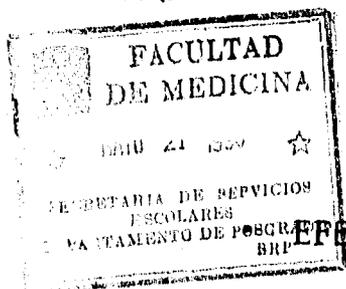


11209 101 201



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
DIVISION DE CIRUGIA GENERAL



EFFECTO DE LA NIFEDIPINA SUBLINGUAL EN EL ALIVIO DEL COLICO BILIAR



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE:  
LA ESPECIALIDAD EN:  
CIRUGIA GENERAL  
P R E S E N T A:  
DR. IGNACIO TORIZ ROLDAN  
MEDICO CIRUJANO



DIRECCION DE...

TUTOR: DR. RAFAEL GUTIERREZ VEGA  
CIRUJANO GENERAL  
DIRECTOR MEDICO DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO



MEXICO, D. F.

1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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 esta 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.

**MAESTRO:**  
**DR. ENRIQUE FERNANDEZ HIDALGO.**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION**  
**UNIVERSITARIO EN CIRUGIA GENERAL.**

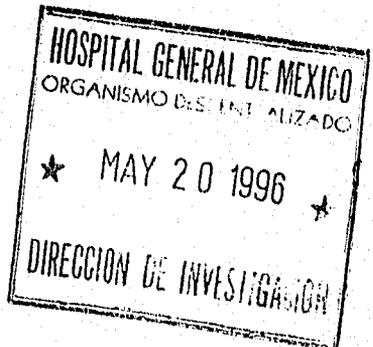
**MAESTRO:**  
**DR. RAFAEL GUTIERREZ VEGA.**  
**DIRECTOR MEDICO, PROFESOR DEL CURSO UNIVERSITARIO Y**  
**TUTOR DE LA PRESENTE TESIS.**

**MAESTRO:**  
**DR. CESAR ATHIE GUTIERREZ.**  
**JEFE DE LA UNIDAD DE URGENCIAS.**

**MAESTRA:**  
**DRA. GLADYS LEON DORANTES.**  
**JEFA DEL SERVICIO DE DERMATOLOGIA**  
**Y ADSCRITA AL SERVICIO DE EPIDEMIOLOGIA MEDICA.**  
**ASESOR DE TESIS.**

El protocolo de investigación para ésta tesis titulado "EFECTO DE LA NIFEDIPINA SUBLINGUAL EN EL ALIVIO DEL COLICO BILIAR" con clave de registro: DIC/95/304/01/029, fué presentado a las Comisiones de Investigación y Ética, quienes dictaminaron su APROBACIÓN en abril 7 de 1995.

Unidad de Epidemiología Clínica  
FACULTAD DE MEDICINA, U. N. A. M.  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.



### III

**CON DEDICACION A:**

**MIS PADRES:**

**DR. ALFONSO TORIZ Y ALVAREZ.**

**PROFESORA TRINIDAD ROLDAN PINEDA DE TORIZ.**

**MI ESPOSA E HIJOS :**

**DRA. SARA MARIA ARROYO RICO.**

**SARA HLIN VALKYRJA TORIZ ARROYO.**

**RYAN IGNACIO WYNDHAM TORIZ ARROYO.**

**MIS HERMANOS.**

**A MI RIII DR. JORGE VAZQUEZ CARPIZO.**

IV

**CON ESPECIAL DEDICACION :**

**AL MAESTRO:**

**DR. MANUEL VELASCO SUAREZ.,**

**FUNDADOR Y DIRECTOR EMERITO DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA.**

**AL EXCELENTISIMO:**

**SR. CARDENAL DON ERNESTO CORRIPIO AHUMADA.**

***IN MEMORIAM:***

**BROTHER JOSEPH V. FINNEGAN, F.S.C.**

**TRUSTEE EMERITUS OF LA SALLE MILITARY ACA.**

**AGRADECIMIENTOS:**

**DR. RAFAEL GUTIERREZ VEGA. CIRUJANO GENERAL.**  
Director Médico, Jefe de la unidad de transplantes y profesor del Curso de la especialización de Cirugía General.

**DR. OSCAR CHAPA AZUELA. CIRUJANO GENERAL.**  
Coordinador de la División de Cirugía y adscrito al pabellón 302 de Cirugía General.

**DR. OSCAR DAVILA FLORES CIRUJANO GENERAL.**  
Profesor del Curso de la Especialización de Cirugía General y Consultor Técnico del Pabellón 302 de Cirugía General.

**DR. ENRIQUE FERNANDEZ HIDALGO. CIRUJANO GENERAL.**  
Jefe del Curso de la Especialización de Cirugía General y Consultor Técnico del pabellón 305 de Cirugía general.

**DR. JOSE DE J. MARTINEZ ROBLES. CIRUJANO GENERAL.**  
Profesor del Curso de la Especialización de Cirugía General y Consultor Técnico del pabellón 306 de Cirugía General.

VI

**DR. RAMON VAZQUEZ ORTEGA.** CIRUJANO GENERAL.  
Profesor del Curso de la especialización de Cirugía General y Consultor  
Técnico del pabellón 307 de Cirugía General.

**DR. CESAR ATHIE GUTIERREZ.** CIRUJANO GENERAL.  
Jefe del Servicio de Urgencias pabellón 401.

**DR. FERNANDO BERNAL SAHAGUN.** GASTRO-QUIRURGICO  
ENDOSCOPISTA  
Jefe de la Unidad de Endoscopia del Servicio de Gastroenterología pabellón  
107.

**DR. MIGUEL DEL CASTILLO MORALES.** CIRUJANO GENERAL.  
Jefe del pabellón 306 de Cirugía General.

**DR. FRANCISCO J. GALINDO GONZALEZ.** CIRUJANO GENERAL.  
Jefe del pabellón 304 de Cirugía General.

**DR. MANUEL GALLO REYNOSO.** CIRUJANO GENERAL.  
Jefe del pabellón 302 de Cirugía General.

**DR. SERGIO GONZALEZ DIAZ.** CIRUJANO GENERAL.  
Jefe del pabellón 303 de Cirugía General.

VII

**DRA. SUSANA KOFMAN EPSTEIN DE ALFARO. GENETISTA.**

**Jefa del pabellón 311 A Genética.**

**DRA. GLADYS LEON DORANTES DERMATOLOGA.**

**Jefa del pabellón 109 Dermatología y adscrita al Servicio de Epidemiología  
Médica pabellón 204.**

**DR. NUNCIO PICCOLO CIRIELLO. CIRUJANO GENERAL.**

**Jefe del pabellón 203 Quirófanos Centrales.**

**DR. ARMANDO VARGAS DOMINGUEZ. CIRUJANO GENERAL.**

**Jefe del pabellón 305 de Cirugía General.**

**ME ES IMPOSIBLE MENCIONAR TANTOS NOMBRES EN TAN POCO ESPACIO, PERO AGRADEZCO A LOS RESIDENTES, INTERNOS, ESTUDIANTES Y PACIENTES QUIENES ME AYUDARON EN LA ELABORACION DEL PROTOCOLO PARA EFECTUAR ESTA TESIS, AL PERSONAL DE ENFERMERIA, ADMINISTRATIVO, TRABAJO SOCIAL, DEL LABORATORIO ASI COMO A LOS CAMILLEROS, Y MUY EN ESPECIAL AL PERSONAL DE LA TORRE DE GOBIERNO QUIENES SIEMPRE HAN BRINDADO UN TRATO AMABLE Y PERSONAL.**

