



11202
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

163

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUBRIDAD Y ASISTENCIA
HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN DE ANESTESIOLOGÍA

**INFLUENCIA DE LA CLONIDINA EN LA FARMACODINAMIA DEL
VECURONIO EN PACIENTES ASA I/II BAJO ANESTESIA GENERAL**

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. NELLY SELENE RODRÍGUEZ HERNÁNDEZ

ASESOR DE TESIS: DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA

MÉXICO, D.F.

SEPTIEMBRE 2002





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 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.

AUTORIZACIONES

Miguel Dolci
DR. GERMAN FAJARDO DOLCI

DIRECTOR DE ENSEÑANZA AL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ

A. A. Fliser
DIRECCION
DE INVESTIGACION
DRA. ANA FLISER

DIRECTORA DE INVESTIGACION

Jose Arevalo Rodriguez
DR. JOSE AREVALO RODRIGUEZ
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

Victor Manuel Esquivel Rodriguez
DR. VÍCTOR MANUEL ESQUIVEL RODRIGUEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

Gustavo Lugo Goytia
DR. GUSTAVO LUGO GOYTIA
ASESOR DE TESIS

Nelly Selene Rodriguez Hernandez
DRA. NELLY SELENÉ RODRIGUEZ HERNANDEZ

AUTOR

STAMP: SUPERINTENDENCIA DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS, INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS Y TECNOLÓGICAS, U.N.A. *Dr. A. G. G.*

DEDICADO A:

MIS PADRES

Sr. Salvador Rodríguez Vargas.

Sra. Eva Hernández de Rguez.

Siento hoy una gran satisfacción al poderles brindar esto que es gran parte del esfuerzo de ustedes, ya que siempre conté con su apoyo y sobre todo quiero con ello incluir el enorme agradecimiento por sus desvelos, cuidados y amor que dieron a mis hijos incondicionalmente.

A MIS HERMANOS

Salvador, Gustavo, Raúl, Gustavo y J. Manuel

A cada uno de ustedes y a sus respectivas esposas agradezco lo mucho que me ayudaron, dándome ánimos para seguir adelante en todos aquellos momentos que parecían ser difíciles de superar. A ti MIMI (Q.E.P.D.) porque se que nunca me has dejado sola.

A MIS BEBES

Rafita y karlita

Las dos estrellas de mi vida. Que felicidad poderles dedicar este gran sueño que hoy es una realidad, realidad que costó perder muchas cosas... como gratos momentos a su lado los cuales espero que Dios y la vida me ayuden a recompensarles lo mucho que les debo. Creanme que cada día que pasé sin ustedes siempre estuvieron presentes en mi corazón. Los amo y gracias por saber esperar.

Dios los bendiga.

RAFI:

Es cierto que siempre existieron los obstáculos... y creo que tu me ayudaste a superar muchos...sinceramente y de todo corazón: gracias.

Ojala y Dios algún día nos de la dicha de ver superar a nuestros hijos.

DRA. ANA LUISA GARRIDO GLZ.

Gracias Anita por la amistad mas sincera que he tenido en la vida, se que cuento contigo y tu cuentas conmigo.

AGRADECIMIENTO

Sería interminable mencionar a cada una de las personas que de alguna manera hicieron que yo pudiera terminar satisfactoriamente lo que fue mi especialidad, como compañeros, médicos adscritos, amigos, y familiares; es por eso que de una forma en general quiero agradecer a cada una de estas personas y muy en especial para aquellas que durante el tiempo que estuve alejada de mis hijos les brindaron un gesto de atención sin esperar nada a cambio, sinceramente : GRACIAS.

INDICE

	PAG.
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES.....	2
MARCO TEORICO.....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	4
JUSTIFICACIÓN.....	4
OBJETIVO.....	4
HIPÓTESIS.....	4
DISEÑO.....	4
MATERIAL Y MÉTODOS.....	5
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	5
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	6
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.....	6
VARIABLES DEPENDIENTES E INDEPENDIENTES.....	6
PARÁMETROS DE MEDICIÓN.....	7
MANEJO ANESTESICO.....	8
VALIDACIÓN DE DATOS.....	9
HOJA DE CAPTURA DE DATOS.....	10
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	11
RESULTADOS.....	13
DISCUSIÓN.....	17
CONCLUSIONES.....	18
REFERENCIAS.....	19

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

Los Agentes Bloqueadores Neuromusculares son de gran importancia en Anestesia ya que proporciona las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal, como para el propio acto quirúrgico-anestésico.

