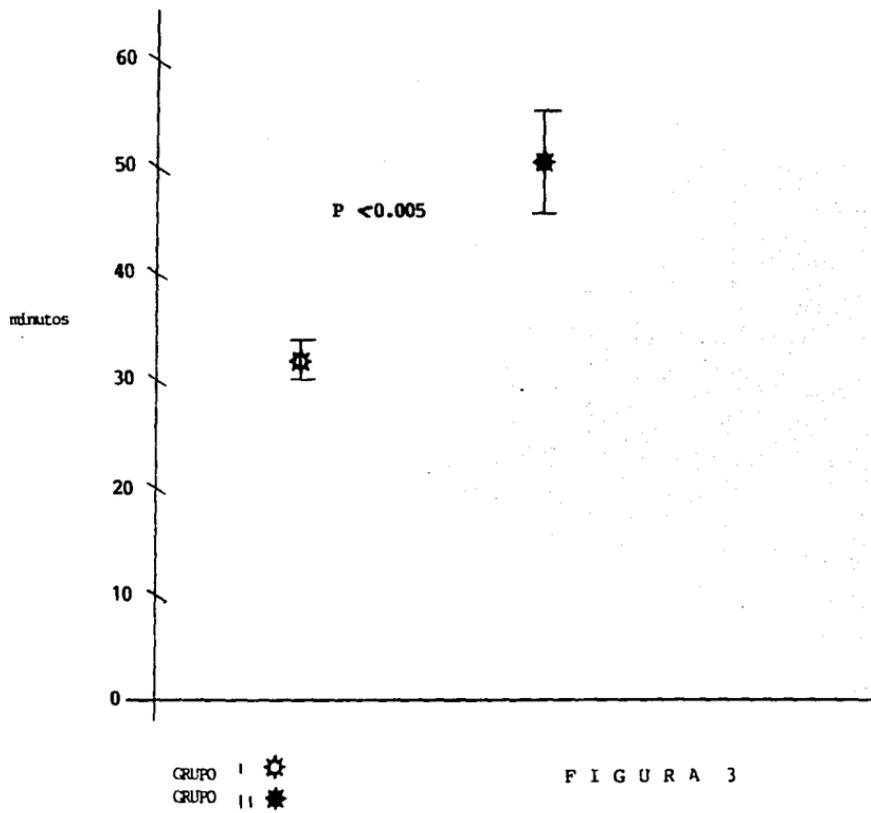


FIGURA 3

CUADRO 3

GRUPO	INSTALACION DE LA RELAJACION MUSCULAR	DURACION DE LA RELAJACION MUSCULAR AL 100%	DURACION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR
I	3.06 ± .21 min	18.0 ± 2min	32.0 ± 2 min
II	3.20 ± .34 min	36.0 ± 2min	51.0 ± 5 min
	N.S	P<0.005	P<0.005