## VIII INDICE

	pagina
Resúmen	1
I Introducción	3
Antecedentes	3
Almacenamiento de bilis en la vesícula	3
La colecistoquinina (CCK)	4
El cólico biliar	4
II Planteamiento del problema	6
III Justificación	6
La nifedipina, un bloqueador de los canales de Ca <sup>+</sup>	7
Prevalencia	8
Gravedad	9
IV Hipótesis	9
V Objetivo principal	10
VI Metodología	10
1) Población y muestra	10
2) Criterios de inclusión-exclusión	11
2a) Inclusión	11
2b) Exclusión	11
2c) Criterios de eliminación	12
3) Definición de variables	12
4) Procedimiento	13

VII Análisis estadístico	14
VIII Aspectos éticos y de bioseguridad	14
IX Resultados	14
1) Sujetos	14
Tabla I : Características de los grupos	15
2) Promedio de la intensidad del dolor por periodo de tiempo	15
Gráfica 1.	16
3) Promedio del porcentaje de la disminución de la intensidad del dolor por periodo de tiempo	17
Gráfica 2	17
4) Eficacia global de los fármacos para disminuir o desaparecer el dolor	18
Gráfica 3 comparación por grupos	19
Diferencias totales por grupos Gráficas 4 y 5.	20
5) Cambios en las variables secundarias	21
5a) Frecuencia cardiaca y gráfica 6	21
5b) Frecuencia respiratoria y gráfica 7	22-23
5c) Tensión arterial sistólica y gráfica 8	23-24
5d) Tensión arterial diastólica y gráfica 9	25
X Discusión	26
Tratamientos usados para el cólico biliar	28
Bloqueadores de los canales de calcio	29
XI Conclusiones	31
XII Bibliografía	32

## RESUMEN

### EFECTO DE LA NIFEDIPINA SUBLINGUAL EN EL ALIVIO DEL COLICO BILIAR.

#### OBJETIVO:

Demostrar que el uso de la nifedipina sublingual es eficiente, rápido y seguro como fármaco de primera elección en el tratamiento del cólico biliar en contraposición del uso establecido de la N-butilbromuro de hioscina + dipirona magnésica en el Servicio de Urgencias en pacientes seleccionados.

#### DISEÑO:

Se efectuó un ensayo clínico controlado.

#### LUGAR:

Servicio de Urgencias del Hospital General de México.

#### MATERIAL Y METODOS:

Se tomaron como muestra a la población mayor de 15 años de ambos sexos que acudió al Servicio de Urgencias con cólico biliar y se eligió por medio del interrogatorio y exploración habituales en la consulta a los individuos administrándoles aleatoriamente 10 mg. de nifedipina sublingual y como placebo agua bidestilada i.v. o 20 mg de N-butilbromuro

de hioscina + 2.5 g de dipirona magnésica intravenosamente y como placebo vit. E sublingual, se efectuó el seguimiento por 60 minutos tomando sus signos y midiendo el dolor con una escala visual análoga del dolor en donde 0 era igual a no dolor y 10 igual a dolor insoportable, se tomaron las mediciones antes de la administración de los fármacos y después cada 15 minutos.

## **VARIABLES:**

**Demográficas:** Edad, sexo, peso y talla.

**Dependientes:**

- a) **Principal:** Disminución del dolor igual o mayor al 50% del dolor basal medido por la Escala Visual Análoga del Dolor.
- b) **Secundarias:** Tiempo de desaparición del dolor en minutos.  
T/A, F.R., F.C. y Temperatura.

**Independientes:**

**Grupos de tratamiento:**

- a) Tratado con N-butilbromuro de hioscina + dipirona magnésica intravenosa y vit. E sublingual como placebo.
- b) Tratado con nifedipina sublingual y agua bidestilada intravenosa como placebo.

# I INTRODUCCION

## ANTECEDENTES:

Han sido descritos numerosos estudios acerca de las funciones de la vesícula biliar, las cuales son dos principalmente, separadas pero relacionadas entre sí. Primero la mucosa de la vesícula biliar absorbe la mayor parte del agua y electrolitos (NaCl, HCO<sup>-3</sup>) de la bilis hepática dando una solución biliar concentrada en sales biliares y en sodio. Segundo, el músculo liso de la vesícula se contrae llevando esta solución de sales biliares concentrada durante la digestión para facilitar la emulsión de las gotas de grasa para que puedan ser digeridas por lipasas intestinales, y para solubilizar los productos finales de digestión de las grasas, para que puedan pasar a los linfáticos a través de la mucosa intestinal <sup>(1,2)</sup>.

El determinante más importante de la motilidad vesicular es hormonal, existiendo un número de hormonas gastrointestinales que tienen un potencial colecistoquinético, siendo el prototipo de estas la colecistoquinina, la cual no sólo causa contracción vesicular sino también relaja el esfínter de Oddi <sup>(1)</sup>.

## ALMACENAMIENTO DE BILIS EN LA VESICULA:

La secreción total de la bilis por el hígado es diariamente de unos 600 a 1000 ml. y el volumen máximo vesicular es de 40 a 70 ml., sin embargo

puede almacenarse en la vesícula por lo menos la secretada en 12 horas, pues el agua, el sodio, el cloruro y los electrólitos de molécula pequeña son absorbidos continuamente por la mucosa vesicular, y se concentran los demás constituyentes de la bilis, incluyendo colesterol, bilirrubina y sales biliares. La bilis normalmente se concentra unas cinco veces, pero puede hacerlo hasta un máximo de aproximadamente 12 a 18 veces<sup>(2)</sup>.

#### LA COLECISTOQUININA (CCK):

La colecistoquinina es liberada de la mucosa del intestino delgado proximal estando su principio activo en un residuo de tirosina sulfatado rodeado de una secuencia específica de aminoácidos, que actúan directamente en el músculo liso de la vesícula biliar para causar su contracción y relajar el esfínter de Oddi. La solución de sales biliares concentrada llega al intestino donde ayudan a la digestión grasa e inhibe más secreción de colecistoquinina, con lo que la vesícula biliar se relaja, el esfínter de Oddi se contrae y la bilis hepática diluida fluye hacia la vesícula (1).