En este estudio tratamos de buscar la influencia que pudiera tener la premedicación de Clonidina sobre el efecto farmacodinámico de Vecuronio (ABNM); Clonidina es un agonista de receptores adrenérgicos α_2 , es ampliamente utilizado en anestesia debido a su efecto sedativo, ansiolítico, analgésico y ahorrador de anestésicos. Su administración preoperatoria ha demostrado tener efectos benéficos especialmente en el paciente con cardiopatía isquémica

Actualmente existe muy escasa información sobre el comportamiento de los relajantes neuromusculares y el uso de agonistas α_2 . Se sabe que clonidina disminuye el gasto cardíaco y que este hecho puede causar disminución del flujo sanguíneo muscular pudiendo retardar el inicio de su efecto y prolongar su duración. Lo cual sería muy importante conocer para manejar una dosis adecuada de relajante en aquellos pacientes que requirieran premedicación con un agonista α_2 .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES:

Los agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM) son utilizados en anestesia para proveer relajación durante el procedimiento quirúrgico: Además de proporcionar las condiciones necesarias para facilitar los aspectos técnicos de la cirugía y la anestesia, los ABNM permiten realizar algunas tareas de manera más rápida, utilizando menores concentraciones de agentes anestésicos potencialmente tóxicos, mejorando de esta forma la seguridad del paciente.

Los ABNM se han clasificado en dos grandes grupos dependiendo de su mecanismo de acción: despolarizantes y no despolarizantes. Los despolarizantes están representados por la Succinilcolina la cual tiene un rápido inicio de acción y una corta duración debido a su acelerado metabolismo por la colinesterasa plasmática. Los ABNM no despolarizantes actúan a nivel de la placa neuromuscular sobre los receptores nicotínicos a la acetilcolina, impidiendo de esta forma la acción de este neurotransmisor sobre la función neuromuscular. La velocidad de inicio de su efecto de relajación y la duración de ésta dependen de su concentración en la placa. Así, un rápido inicio requiere que se alcancen prontamente altas concentraciones en la unión neuromuscular, mientras que una rápida recuperación requiere de una rápida caída de estas concentraciones (1,2,3). Además de la dosis y la actividad de los mecanismos de biotransformación, el flujo sanguíneo muscular es una variable importante que determina el tiempo de inicio y la duración del efecto de un ABNM (1,2). De esta forma, alteraciones en el gasto cardíaco y por lo tanto en el flujo sanguíneo pueden tener un impacto sobre el comportamiento farmacodinámico de los ABNM no despolarizantes (4,5,6,7).

Clonidina es un agente agonista de receptores adrenérgicos alfa 2 ampliamente utilizado para suplementar la anestesia debido a que posee varios efectos deseables durante una anestesia como son: sedación, analgesia, ahorro de anestésicos y actividad antiadrenérgica. Su administración perioperatoria ha demostrado que disminuye los requerimientos de anestésicos y mejora la estabilidad hemodinámica del paciente (8,9,10). Parte de su efecto protector miocárdico es debido a una disminución del trabajo cardíaco y por lo tanto del consumo miocárdico de oxígeno. Su administración, sin embargo, se asocia con una disminución en el flujo sanguíneo muscular (9,10) lo que podría afectar la farmacodinamia de los ABNM no despolarizantes.

Hasta el momento no existen estudios en cuanto al efecto de la premedicación con clonidina sobre la farmacodinamia de los ABNM no despolarizantes.

MARCO TEORICO:

En general es aceptado que la velocidad con que caen las concentraciones en plasma durante la recuperación del bloqueo neuromuscular determinan la duración de acción de la droga y la velocidad de recuperación.

La primera evidencia fue de Matteo et al (18) que demostró una correlación entre las concentraciones en plasma y el grado de presión de la contracción muscular. Estudios realizados por Miller demostraron que son las concentraciones en el sitio efector o biofase (placa neuromuscular) las que determinan la velocidad de recuperación del bloqueo neuromuscular (19).

Por otro lado experimentos in vitro en los que relajantes fueron aplicados a la unión neuromuscular por medio de una micropipeta, demostraron que el efecto desaparecía unos segundos después, sugiriendo que la disociación del receptor y la difusión a partir del sitio receptor proceden muy rápidamente, es decir, el tiempo de recuperación no es influido de manera importante por cualquiera de estos procesos. Más recientemente la medición del flujo sanguíneo muscular y la aplicación de modelos matemáticos han permitido predecir con exactitud los tipos de recuperación para diferentes Agentes Bloqueadores Neuromusculares sugiriendo frecuentemente que el flujo sanguíneo muscular es la pauta limitante para la determinación del efecto (20,21).

