



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

Hospital General "Tacuba"
I.S.S.S.T.E.

EFFECTO DE LA METOCLOPRAMIDA Y EL
DROPERIDOL EN LOS REQUERIMIENTOS
DE TIOPENTAL SODICO PARA LA
INDUCCION DE LA ANESTESIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A :

DRA. ANA MARIA MALDONADO BADILLO



ISSSTE

MÉXICO, D.F.

OCTUBRE DE 1997.



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.

Vo. Bo.

DR. JAIME MADARIAGA MARQUEZ
COORDINADOR DEL DEPARTAMENTO
DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL GENERAL TACUBA
I. S. S. S. T. E.

S. S. S. T. E.
SUBDIRECCION GENERAL MEDICA

Vo. Bo.

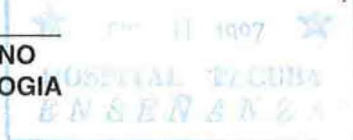


DR. FRANCISCO G. BUTRON LOPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE
POST-GRADO EN ANESTESIOLOGIA
Y ASESOR DE TESIS
HOSPITAL GENERAL TACUBA
I. S. S. S. T. E.

Vo. Bo.

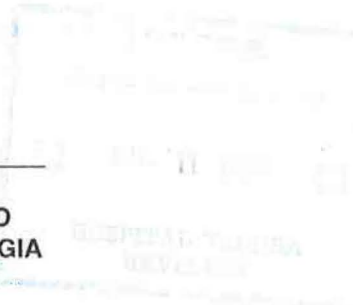
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y
SERVICIOS SOCIALES DE LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO

DR. FRANCISCO J. SUAREZ SERRANO
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL TACUBA
I. S. S. S. T. E.



Vo. Bo.

DR. ALBERTO AVILA CASTILLO
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO
DE POST-GRADO EN ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL TACUBA
I. S. S. S. T. E.



GRACIAS

A MIS PADRES

**POR EL CARIÑO, APOYO Y COMPRENSION QUE ME DIERON PARA REALIZARME
COMO PROFESIONISTA**

A MIS HERMANOS

POR LA AYUDA QUE ME OFRECIERON SIEMPRE QUE LO NECESITE

AL DR. FRANCISCO G. BUTRON LOPEZ

**POR EL APOYO QUE ME BRINDO PARA LA REALIZACION DEL PRESENTE
TRABAJO**

**A LOS MEDICOS ANESTESIOLOGOS DEL HOSPITAL GENERAL DE TACUBA
POR SUS ENSEÑANZAS BRINDADAS A LO LARGO DE ESTOS 3 AÑOS.**

INDICE

RESUMEN	4
SUMARY	5
INTRODUCCION	6
MATERIAL Y METODOS	8
CUADRO 1	10
RESULTADOS	11
FIGURA 1	12
CUADRO 2	13
CONCLUSIONES	15
BIBLIOGRAFIA	17

RESUMEN

En el presente estudio se investigó si la Metoclopramida (MCP) y el Dehidrobenzoperidol (DHBP) disminuyen los requerimientos de Tiopental Sodico (TPS) en pacientes quirúrgicos no medicados en la inducción de la anestesia. El estudio se realizó en 45 pacientes de ambos sexos con edades entre 18 y 60 años valorados según la ASA I-II fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos, todos los pacientes fueron premedicados con sulfato de atropina 0.5 mg i.v. y fueron inducidos con TPS a dosis respuesta registrandose el tiempo que requirieron para perder el reflejo palpebral. El grupo A (n=15) fué el grupo control y se les administró solución salina 20 ml. tres minutos antes de la inducción con TPS. El grupo B (n=15) a quienes se les administró DHBP 0.010 mg por kg⁻¹ de peso tres minutos antes de la inducción con TPS. El grupo C (n=15) a quienes se les administró MCP 0.1 mg por kg⁻¹ de peso tres minutos antes de la inducción con TPS. El grupo control requirió de una dosis de TPS de 5.3 ± 0.3 (DE) mg por kg⁻¹ para la pérdida del reflejo palpebral; el grupo B tratado con DHBP tuvo un requerimiento de TPS de 4.1 ± 0.9 mg por kg⁻¹ y el grupo C tratado con MCP tuvo un requerimiento de TPS de 4.2 ± 0.9 mg por kg⁻¹. La prueba de "t" mostró una disminución estadísticamente significativa en los requerimientos de TPS cuando se compararon con el control ($P < 0.02$). La MCP es un antagonista de los receptores D₂ para la dopamina y el DHBP es antagonista de los receptores de dopamina tanto D₁ como D₂, debido a que ambas drogas disminuyen significativamente los requerimientos de TPS concluimos que el mecanismo que comparten es el antagonismo de los receptores dopaminérgicos D₂.