#### EL COLICO BILIAR:

La presencia de cálculos en la vesícula biliar frecuentemente da lugar a cuadros de dolor agudo, transitorio, cuando se impactan en el antro vesicular o en conducto cístico, debido a la contracción brusca de la vesícula biliar o en el conducto cístico en el intento de expulsar los litos, este dolor es de tipo visceral y transmitido por fibras simpáticas. Si el lito se desimpacta, pasa a

duodeno, o si se administra un espasmolítico el cuadro doloroso desaparece<sup>(3)</sup>, cuando los litos no son expulsados fuera de la vesícula biliar pueden impactarse y desimpactarse repetidamente en el conducto cístico, produciendo el "cólico vesicular", la obstrucción parcial o completa del mismo da lugar a proliferación bacteriana en la bilis e inflamación de la pared vesicular con el consiguiente cuadro de colecistitis aguda<sup>(4)</sup>.

El proceso contráctil del músculo liso es activado por iones de calcio (que la CCK moviliza de sus sitios de almacenaje intracelulares<sup>(5,6)</sup>), después el ATP es degradado en ADP el cual proporciona energía para la contracción, en esta clase de músculo existen las llamadas uniones difusas de las terminaciones axónicas las cuales llegan solamente a las fibras superficiales y hay que recordar que el proceso de despolarización durante el potencial de acción de las fibras nerviosas está causada casi totalmente por una rápida penetración de los iones de sodio al interior de la membrana celular. En el potencial de acción de las fibras musculares lisas, la rápida penetración de los iones incluye no sólo iones de sodio, sino también gran cantidad de iones de calcio que de hecho para este tipo de músculo es más importante, esto es particularmente distintivo, dado que la penetración de los iones de calcio es el medio principal por virtud del cual se desencadena la contracción muscular.

En este tipo de músculo existe una bomba de calcio la cual es de acción muy lenta en comparación con la bomba de acción rápida del retículo sarcoplásmico del músculo esquelético<sup>(2,7)</sup>. Por tanto la duración de la

contracción del músculo liso muchas veces es del orden de segundos más que de décimas de milisegundo como ocurre en el músculo esquelético. En el músculo liso los iones de calcio excitan energicamente la actividad de la ATPasa de las cabezas de los puentes transversales de miosina lo cual ocurre a concentraciones muy bajas del ión, con esto se inicia la contracción del músculo liso, es decir la ATPasa comienza a desdoblar ATP, a su vez la energía liberada pone en movimiento el proceso de contracción<sup>(2)</sup>.

## II PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente estudio tendrá como finalidad valorar la utilidad de la nifedipina sublingual en el alivio del cólico biliar en contraposición del uso ya establecido de la N-butilbromuro de hioscina + dipirona magnésica intravenosa como medicamento de primer orden en la visita al consultorio de urgencias en pacientes con dicha sintomatología.

Así mismo se valorará el tiempo en el cual cada fármaco efectuará su efecto disminuyendo la sintomatología dolorosa o causando su desaparición en el lapso de los primeros 60 minutos.

## III JUSTIFICACION:

Teniendo en cuenta que el ión calcio es necesario para la contracción del músculo liso y que éste a través de los canales de calcio para su utilización se considera que un bloqueador de los canales de calcio impedirá la contracción del músculo liso vesicular con relajación del esfínter de Oddi

dando como resultado el alivio de la tensión vesicular y por lo tanto se supone un alivio del cólico biliar.

#### LA NIFEDIPINA, UN BLOQUEADOR DE LOS CANALES DEL CALCIO:

La nifedipina es un bloqueador orgánico de los canales de calcio, ha demostrado relajar el músculo liso de los vasos sanguíneos, del árbol tráqueobronquial y del tracto gastrointestinal por lo que también se espera la relajación del esfínter de Oddi.

Con respecto a lo anterior se han efectuado estudios del efecto de la nifedipina en el esfínter de Oddi en pacientes con disquinesia biliar en los cuales se demostró que la nifedipina inhibía significativamente la actividad motora del esfínter de Oddi en voluntarios normales así como en pacientes con disquinesia. La administración sublingual de 20 mg. de nifedipina bajó la presión basal del esfínter de Oddi, así como la amplitud, duración y frecuencia de la contracción fásica sin cambiar la secuencia de la contracción fásica en voluntarios sanos<sup>(8)</sup>. Se ha visto así mismo que la nifedipina tiene una buena actividad analgésica-espasmolítica en pacientes con cólico renal y cólico biliar siendo en este último su efecto más evidente<sup>(9)</sup>. Aún más en otros estudios se ha encontrado que la nifedipina a dosis de 10 mg. inhibe el vaciamiento postprandial de la vesícula sin llegar a ser de significancia estadística y a dosis de 20 mg. existe un retardo marcado en el vaciamiento estimulado por los alimentos concluyendo en este estudio que la nifedipina a dosis terapéuticas orales tiene un efecto relajante en la vesícula biliar humana<sup>(10)</sup>, y a dosis de 30 mg. se encontró que la motilidad antral se inhibió

**significativamente y que la motilidad duodenal se incrementó<sup>(11)</sup> sin modificar en vaciamiento gástrico de líquidos o sólidos<sup>(11,12)</sup>.**

**Se pretendió establecer que la nifedipina sublingual a bajas dosis en pacientes seleccionados, es un fármaco de fácil administración, seguro, barato, confiable, rápido en su acción y con capacidad de alivio del cólico biliar en tiempo mucho más corto que el uso de la N-butilbromuro de hioscina + dipirona magnésica por vía intravenosa la cual se utiliza comunmente en la consulta de Urgencias o en los pacientes hospitalizados en espera de colecistectomía en su ataque del cólico biliar.**

#### **PREVALENCIA:**

**En relación a la litiasis (la causa más frecuente del cólico biliar), se calcula que en la población étnicamente heterogénea de los Estados Unidos de Norteamérica el 10 % de los varones y el 20 % de las mujeres de entre 55 y 60 años presentan cálculos biliares, en una población más homogénea como en Suecia los datos de necropsia pusieron de manifiesto un índice de frecuencia más alto, el 60% de las muertes se producen en los hospitales y se les efectuó necropsia al 99 % y si se incluye el material quirúrgico, se notó cálculos en el 55 % de las mujeres adultas y en el 25 % de los varones adultos, por lo tanto la prevalencia global varía en función de la edad, sexo y localización geográfica, notándose la variabilidad de la prevalencia en los pueblos de raza y origen étnico distinto <sup>(22)</sup>.**

## **GRAVEDAD:**

En un estudio efectuado por Malmoe en pacientes con colelitiasis, el 49 % permaneció asintomático durante los 11 años de control, el 33 % tuvieron cólicos biliares y un 18 % presentó enfermedad grave, como colecistitis aguda, colangitis, pancreatitis o cáncer vesicular, en otro estudio efectuado en la Unión Americana se notó que el 28 % presentó cólico biliar y en 5 % presentó una afección grave <sup>(22)</sup>.