Francois Donati estudio la farmacodinamia del vecuronio con monitorización del aductor del pulgar, reportando un tiempo de inicio a los 5.7 minutos, que va desde la inyección del fármaco hasta la máxima depresión de relajación producida por el primer estímulo y que al mismo tiempo es captada en el monitor de neuroestimulación (T1); También se estudio los tiempos de recuperación al 25% de T1 que fue de 10.6 a 22.5 minutos y al 75% T1 fue de 20.4 a 34.1 minutos. La relación que existe entre el cuarto impulso y la primera respuesta se define como TOF% y normalmente cuando alcanza un valor superior al 70% nos indica una recuperación clínica adecuada (en cuanto a la relajación), y el tiempo que se ha reportado para tener un TOF de 80% es de aproximadamente 90 minutos (22,23).

El planteamiento del problema fue el siguiente:

¿La premedicación con clonidina prolonga el efecto de vecuronio en pacientes ASA I/II que reciben anestesia general con sevoflurano?

La justificación fue :

A partir de que varios estudios demostraron la eficacia de la clonidina como premedicación preoperatoria con el propósito de tener un ahorro de anestésicos (hasta 45%) y un efecto cardioprotector, su utilización es cada vez más frecuente en el paciente quirúrgico. Por otro lado el vecuronio es el Agente Bloqueador neuromuscular más utilizado ya que brinda relajación muscular en procedimientos de corta y de intermedia duración.

De esta forma la posibilidad de interacción es alta y de ahí la relevancia de estudiar las coincidencias farmacodinámicas. El conocimiento de esta relación podría permitir una dosificación más racional de vecuronio, garantizando su eficacia y seguridad cuando se utilice en pacientes que sean premedicados con clonidina.

El objetivo planteado fue el siguiente:

Determinar si la premedicación con clonidina prolonga el efecto del vecuronio en pacientes ASA I/II que reciben anestesia general con Sevoflurano.

La hipótesis que se planteó fue:

Si la duración del bloqueo neuromuscular depende de la velocidad de transferencia del relajante de la placa neuromuscular hacia el plasma y Clonidina disminuye el flujo sanguíneo muscular, retardando el paso del relajante al plasma, entonces, la Clonidina aumenta la duración del bloqueo neuromuscular prolongando el efecto de relajación.

El diseño de este estudio fue comparativo, prosectivo, doble ciego, experimental y transversal.

MATERIAL Y METODOS:

Universo de estudio: La población a estudiar fueron pacientes sometidos a anestesia general, ASA I/II.

Los siguientes elementos se tomaron en consideración para la estimación del tamaño de la muestra:

Hipótesis estadística:

- 1.-Hipótesis nula: no existe diferencia en la farmacodinamia de vecuronio entre los pacientes que reciben clonidina y los que no.
- 2.-Hipótesis alternativa (dos vías) la farmacodinamia de vecuronio es diferente entre los pacientes que reciben clonidina y los que no.
- 3.- Tamaño del efecto: La diferencia en la duración del bloqueo neuromuscular (evaluado a través de la recuperación de un Tren de Cuatro mayor al 80%) de un 30 % es relevante desde el punto de vista clínico.
- 4.-Probabilidad de error tipo I (α) de 5%
- 5.-Probabilidad de error tipo (β) de 20% (potencia de estudio 80%).
- 6.-Variabilidad de la variable de desenlace primaria (duración del bloqueo neuromuscular, evaluada a través de un tren de cuatro igual o mayor a 80%).La duración del bloqueo reportada en pacientes ASA I/II es de 90 minutos con una desviación estandar de 35 minutos.
- 7.-Así de acuerdo a la siguiente fórmula: $n = 2 [(Z \alpha - Z \beta) (SD) / (\mu 1 - \mu 2)]^2$

Formación de los grupos:

Fueron 30 el número total de pacientes, divididos en dos grupos y asignados en forma aleatoria para recibir el tipo de tratamiento, que fue Clonidina (Tx A) o Placebo (TX B).Para ambos grupos solo se requirió que cumplieran con los criterios de inclusión que más adelante se mencionan. Cada grupo se formó por 15 pacientes para tener una probabilidad de 80% para detectar una diferencia de 27 o más minutos en la duración del bloqueo neuromuscular.

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes que requirieron anestesia general y entre esta el uso de bloqueador neuromuscular.
- Pacientes ASA I y II
- Pacientes de 18 años a 65 años
- Ambos sexos

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes que cursaron con una enfermedad sistémica grave (defectos en la conducción cardíaca, enfermedad renal y hepática, insuficiencia cardíaca, enfermedad neuromuscular)
- Pacientes con hábito de tabaquismo y alcoholismo
- Pacientes que consumieran medicamentos que afectaran la función neuromuscular
- Que fueran alérgicos al medicamento (clonidina o ABNM)
- Todos los que no reunieron los criterios de inclusión.
- Aquellos que fueron valorados con una vía aérea difícil.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Aquellos pacientes que tuvieron los criterios de inclusión pero que presentaron alguna complicación en el transquirúrgico o durante el procedimiento propiamente anestésico.

VARIABLES Y PARÁMETROS DE MEDICIÓN:

INDEPENDIENTES:

- Sexo (masculino y femenino).
- Peso (en Kg.)
- Edad (en años)
- Talla
- ASA (I y II).

ASA I : Paciente sano

ASA II : Paciente con un proceso sistémico leve, más su patología quirúrgica.

- Tratamientos : Vecuronio (100 mcg/kg peso)
Clonidina: 2 mcg/kg peso
Placebo (solución fisiológica)

DEPENDIENTES:

VARIABLES DE INTERÉS PRIMARIO

- Tiempo transcurrido desde la administración de Vecuronio hasta tener una recuperación al 80% independientemente de la premedicación que se le haya aplicado.

VARIABLES DE INTERES SECUNDARIO

- Parámetros farmacodinámicos de vecuronio
- Tiempo de inicio, definido como el tiempo transcurrido desde la administración de la dosis, hasta la máxima depresión de T1
- Tiempo transcurrido desde la administración a la recuperación al 25% de T1
- Tiempo de la recuperación de T1 25% hasta la recuperación de T1 al 75%

PARAMETROS DE MEDICION:

1.- Evaluación de la relajación neuromuscular:

El bloqueo neuromuscular fue evaluado a través de un transductor de fuerza colocado en el dedo pulgar, y por medio de la colocación de dos electrodos de estimulación (marrón y blanco) sobre el nervio cubital. Esta monitorización empezó después de la inducción del sueño, pero antes de la administración del relajante muscular; se detectó la movilidad ante el estímulo de Tren de 4 (TOF), que consta de 4 estimulaciones con una fuerza de 2 Hz a intervalos de 0,5 segundos. La relación entre el cuarto impulso y la primera respuesta es el valor del TOF %. Cuanto menor fue esta relación, mayor fue la relajación del paciente. Normalmente, un TOF superior a 70% indica una recuperación clínica adecuada. El monitor de estimulación neuromuscular nos da el valor del TOF% y el número de respuestas, o la cuenta. Este monitor nos captó la máxima relajación producida por el primer estímulo, dándonos respuesta y detectando al mismo tiempo la recuperación en % (T1).

2.- Oximetría: monitorizada mediante un pulsioxímetro en mmHg.

3.- Frecuencia cardíaca: monitorizada a través de EKG con 5 electrodos precordiales.

4.- Tensión arterial: medida con brazaletes y registrada en mmHg.

5.- Temperatura: monitorizada a través de un sensor de temperatura esofágico en grados Centígrados.

6.- Capnografía: monitorizando el CO₂ espirado en mmHg.

7.- Nivel de sedación: Medida con una escala que va de 0 a 3 (0: como despierto, 1: responde cuando se le habla, 2: responde al ser estimulado, 3: no responde).

MANEJO ANESTESICO:

- 1.- Se realizó monitoreo rutinario del paciente: TA, FC, EKG, oximetría, capnografía, monitorización de un nervio periférico para valorar contracción muscular.
- 2.- se tomaron los signos vitales básales.
- 3.- se canalizó una vena periférica.
- 4.- Premedicación con ranitidina 50 mg IV, metoclopramida 10 mg IV a todos los pacientes, y el tratamiento de nuestro estudio designados como : Tx A ó Tx B y realizado bajo cegamiento por medio de un investigador que no tomó parte en el manejo de los pacientes. Dado que fue un estudio pequeño se utilizaron sobres opacos. Con el previo consentimiento del paciente para entrar al estudio, el investigador responsable del cegamiento tomó un sobre y determinó el tratamiento correspondiente. se anotaron los datos del paciente y el código de tratamiento asignado. Clonidina (2mcg/ Kg. peso) y placebo fueron suministrados en jeringas de 20 ml de apariencia idéntica. El código se abrió después de analizados los resultados; únicamente se descubriría antes el código en caso de que el paciente presentara algún efecto adverso importante.
- 5.- Preoxigenación: O₂ 100%
- 6.- Inducción :Tiopental 3-5 mg/kg. o propofol de 1 a 2 mgrs /kg., fentanil a 3 mcg por kg. de peso, ya con la pérdida del estado de alerta, se apoyó con ventilación manual y se realizaron las tomas básales de relajación, posteriormente se administró una dosis de vecuronio a 100 mcg por kg. de peso a todos los pacientes, evaluando nuevamente los parámetros de relajación cada 20 segundos.
- 7.- Posteriormente una vez alcanzado el momento apropiado de relajación se procedió a la intubación endotraqueal, para conectarse a un sistema semicerrado con ventilación mecánicamente controlable.
- 8.- Mantenimiento de la anestesia: Con fentanil en infusión continua, sevoflurano a 1.5 MAC.
- 9.-Se continuó monitorizando signos vitales cada 5 minutos, incluyendo la relajación muscular, determinando los tiempos de recuperación.
- 10.- 15 a 20 minutos antes de terminado el procedimiento se suspendió la infusión de fentanil y sevoflurano. Se revirtió el efecto de relajante únicamente a pacientes con un tren de cuatro por abajo del 80%. La reversión fue con neostigmina a 30 mcg/kg mas 1 miligramo de atropina.
- 11.- Posteriormente con previa aspiración de secreciones y extubación endotraqueal, el paciente pasó a la sala de recuperación y se dió por terminado el estudio.