## **IV HIPOTESIS:**

### **Hipótesis nula:**

La nifedipina sublingual no es más eficaz que la N-butilbromuro de hioscina + dipirona magnésica intravenosa en disminuir el 50% o más del dolor basal a los 15 minutos de administradas en el tratamiento del cólico biliar.

### **Hipótesis alterna:**

La nifedipina sublingual es más eficaz que la N-butilbromuro de hioscina + dipirona magnésica intravenosa en disminuir el 50% o más del dolor basal a los 15 minutos de administradas en el tratamiento del cólico biliar.

## **V OBJETIVO PRINCIPAL:**

**Demostrar la eficacia y la seguridad de la nifedipina sublingual en la disminución o desaparición del cólico biliar en comparación con la administración intravenosa de N-butilbromuro de hioscina + dipirona magnésica como medicamento de elección en alivio del cólico biliar en pacientes seleccionados.**

## **VI METODOLOGIA:**

### **1) POBLACION Y MUESTRA:**

**Se llevará a cabo un ensayo clínico controlado en pacientes captados en la consulta del servicio de Urgencias del Hospital General de México de la Secretaría de Salud, los cuales cumplan con los criterios de inclusión que se determinarán a continuación, se dividirá a los pacientes aleatoriamente en dos grupos administrándoles a uno nifedipina sublingual y agua bidestilada como placebo y al otro N-butilbromuro de hioscina + dipirona magnésica intravenosa más vitamina E sublingual como placebo.**

## **2 CRITERIOS DE INCLUSION-EXCLUSION:**

### **2a) INCLUSION:**

**Pacientes mayores de 15 años, de ambos sexos y con cólico biliar secundario a colecistitis litiasica o alitiásica.**

### **2b) EXCLUSION:**

**Los pacientes que se presentasen con una de las siguientes características:**

**Menores de 15 años.**

**Transtornos en la tensión arterial (hipo e hipertensión) sin o con tratamiento médico.**

**Diabéticos descompensados.**

**Descompensación hidro-electrolítica.**

**Hipersensibilidad a la pirazolona o a la nifedipina.**

**Cardiópatas sin o con tratamiento médico.**

**Embarazadas o lactando.**

**Bajo diálisis.**

**Con tratamiento a base de beta-bloqueadores o de digoxina.**

**Insuficientes renales descompensados.**

**Glaucoma.**

**Hipertrofia prostática con tendencia a retención de orina.**

**Estenosis mecánicas a nivel del tracto gastrointestinal o megacolon.**

**Porfiria intermitente aguda, granulocitopenia o déficit Congénito de glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa.**

**Con tratamiento con citostáticos.**

**O en choque.**

## **2c) CRITERIOS DE ELIMINACION:**

**Los pacientes que presentaran alguna de las siguientes características:**

**Que se nieguen al tratamiento.**

**Abdomen agudo.**

**Duda diagnóstica entre colecistitis aguda e infarto del miocardio.**

**Con cólico biliar y otra patología de urgencia agregada.**

**A quienes se les haya administrado fármacos con actividad**

**analgésica espasmolítica hasta cuatro horas antes de la consulta.**

## **3) DEFINICION DE VARIABLE:**

**Demográficas:**

**Edad, sexo, peso, talla.**

**Dependientes:**

**a) Principal:**

**- Disminución del dolor igual o mayor al 50% del dolor basal medido por la escala visual análoga del dolor a los 15, 30, 45 y 60 minutos.**

**b) Secundarias:**

- Tiempo de desaparición del dolor en minutos.
- T/A, F.R., F.C., Temperatura.

**Independientes:**

**Grupos de tratamiento:**

- A: Tratado con nifedipina sublingual.
- B: Tratado con N-butilbromuro de hioscina+dipirona magnésica.

**4) PROCEDIMIENTO:**

Una vez seleccionados los pacientes en la consulta del Servicio de Urgencias por medio del interrogatorio y de la exploración física de rutina (no se confirmó el diagnóstico por ultrasonido o ningún otro método) se dividieron aleatoriamente a los pacientes en dos grupos administrándoles al primero 10 mg. de nifedipina sublingual y 5 ml. de agua bidestilada intravenosa, al segundo se le administró 20 mg. de N-butilbromuro de hioscina + 2.5 g de dipirona magnésica de manera intravenosa y vitamina E de manera sublingual.

El dolor se cuantificó con una escala visual análoga del dolor en donde 0 era igual a no dolor y 10 se cuantificó como dolor insoportable, midiéndose antes de la administración de los fármacos y después cada 15 minutos observando los cambios en la intensidad del dolor así como en la tensión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y temperatura axilar.

## VII ANALISIS ESTADISTICO:

Para la estimación del tamaño de la muestra se tomaron los datos de Bortolotti<sup>(9)</sup> y se estimó una respuesta del 88% para el grupo de la nifedipina y del 54% para el grupo anticolinérgico, se estimó un *alfa* de 0.05 y una *beta* de 0.20, por lo que se requirieron 23 pacientes por grupo de tratamiento.

Para el análisis estadístico de eficacia se compararon los resultados mediante la prueba "T" de Student y se utilizó el límite de confianza de Cornfield.

## VIII ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD:

Se les informó a los pacientes del protocolo de estudio y en caso de conformidad firmaron una carta de consentimiento.

## IX RESULTADOS:

### 1) SUJETOS:

Se estudiaron 46 pacientes con sintomatología con cólico biliar diagnosticados clínicamente sin contar con parámetros de gabinete que se incluyeron aleatoriamente en dos grupos:

El primero tratado con N-metilbromuro de hioscina + dipirona (grupo 1) y el segundo tratado con nifedipina (grupo 2), cada grupo contó con 23

pacientes, el grupo 1 con edad promedio de 36.17 años (con rango de 17 a 76 años), y el grupo 2 con edad promedio de 37.39 años (con rango de 15 a 75 años) . En total existieron 40 mujeres (86.95 %) y 6 hombres (13.04 %) del total global repartidos por igual por grupo, los promedios de peso y talla se observan en la siguiente tabla.

**TABLA I**

	GRUPO 1		GRUPO 2	
	H	M	H	M
<b>SEXO</b>	3	20	3	20
<b>PESO</b>	68.17	67.2	67	63.31
<b>TALLA</b>	1.69	1.57	1.66	1.58
<b>EDAD</b>	34	36.5	50.33	35.45
<b>DOLOR BASAL</b>	10	8.65	9.7	9.35

El promedio global total del dolor en el grupo 1 fué de 8.83 y el del grupo 2 fué de 9.39 (un 6.34 % más de dolor en el grupo 2 si se toma como unidad el dolor del grupo 1).