VALIDACION DE DATOS:

Los datos se reportaron con una estadística descriptiva como la media, desviación estandar o proporciones de acuerdo al caso

- La comparación entre los dos grupos se realizó por medio de la T de Student para variables continuas con distribución normal.
- U de Mann Whitney para aquellos que no siguieron una distribución normal;
- Las Variables categóricas fueron evaluadas por medio de Chi cuadrada o probabilidad exacta de Fisher.
- Valor de $P < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

CAPTURA DE DATOS:

NOMBRE _____ EDAD _____ TALLA _____ PESO _____ ASA _____
 DX _____ CX _____ FECHA _____ REGISTRO _____

ANTECEDENTES: ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR _____ MEDICAMENTOS: INDUCCION _____ Tx A _____ TX B: _____
 ENFERMEDAD RESPIRATORIA _____ HORA _____ MANTENIMIENTO _____
 ENFERMEDAD RENAL _____ FENTANIL _____
 OBESIDAD MORBIDA _____ VECURONIO _____ PREMEDICACION _____
 ANTEC. QUIRURGICOS _____ PROPOFOL _____ RANITIDINA _____ MG
 OTROS _____ TPS _____ METOCLOPRAMIDA _____ MG
 CONDICIONES DE INTUBACION EXCELENTE _____ BUENA _____ REGULAR _____ MALA _____

TIEMPO	REL % T1	T4	TA	FC	SAT O2	TEMP	CO2	N SED
BASALE								
20 "								
40 "								
60 "								
80 "								
100 "								
120 "								
140 "								
160 "								
180 "								
200 "								
220 "								
240 "								
260 "								
280 "								
300 "								
10 MIN								
15 MIN								
20 MIN								
25 MIN								
30 MIN								
35 MIN								
40 MIN								
45 MIN								
50 MIN								
55 MIN								
60 MIN								
65 MIN								
70 MIN								
75 MIN								
80 MIN								
85 MIN								
90 MIN								
95 MIN								
100 MIN								
105 MIN								
110 MIN								
115MIN								
120 MIN								
125 MIN								
130 MIN								
135 MIN								

TIEMPO DE INICIO _____ SEGUNDOS.

RECUPERACION

TIEMPO RECLUP	MINUTOS	TA	FC	SAT O2	TEMP	CO2	NIVEL SEDACION	OBSERV
25%								
25 - 75 %								
T4 > 0.8								
T APERT OCULAR								

Consentimiento para participar en el protocolo de investigación:

Título del estudio: Influencia de la clonidina en la farmacodinamia del vecuronio en pacientes ASA I/II bajo anestesia general.

Propósito del estudio: Existen muchos procedimientos quirúrgicos en los cuales se requiere que el paciente sea sometido a Anestesia General en la que se requiere el uso de un medicamento que relaje los músculos y nos facilite la colocación de un tubo en la traquea por la que estaremos ventilando todo el tiempo que dure la cirugía, este medicamento también ayudará para que el cirujano realice adecuadamente su procedimiento; en muchas ocasiones también se requiere de un medicamento llamado clonidina la cual entre sus funciones nos ayuda en el ahorro de otros anestésicos y además protege al corazón de algunos eventos. Por lo que en este estudio veremos la relación que pudiera existir entre estos dos medicamentos y que nos podría permitir usar posteriormente una dosis que garantice seguridad y eficacia a los pacientes.

Procedimiento: Si yo estoy de acuerdo en participar, las siguientes cosas sucederán:

1. Preguntas acerca de mi Historia Clínica, duración aproximadamente de 10 minutos.
2. Se me realizará un chequeo de mi estado físico y se me tomarán los signos vitales para detectar alguna anomalía. Esto llevará un tiempo de 15 minutos.
3. Se me canalizará una vena por la que se me administrarán los medicamentos.
4. Se me colocarán unos aparatos los cuales no producen dolor para control de mis signos vitales, los cuales los tendré durante todo el procedimiento que dure la cirugía y la anestesia.
5. Se me proporcionará Anestesia General con la premedicación del estudio que me corresponda: clonidina o simplemente solución fisiológica; La determinación del medicamento es tomada al azar y del cual no está enterado el investigador ni yo como paciente. Solo en caso de que se presentase alguna complicación se podrá revelar la identidad de lo que se me aplicó.

Riesgos: La probabilidad de que se presente alguna complicación es muy pequeña, ya que estos medicamentos han sido utilizados anteriormente de forma cotidiana en procedimientos que requieren Anestesia general y administrados por un anesthesiologo con experiencia la probabilidad de complicaciones son mínimas. Sin embargo como en todo procedimiento anestésico existe un riesgo y en este caso podría ser de tipo respiratorio por problemas en la colocación del tubo en la

traquea, que nos condicione problemas respiratorios, para lo cual en todo momento estaremos con una estrecha vigilancia y con los recursos necesarios para manejarla adecuadamente. También podría ser que el efecto del medicamento relajante se prolongue mas que la cirugía, para lo cual se cuenta con medicamentos que revierten el efecto de este.

Confidencialidad: La información proporcionada únicamente será conocida por los médicos investigadores. Excepto por esto, toda la información obtenida en el estudio será considerada como confidencial y utilizada únicamente para propósitos de investigación.

Preguntas: El investigador _____, ha discutido la información conmigo y se ha ofrecido a responder todas mis preguntas. En caso de que surgieran más preguntas puedo consultarlo en cualquier momento.

Derecho a retirarse o rehusarse: Mi participación en el estudio es totalmente voluntaria y soy libre de rehusarme a tomar parte en el estudio o retirarme en cualquier momento sin afectar la atención médica que se me brinde.

Consentimiento: Estoy de acuerdo en participar en el estudio. Se me ha dado una copia de este documento y he tenido tiempo de leerla.

Firma del paciente _____

Investigador _____

Fecha: _____

RESULTADOS

El grupo control y el grupo premedicado con clonidina no fueron diferentes en cuanto a edad, sexo, peso, talla y estado físico de acuerdo a la clasificación de el ASA (tabla 1). La duración de la anestesia y la temperatura central promedio no fueron diferentes entre los dos grupos (Tabla 1). El 80% de los pacientes premedicados con clonidina presentaron hipotensión transoperatoria en comparación a un 60 % de los que recibieron placebo ($p= 0.08$).

Las condiciones de intubación fueron excelentes o buenas en el 80 % y en el 20% de los pacientes en ambos grupos. El porcentaje de pacientes con bradicardia fue similar entre los dos grupos.

La respuesta farmacodinámica del bloqueador neuromuscular por la premedicación con clonidina y/o placebo se muestra en la Tabla 2. El tiempo de inicio del relajante medido en segundos para el grupo Placebo fue de 171 ± 36 y para el grupo de Clonidina fue de 180 ± 42 , con una $P= 0.74$; El tiempo de recuperación del BNM al 25% de T1 para el grupo placebo (minutos) para el grupo placebo fue de 49 ± 12 y para Clonidina fue de 50 ± 22 con una $P= 0.90$ y el Tiempo de recuperación del 25% al 75% en el grupo placebo fue de 46 ± 18 y para el grupo de clonidina fue de 32 ± 23 con una $P= 0.9$, demostrando que no hubo diferencia significativa en los dos grupos.

El tiempo promedio para la recuperación del Tren de cuatro > al 80 % para el grupo placebo fue de 124 ± 39 y para el grupo de clonidina fue de 116 ± 45 con una $P=0.17$ lo cual no fue diferente en ambos grupos. ($124 / IC\ 95\% 104:149$ Vs $116 / IC\ 95\% 93:139$), $P= 0.9$ (por log reank test) .Gráfica 1.