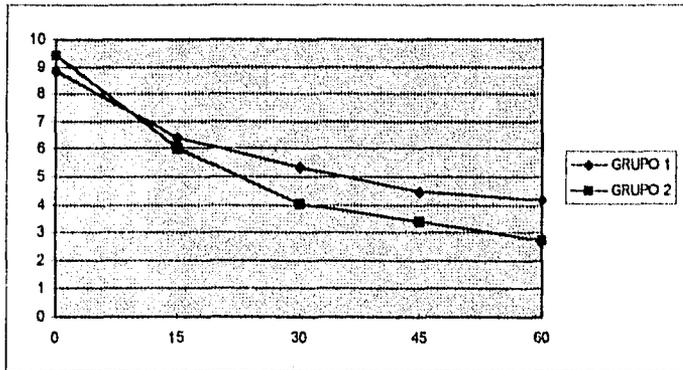
## **2) PROMEDIO DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR POR PERIODO DE TIEMPO:**

El promedio de la intensidad del dolor por periodo de tiempo se midió por la Escala Visual Análoga del dolor, en la que 0 es igual a no dolor y 10 igual a dolor insoportable.

Para el grupo 1 se cuantificó un promedio de intensidad del dolor de 8.83, 6.4, 5.35, 4.48 y 4.17 al inicio, y a los 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración del fármaco respectivamente.

En el grupo 2 en los mismos periodos de tiempo se presentaron los siguientes promedios de intensidad de dolor: 9.4, 6.04, 4.04, 3.4 y de 2.7.

GRAFICA 1



x: Tiempo en minutos.

y: Promedio de dolor, 0= no dolor, 10= dolor intolerable.

Se nota una disminución del promedio de la intensidad del dolor en los dos grupos cuya diferencia de  $p < 0.43$  entre ambos no fué significativa a los 15 minutos y es a partir de los 30 minutos que la diferencia del promedio de la intensidad del dolor entre los grupos es significativa con una  $p < 0.0130$ , continuando a los 45 minutos con una  $p < 0.0472$  y terminar a los 60 minutos con una  $p < 0.0079$  en favor del grupo 2.

### 3) PROMEDIO DEL PORCENTAJE DE LA DISMINUCION DE LA INTENSIDAD DEL DOLOR POR PERIODO DE TIEMPO.

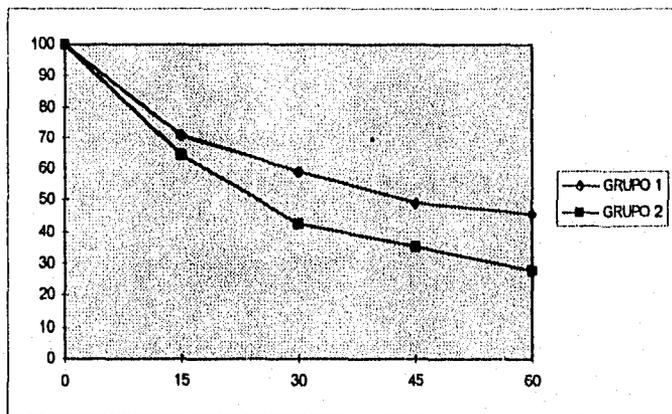
Valorando el dolor con la Escala Visual Análoga para el Dolor se pudieron obtener los porcentajes de la disminución de la intensidad del dolor obtenido por periodo de tiempo.

En el grupo 1 se tuvo reducción del 29.20 %, 40.83 %, 50.86 % y del 54.46 % a los 15, 30, 45 y 50 minutos después de la administración de los fármacos.

En el grupo 2 la reducción fué del 35.61 %, 57.52 %, 64.63 % y del 72.17 % en los mismos periodos de tiempo.

Se nota que en el grupo 2 existe una disminución marcada desde la administración de los fármacos como se expone a continuación.

GRAFICA 2



x: Tiempo en minutos.

y: Porcentaje del dolor.

Cuando se toma en cuenta el promedio del porcentaje de la disminución de la intensidad del dolor la diferencia es significativa entre los grupos desde la primera medición a los 15 minutos después de la administración de los fármacos existiendo una  $p < 0.0000246$ , la cual a los 30 minutos fué de  $p < 0.000001$ , a los 45 minutos la diferencia fué de  $p < 0.000001$  y a los 60 minutos una  $p < 0.000001$ .

#### **4) EFICACIA GLOBAL DE LOS FARMACOS PARA DISMINUIR O DESAPARECER EL DOLOR.**

Para dar una idea más rápida de la eficacia de los fármacos en la disminución o desaparición del dolor por periodo de tiempo se decidió clasificarlos en cuatro categorías de respuestas que incluyeron:

**MUY BUENA:** cuando se quitó el dolor (el 100% de reducción).

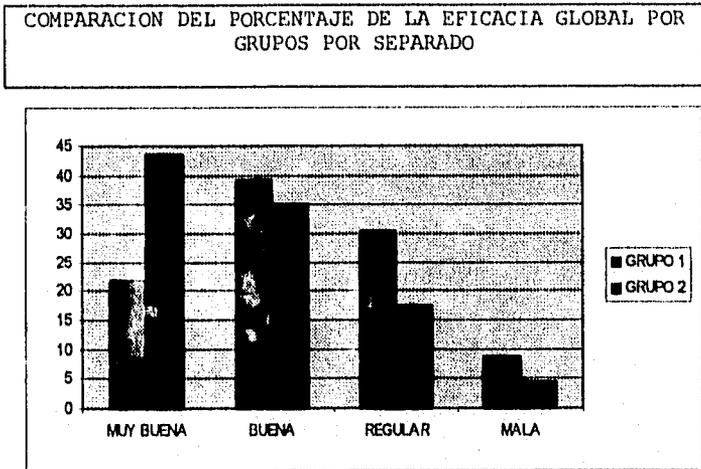
**BUENA:** con disminución del 50-99% del dolor.

**REGULAR:** con disminución del 1-49 % del dolor.

**MALA:** en los que no se modificó el dolor.

En la siguiente gráfica se observa el tipo y diferencia de respuestas de manera general por porcentaje del número de pacientes en cada grupo por separado al término de los 60 minutos.

**GRAFICA 3**



x: Tipo de respuesta.

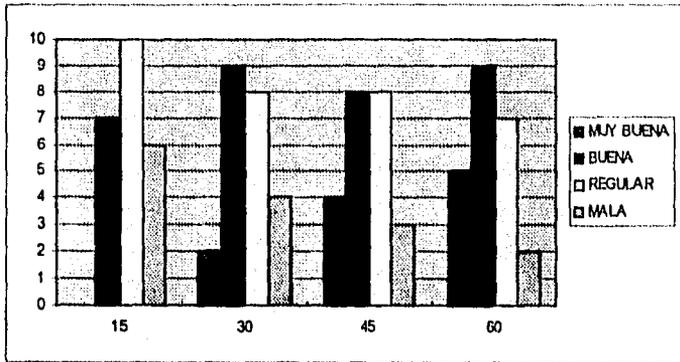
y: Porcentaje de reducción

Para cada grupo 23 pacientes y 100 % de dolor.

La diferencia de las respuestas totales por grupo, el número de pacientes y el periodo de tiempo se observan en las siguientes gráficas 4 y 5.

GRAFICA 4

GRUPO 1

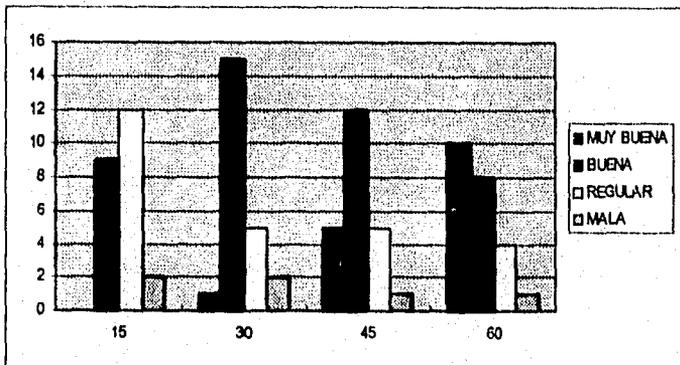


x: Tiempo en minutos

y: Número de pacientes.

GRAFICA 5

GRUPO 2



x: Tiempo en minutos.

y: Número de pacientes.

## 5) CAMBIOS EN LAS VARIABLES SECUNDARIAS.

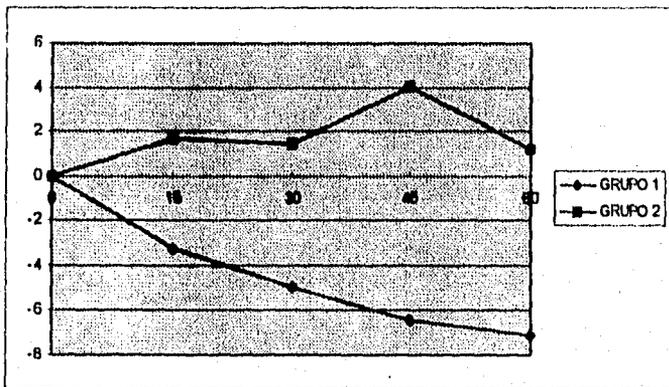
### 5a) CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA:

Los cambios observados en este apartado entre los dos grupos fueron los siguientes: En el grupo 1 existieron cambios a la baja en promedio de 3.27%, 4.97%, 6.42% y de 7.12% a los 15, 30, 45 y 60 minutos.

En el grupo 2 hay en contraparte cambios a la alza con porcentajes de 1.67%, 1.43%, 4.02% y 1.20% en los mismos periodos de tiempo.

PROMEDIO DE LOS CAMBIOS EN PORCENTAJE  
DE LA FRECUENCIA CARDIACA

GRAFICA 6



x: Tiempo en minutos.

y: Porcentaje de la variación.

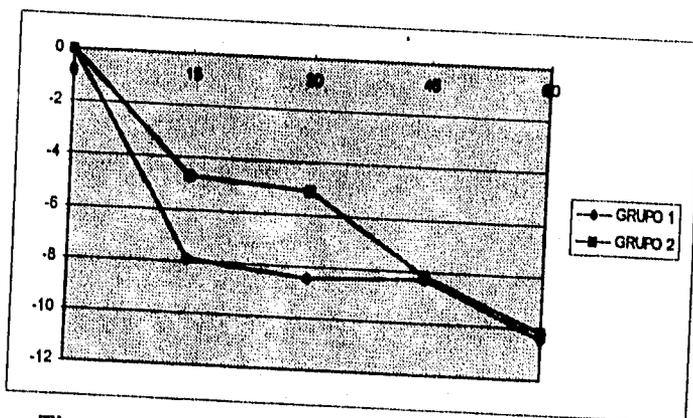
Existe un cambio a la alza en la frecuencia en el grupo 2 la cual es mínima hasta los 30 minutos llegando a ser de un 4.02 % a los 45 minutos para después tener tendencia a bajar según se ve a los 60 minutos.

#### **5b) CAMBIOS EN LA FRECUENCIA RESPIRATORIA:**

En relación a los cambios observados por el grupo 1 se tiene que existe una disminución brusca en el porcentaje después de la administración de los fármacos de la frecuencia respiratoria dentro de los primeros 15 minutos con un -7.85 %, que después se mantiene casi constante en meseta hasta los 45 minutos, observándose después un porcentaje de reducción de la frecuencia respiratoria de un - 8.39 %, - 8.24%, a los 30 y 45 minutos respectivamente con tendencia a disminuir paralelamente con el grupo 2 desde los 45 a los 60 minutos llegando a un -10.40 % de disminución a los 60 minutos.

En cambio en el grupo 2 la disminución del promedio de la frecuencia respiratoria es lenta pero sostenida desde los 15 minutos después de la administración del medicamento con un -4.75 %, seguido de un -5.12 %, -8.17 % y un -10.13 % a los 30, 45 y 60 minutos respectivamente.

**GRAFICA 7**  
**PROMEDIO DE LA REDUCCION DE LA FRECUENCIA RESPIRATORIA**



x: Tiempo en minutos.

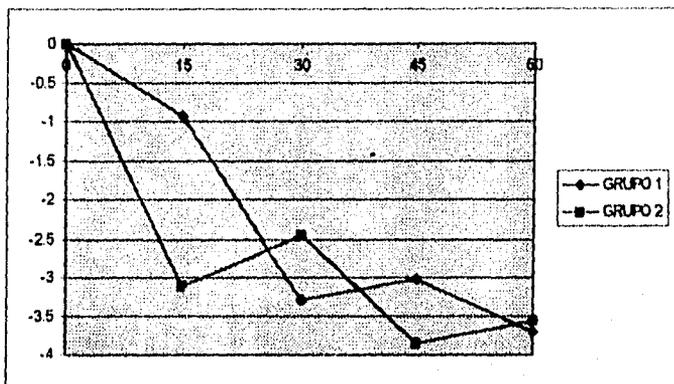
y: Porcentaje de disminución de la frecuencia respiratoria.

**5c) CAMBIOS EN LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA:**

Existió reducción de la T/A sistólica en los dos grupos.

En el grupo 1 fué del 0.93%, 3.29%, 3.02% y 3.71%, a los 15, 30, 45 y 60 minutos. En el grupo 2 se notó reducción del 3.11%, 2.45%, 3.86% y del 3.56% en los mismos periodos de tiempo. ver gráfica 8.