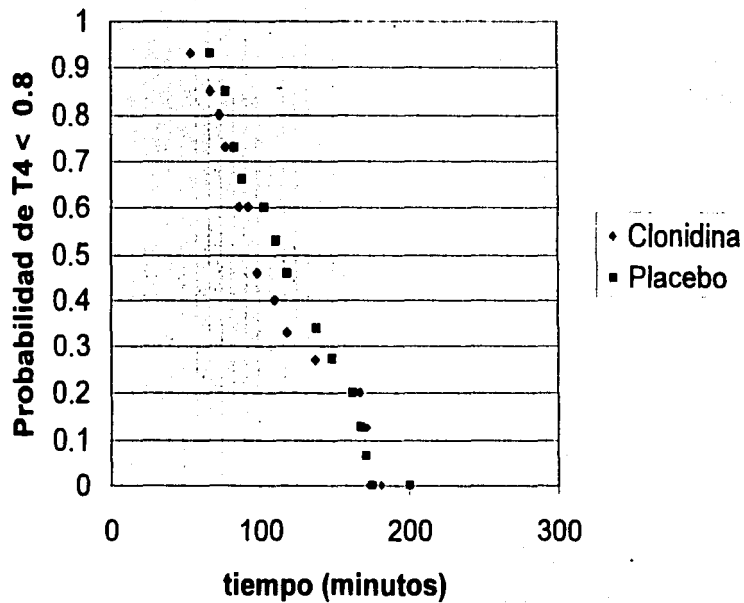
RESULTADOS
TABLA NUM. 1. DATOS CLINICOS Y DEMOGRAFICOS

VARIABLES	GRUPO NUM. 1 PLACEBO	GRUPO NUM.2 CLONIDINA	P=
Sexo (masc/fem.)	5/10	6/9	0.83
Peso (Kg)	61+-15	65 +-11	0.91
Edad (años)	43+-14	43 +-13	0.92
Talla (cm)	158+-9	156 +-6	0.91
ASA I/II	8/7	8/7	1.0
Duración de la anestesia (min.)	134+-44	128 +-59	0.84
Temperatura °C	35.6+-0.45	36.3 +-0.66	0.87
Hipotensión %	60%	80%	0.08

TABLA NUM. 2 COMPORTAMIENTO FARMACODINÁMICO DEL BLOQUEADOR MUSCULAR POR LA PREMEDICACIÓN CON CLONIDINA Y/O PLACEBO

VARIABLE	PLACEBO	CLONIDINA	P=
Tiempo de inicio (seg)	171 +- 36	180 +- 0.42	0.74
T1 25 % (min)	49 +- 12	50 +- 22	0.90
T1 25 - 75 % (min)	46 +- 18	32 +- 23	0.09
T4 > 80% (min)	124 +- 39	116 +- 45	.017

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Gráfica no.1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION

Entre algunos de los efectos que causa la premedicación con clonidina es la disminución del gasto cardíaco lo cual puede causar reducción en el flujo sanguíneo muscular y retardar el inicio de los relajantes musculares y/o prolongar la duración de su efecto (24). En este estudio nosotros investigamos utilizando un diseño experimental, aleatorio y doble ciego el efecto de la premedicación con clonidina sobre el comportamiento del bloqueo muscular inducido por vecuronio.

Existe muy escasa información acerca de los efectos de los agonistas α_2 sobre la función neuromuscular. Aunque clonidina ha estado disponible para uso perioperatorio por más de una década, muy poco se ha publicado sobre sus efectos neuromusculares.

Existe solo un estudio de clonidina oral perioperatoria sobre inicio y duración del bloqueo muscular con vecuronio. Los autores de este estudio concluyen que clonidina no interactúa con la relajación neuromuscular inducida por vecuronio (25). Sin embargo más recientemente Talke y cols. reportaron una interacción significativa entre el agonista α_2 dexmedetomidina y el relajante muscular vecuronio, de esta forma se justifica una reducción en la dosis de los ABNM en pacientes que reciban agonistas α_2 (21,26). En este contexto nuestros resultados coinciden con los de Takahashi y cols. que dan mayor soporte a la hipótesis de que no existe una interacción significativa entre agentes α_2 y bloqueadores neuromusculares no despolarizantes(27,28).

Por otro lado en pacientes con bloqueo muscular prolongado que recibieron premedicación con agonistas α_2 el anestesiólogo debe de buscar otras causas como puede ser hipotermia, alteraciones electrolíticas o interacciones con otro anestésico ya que estos pueden pasar desapercibidos si se considera como responsables a los agonistas α_2 .

En resumen nuestros resultados de este estudio demuestran que el agonista α_2 clonidina no tiene interacción significativa sobre el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio.

Sin embargo no descartamos aun que pueda existir influencia farmacodinámica de la clonidina sobre el vecuronio; ya que los resultados obtenidos se acercaban a ser significativos, y probablemente no lo logramos debido a que la muestra que utilizamos fue pequeña; por lo que podríamos proponer para estudios posteriores utilizar una muestra mayor y lograr obtener significancia en nuestros resultados.

CONCLUSIONES:

En base a los resultados obtenidos en este estudio, los cuales nos sugieren que los pacientes que son premedicados con el agonista α_2 clonidina no se prolonga el efecto del bloqueador neuromuscular Vecuronio y tampoco se aprecian diferencias significativas en cuanto al comportamiento farmacodinámico del mismo.

REFERENCIAS.