**GRAFICA 8**  
**PROMEDIOS DEL PORCENTAJE DE LA REDUCCION**  
**EN LA TENSION ARTERIAL SISTOLICA**



**x:** Tiempo en minutos.

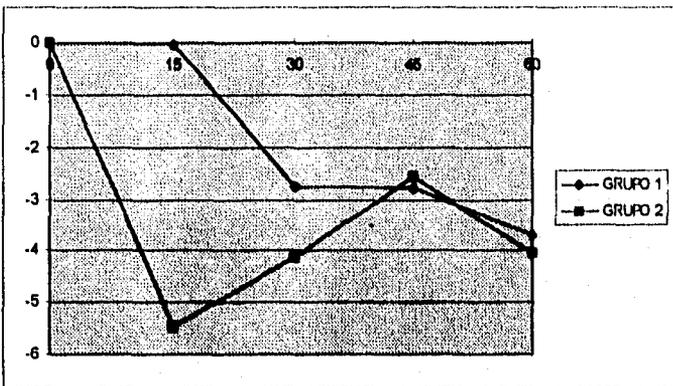
**y:** Porcentaje de disminución de la tensión arterial sistólica.

Se observan cambios sino paralelos si similares en su escalamiento en la reducción de la tensión arterial por unidad de tiempo, tomando la iniciativa el grupo 2 en los primeros 15 minutos para casi ser imitado en su forma gráfica por el grupo 1, pero con diferencia en el tiempo. Es de notar que los cambios se acortan conforme pasa el tiempo para terminar en el mismo punto a los 60 minutos.

### 5d) CAMBIOS EN LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA:

En este apartado también existió reducción en ambos grupos la cual fué la siguiente. En el grupo 1 fué del 0.02 %, 2.72 %, 2.78 % y 3.68 % a los 15, 30, 45 y 60 minutos. En el grupo 2 en los mismos periodos de tiempo el promedio de la reducción fué del 5.47 %, 4.12 %, 2.54 % y del 4.05 %.

GRAFICA 9  
PROMEDIO DEL PORCENTAJE DE LA REDUCCION  
DE LA TENSION ARTERIAL DIASTOLICA



x: Tiempo en minutos.

y: Porcentaje de disminución de la tensión arterial diastólica.

En esta gráfica se observa un decremento rápido de la tensión diastólica en el grupo 2 en los primeros 15 minutos deteniéndose y aumentando después a los 30 minutos para ser casi paralela al grupo 1 desde los 45 minutos en adelante.

## **X DISCUSION:**

Se nota que las diferencias en las variables demográficas entre ambos grupos son inexistentes o no significativas. En cuanto a las variables dependientes secundarias no existió cambio en la temperatura por lo que no se graficó y la única diferencia gráfica notable en el término de los 60 minutos es en relación a la frecuencia cardiaca la cual en el grupo 1 tiende a bajar y en el grupo 2 hasta los 45 minutos tiende a aumentar ligeramente para bajar a los 60 minutos, sería deseable un seguimiento por más minutos para observar como finaliza esta tendencia a la disminución.

En cuanto a la variable dependiente principal se nota que existió una diferencia en la disminución del promedio del dolor basal la cual fué significativa desde los 30 minutos y una diferencia del promedio del porcentaje de disminución del dolor significativa desde los primeros 15 minutos, ambas a favor del grupo 2 se debe hacer notar también que el promedio de dolor al ingreso del grupo 1 fue de 8.826 y el del grupo 2 de 9.391 en la escala visual análoga del dolor.

En relación a las variables independientes se tiene que cada grupo constó de 23 pacientes, el grupo 1 tratado con N-butilbromuro de hioscina 20 mg. + 25 g de dipirona magnésica de manera intravenosa y vitamina E sublingual (placebo) y el grupo 2 tratado con nifedipina 10 mg. sublingual y 5 ml de agua bidestilada intravenosa no existiendo diferencias en cuanto a la

administración de los fármacos, por lo que aunado a la administración aleatoria y al tipo de estudio clínico controlado se sugiere que los resultados obtenidos tengan significancia clínica.

Por último se tiene que la reducción del promedio del dolor a más del 50% la obtiene el grupo 2 desde los primeros 30 minutos con un 43.05% seguido de un 36.11% a los 45 minutos y para finalizar con un 28.7% a los 60 minutos, a diferencia del grupo 1 en que obtiene una reducción del dolor mayor al 50 % sólo hasta los 60 minutos con un 47.28%, precedido de un promedio de dolor de 50.73% a los 45 minutos.

Cuando se comparó el promedio de la desaparición del dolor tras la administración de la nifedipina la diferencia fué significativa a partir de los 30 minutos con una  $p < 0.0130$  en comparación con el uso de la N-butilbromuro de hioscina + dipirona.

Más aún cuando se comparan los porcentajes de disminución del dolor existe una  $p < 0.0000264$  con límites de confianza de -9.16740 y de -3.6585 en favor de la nifedipina desde los primeros 15 minutos.

Estos resultados son similares a los obtenidos por un estudio preliminar de Bortolotti<sup>(9)</sup> en los que compara los niveles de dolor del cólico biliar y del renal en respuesta a la administración de los fármacos en cuestión teniendo que el efecto de la nifedipina es mejor para aliviar el cólico biliar que el renal y en cuanto al cólico biliar se encuentra una

diferencia significativa del valor del dolor basal en el mismo grupo de la nifedipina desde los 15 minutos, así como una diferencia significativa en el grupo anticolinérgico hasta los 30 minutos, en cuanto a la diferencia entre el nivel del dolor después de la administración farmacológica se nota también que existe diferencia significativa entre la nifedipina y el grupo anticolinérgico en el mismo periodo y en el mismo grupo.

Sin embargo el estudio de Bortolotti<sup>(9)</sup> fué ciego único en el que la nifedipina se administró vía sublingual y la butilbromuro de escopolamina i.v. utilizó 20 mg de nifedipina en un grupo y 40 mg del anticolinérgico en el otro, a diferencia del presente que fué un estudio doble ciego en el que se utilizó 10 mg de nifedipina sublingual v.s. 20 mg de N-butilbromuro de hioscina + 2.5 g de dipirona i.v. obteniendo resultados similares con dosis menores de nifedipina. Hasta el momento no hay evidencia de que existan otras series similares.

#### TRATAMIENTOS USADOS PARA EL COLICO BILIAR:

En cuanto al tratamiento del cólico biliar se cuenta con fármacos antimuscarínicos como las aminas terciarias como los clorhidratos de dicitlomida, oxifenciclimina y tifenamilo, así como sintéticos del amonio cuaternario como los bromuros de metantelina y de la propantelina y otros compuestos que actúan como antiespasmódicos , pero se ha visto que por sí solos son insuficientes para tratar el cólico biliar <sup>(14)</sup>.

ESTO TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

En relación a los analgésicos y antagonistas opiáceos para el tratamiento del cólico biliar están fuera de discusión ya que aumentan la presión del esfínter de Oddi y por lo tanto el de las vías biliares teniendo como consecuencia en algunos pacientes aumento del cólico<sup>(14)</sup> en vez del alivio sin olvidar que existe el riesgo de desencadenar pancreatitis.

Los medicamentos analgésicos tipo salicilatos y derivados del paraaminofenol tienen sus efectos sobre dolores tipo musculares y no viscerales<sup>(14)</sup> por lo que no tienen utilidad en el cólico biliar.

En lo referente a los derivados de la pirazolona con excepción a la apazona y la fenilbutazona (que se utiliza únicamente para la gota aguda, artritis reumatoidea y trastornos afines) el resto incluyendo la dipirona están en desuso o vetados por la food and drugs administration de los Estados Unidos de Norteamérica, así mismo no tienen efecto sobre el dolor tipo visceral<sup>(14)</sup>.

#### **BLOQUEADORES DE LOS CANALES DE CALCIO:**

Toca el turno a los bloqueadores de los canales de calcio dentro de los que tenemos a la nifedipina, el verapamil y el diltiazem los que tienen entre sí estructuras químicas muy diferentes, que actúan bloqueando los canales de calcio dependientes del voltaje, con despolarización de la membrana celular por lo tanto inhibiendo el complejo calcio-calmodulina para inhibir las reacciones que darían la contracción del músculo liso ( aquí esta la

utilidad en el tratamiento del cólico biliar), hay que tener en cuenta que estos fármacos relajan el músculo liso arterial, pero tienen poco efecto sobre los lechos venosos por lo que no afectan la precarga, reducen la resistencia coronaria y aumentan el flujo coronario<sup>(14)</sup>.

Ahora en cuanto a los efectos de la nifedipina en cuestión, al disminuir la presión arterial actúan los reflejos simpáticos con lo que resulta una taquicardia y un efecto inotrópico positivo (lo que se observa en la gráfica #6). La nifedipina administrada de manera sublingual se absorbe rápidamente casi en su totalidad siendo su biodisponibilidad del 50% aproximadamente y la concentración pico se observa de 1 a 3 hrs. Se refiere que el fármaco se une en un 98% a las proteínas plasmáticas y se metaboliza a productos inactivos con vida media de 3 a 4 horas.<sup>(14)</sup>

## **XI CONCLUSIONES:**

La nifedipina probó ser un medicamento, seguro, barato, confiable, de fácil administración, rápido y efectivo en el alivio del cólico biliar en pacientes seleccionados por el interrogatorio y la exploración básica en la consulta del Servicio de Urgencias.

Los cambios que demostró tener el grupo 2 en las variables dependientes secundarias fueron si bien notables en los primeros 15 minutos, tendieron a igualarse con los obtenidos por el grupo 1 de los 30 a los 60 minutos.

La nifedipina demostró ser más efectivo para disminuir significativamente el porcentaje del dolor desde los primeros 15 minutos y para desaparecer el cólico biliar cuando se le comparó con la dosis habitual de N-metilbromuro de hioscina + dipirona al término de un mismo lapso de tiempo, a partir de los 30 minutos de su administración.

En pacientes seleccionados es un fármaco que se deberá tomar en cuenta en el tratamiento del cólico biliar.

## **XII BIBLIOGRAFIA:**

- 1 Bansfield W.J.: Physiology of gallblader. Gastroenterol.1975 sep; 69(3): 770-777.**
- 2 Guyton A.C. : Tratado de fisiología médica, México D. F. Interamericana, 6ta ed. 1988.**
- 3 Colcock. P.B: y Mc Manus, E.J.: Experiences with 1,356 cases of cholecystitis and cholelithiasis. Surg. Gynecol. Obstet.1955 aug; 101(2) : 161.**
- 4 Gutiérrez Samperio C. : Fisiopatología quirúrgica del aparato digestivo, México D.F., Manual Moderno, 1988.**
- 5 Lee K.Y.; Calcium sources utilized by cholecystokinin and acetylcholine in the cat gallbladder muscle. Am. J. Physiol. 1989 apr; 256 (4 p.l): G785-G788.**
- 6 Yu P.: Interaction between signal transduction pathways contributing to gallbladder tonic contraction. Am. J. Physiol. 1993 dec; 265 (6 p l): G1082-G1089.**
- 7 Shimada T.: Voltage-dependent calcium channel current in isolated gallbladder smooth muscle cells of guinea pig. Am. J. Physiol. 1993 jun; 264 (6 p l): G1066-G1076.**
- 8 Guelrud M. ; Effect of nifedipine on sphincter of Oddi motor activity: Studies in healthy volunteers and patients with biliary dyskinesia. Gastroenterol. 1988 oct; 95(4): 1050-1055.**
- 9 Bortolotti M: Nifedipine in biliary and renal colic (letter). JAMA 1987 dec; 258 (24): 3516.**

- 10 Jonderko K.: Effect of nifedipine on interdigestive gallbladder volume and postprandial gallbladder emptying in man. *Diges. Diseas. and Sci.* 1991 oct; 36 (10): 1434-1440.
- 11 Santander R.: Effect of nifedipine on gastric emptying and gastrointestinal motility in man. *Diges. Diseas. and Sci.* 1988 may; 33(5): 535-539.
- 12 Traube M.: Effect of nifedipine on gastric emptying in normal subjects. *Diges. Diseas and Sci.* 1985 aug; 30 (8): 710-712.
- 13 Rosenstein Ster E.: *Diccionario de especialidades farmacéuticas.* México, D.F., Ed. P. L. M., S.A. de C. V., 42 ed., 1996.
- 14 Goodman Gilman A.: *Las bases farmacológicas de la terapéutica,* México, D.F., Ed. Panamericana, 7ma ed. 1988.
- 15 Bailey H.: *Semiología quirúrgica,* Barcelona, España, Ediciones Toray, S.A., 1963.
- 16 Bailey H.: *Compendio de cirugía,* Barcelona España, Editorial Expaxs, 1965.
- 17 Way L.W.: *Diagnóstico y tratamiento quirúrgicos,* México D.F., Editorial Manual Moderno, 7ma. ed., 1995.
- 18 Aburto G. C.: *Elementos de bioestadística,* México, D.F. , Editorial Fondo educativo interamericano, S. A. de C. V., 1979.
- 19 Schwartz S.: *Principles of Surgery, International ed.,* U. S. A. Mc Graw Hill 6ta. ed. 1994.
- 20 Vachon A., *Traitement médical de la lithiase biliaire,* *Encycl. Med. Chir.,* Paris, Foie-Pancréas, 1967, 7047 6-10.

**21 Lord Smith of Marlow: Cirugía de la vesícula y vías biliares, Ediciones Salvat, Barcelona, España 1985.**

**22 Berk J. E. : Bockus gastroenterología, 4ta ed. Editor Salvat, Barcelona España, 1987.**