1. Ronal d. Miller Anestesia. Cuarta Edición.Harcourt Brace España, Vol.1.2.1998.
2. Goodman y Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Novena Edición. Mc Graw-Hill Interamericana.1996. Vol. 1,2.
3. Paul G. Barash. Anestesia Clínica.Segunda Edición. Edit. McGraw-Hill Interamericana.1996
4. Stoelting,R.K;"Neuromuscular-Blocking Drugs". in Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice.Lippincott-Raven,1999,pp182-219.
5. Jonathan I Benumof M:D: Anesthesiology Clincs of North America. Advances in the Use of Muscle Relaxants 1993:vol.11 no.2.
6. Cronnelly R, Fisher DM Miller RD et al:Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC45) and pancuronium in anesthetized humans Anesthesiology 1993:58:405.
7. Schwatz AE, Matteo RS Orstein E et al: PharmacoKinetics and Pharmacodynamics of vecuronium in the obese surgical patient.Anesth Analg 1992; 74:515-518.
8. Alfonso Ramirez-Guerrero: Gilberto López Velarde: Usos de Clonidina en Anestesiología.Rev. Mexicana de Anestesiología,1995;18:25-36.
9. Wright P,Carabine UA. Intravenous clonidine: Effects on the cardiovascular response to intubación. Anesth Analg 1991; 72: S327.
- 10.Flacke JW Bloor B:C: Reduced narcotic requeriment by clonidine withi proved hemodinamic and adrenergic stability in patients undergoing CABG: Anesthesiology.67:11-19,1987.
- 11.Takahiko Kamibayashi, MD Mervin Maze at al:Clinical Uses of α_2 -Adrenergic Agonistas. Anesthesiology 2000;93:1345-1349.
- 12.Eisenach JC DeKock M. Alpha 2 Adrenergic agonists for regional anesthesia:A clinical review of clonidine (1984-1995). Anesthesiology 1996; 85:655-74.
- 13.Ghinone MCalvillo O Quintin L Anesthesia and hipertensióm the effect of clo nidine on postoperative hemodinamics and iso fluorane requeriments .Anesthe siology 1987.67:310.
- 14.Ramirez -Guerrero,Manfrini-Madrid, F Portella-Ortiz JM. Gallardo J. Clonidi na intravenos. Sus efectos en el consumo de anestésicos y en la respuesta hemodinámica en cirugía abdominal mayor. Rev Mex Anest 1991;14:167-172.
- 15.Eisenach JC DeKock M. Alpha 2 Adrenergic agonists for regional anesthesia:A clinical review of clonidine (1984-1995). Anesthesiology 1996; 85:655-74.
- 16.Ghinone MCalvillo O Quintin L Anesthesia and hipertensióm the effect of clo nidine on postoperative hemodinamics and iso fluorane requeriments .Anesthe siology 1987.67:310.
- 17.Ramirez -Guerrero,Manfrini-Madrid, F Portella-Ortiz JM. Gallardo J. Clonidi na intravenos. Sus efectos en el consumo de anestésicos y en la respuesta hemodinámica en cirugía abdominal mayor. Rev Mex Anest 1991;14:167-17
- 18.Richard s Matteo, M:D..Sidney Spector, Ph D.. Peter E HorowitzRelation of

- Serum d-Tubocurarine Concentration to neuromuscular Blokade in Man. *Anesthesiology* 1974; 41: 440-443
19. Sandor Agoston, M.D. Ronald D. Miller, M.D. Plasma Concentrations of Pancuronium and Neuromuscular Blockade after Injection into the Isolated Arm, Bolus Injection, and Continuous Infusion. *Anesthesiology* 1979;51:119-122.
 20. Donald D Heistad, M.D. And Francois M. Abboud, M.D. Factors That Influence Blood Flow in Skeletal Muscle and Skin. *Anesthesiology*, 1974; 41: 139-144.
 21. Talke and cols. The clinical use of muscl. Farmacocinetic and farmacodinamic factory the clinical use of the muscl relax
 22. Marshall IG, Gibb, AJ, Durant NN: Neuromuscular and vagal blok ing actions pancuronium bromide its metabolites and vecuronium bromide (org NC 45) and its potential metabolites in the anesthetized . *Cat Br J Anesth*, 1980, 52.11s.
 23. Francois Donati, PhD., M.D., Vecuronium Neuromuscular Blockade at the adductor Muscles of the Larinx and Adductor Pollicis. *Anesthesiology*. 1991; 74: 833-837.
 24. Hassan H:A: monitory Neuromuscular funtion. *Seminast Anesthesia* .1989; Vol.8 No. 2; 158-168.
 25. Harrison. The esenc of circulation on the neuromuscular action of succsametio nium. *Anesthesia Intensive Care*. 1972; Vol. 1: 33-40.
 26. Takahashi Lw Min H:C: recovery of atracurio and vecuronio . neuromuscular block the isolate fore ar. *Brithis Journal, Anaest* 1993 Vol.: 71. 730-731.
 27. Cronnelly R, Fisher d..m., Miller RD et al: Pharmacokinetics and pharmacody namics of vecuronium (ORG NC45) and pancuronium in anesthetized humans *Anesthesiology* 1983; 58:405.
 28. Sheinerb and cols. .Simultaneous modelins of farmacocinetic and farmacodina mics : applications – tubocurarine . *farmacology* vol 25: 1999.; 358-371.