SUMMARY

Presently study was investigated if the Metoclopramide (MCP) and the Dehidrobenzoperidol (DHBP) diminishes the requirements of Tiopental Sodico (TPS) in surgical patients not to administer medicines in the induction of the anesthesia. The study was carried out in 45 patients of both sexes of ages between 18 and 60 years valued according to the I-II ASA, were randomized in 3 groups, all the patients recibed previously medicine with sulfato of atropine 0.5 mg i.v. and they were induced answer with TPS to dose registering the time that they required in order to lose the reflection palpebral. The A group A (n= 15) were the group control and administered them saline solution 20 ml. three minutes before the induction with TPS. The B group (n= 15) to whom administered them DHBP 0.010mg for kg^{-1} of peso three minutes before the induction with TPS. The C (n= 15) group to whom administered them MCP 0.1 mg. for kg^{-1} of peso three minutes before the induction with TPS. The group control required 0.3 (DE) mg. for kg^{-1} for the loss of the reflection of a dose of TPS of $5.3 \pm$ palpebral; the B group tried with DHBP had a requirement of TPS of 4.1 ± 0.9 mg. for kg^{-1} and the C group tried with MCP had a requirement of TPS of 4.2 ± 0.9 mg for kg^{-1} . The test of t showed a less significant statically in the requirements of TPS when they were compared with the control ($P < 0.02$). The MCP is a antogonist of the receivers D2 for the dopamine and the DHBP is antagonist of the receivers for so much dopamine D1 like D2; and because both drugs diminish significantly the requirements of TPS concluded that the mechanism that they share is the antagonism of the receiving dopaminergics D2.

INTRODUCCION

El tiopental sódico (TPS) es un barbitúrico de acción ultracorta que se emplea para la inducción de la anestesia desde hace varias décadas ⁽¹⁾. En general el TPS es considerado como un buen agente inductor de anestesia y el tiempo ha demostrado la preferencia por él, a pesar de que nuevos agentes inductores endovenosos de la anestesia han llegado a la práctica clínica, por ejemplo: ketamina, propanidida, alfathesin, etomidato, algunas benzodiazepinas y últimamente el propofol ⁽²⁾; algunos de ellos ya no se utilizan en México como el alfathesin y la propanidida. Sin embargo, el TPS al igual que la mayoría de los agentes inductores de la anestesia producen depresión del miocardio e hipotensión arterial; por lo anterior se han empleado varios agentes endovenosos previos al TPS para disminuir los requerimientos del mismo, así como, los requerimientos de los agentes anestésicos inhalados. Entre las drogas empleadas para disminuir los requerimientos del TPS y de otros inductores de la anestesia están los narcóticos como nalbufina buprenorfina, fentanil, alfentanil, sulfentanil, remifentanil y la butirofenona conocida como droperidol. Los narcóticos mencionados y el droperidol tienen mecanismos de acción diferente, pues unos ocupan receptores para opiáceos produciendo los efectos clásicos de los narcóticos como son, la analgesia profunda, sedación y depresión respiratoria. En cambio, el droperidol es considerado como un tranquilizante mayor (neuroleptico) y es un antagonista de receptores para la dopamina tanto para los receptores D₁ como D₂. ⁽³⁾; estudios previos han mostrado que el droperidol disminuye los requerimientos de algunos anestésicos inhalados ^(4,5), debido a la

modulación que ejerce sobre la dopamina, así como a su mecanismo de acción el droperidol también tiene efectos antieméticos ⁽⁶⁾. Por otro lado, la metoclopramida (MCA) es una droga antagonista competitivo de la dopamina, afectando sobre todo a los receptores D₂. Debido a las propiedades antagonistas sobre algunas subpoblaciones de receptores para dopamina que comparte la MCA y el droperidol, hay investigaciones que se están encaminando a dilucidar si la MCA y el droperidol pueden disminuir los requerimientos de algunos agentes inductores de la anestesia. ^(7,8,9,10,11).

La presente investigación está encaminada a dilucidar si la MCA y el droperidol disminuyen los requerimientos de TPS en pacientes quirúrgicos no medicados en quienes la inducción de la anestesia se lleve a cabo con TPS.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio se llevo a cabo en el Hospital General Tacuba del ISSSTE de la Cd. de México D.F., durante el periodo comprendio del 1o. de Mayo al 30 de septiembre de 1997, siendo un estudio longitudinal, prospectivo, abierto y comparativo. Se estudiaron 45 pacientes adultos de ambos sexos, los cuales serían intervenidos quirúrgicamente bajo el efecto de anestesia general balanceada en quienes la inducción se haría con TPS a dosis respuesta. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en 3 grupos de 15 pacientes cada uno. Las siguientes fueron características comunes a los 3 grupos: pacientes con riesgo anestésico quirúrgico (RAQ) I-II según la Sociedad Americana de Anestesiólogos (ASA), con rango de edad de 18 a 60 años y sin daño renal ó hepático ni cardiopatías y sin antecedentes del uso de drogas psicotrópicas como benzodiazepinas, narcóticos, barbitúricos ó antidepresivos. Una vez en el quirófano, a los pacientes se les canalizó una vena periférica con solución salina ó hartmann y se les registraron la presión arterial (TA) y las frecuencias cardíaca y respiratoria (FC, FR); y como medicación preanestésica recibieron únicamente una dosis de sulfato de atropina de 0.5 mg. I.V., a todos los pacientes se les hizo la inducción de la anestesia con TPS a dosis respuesta, registrándose el tiempo que requirieron para peder el reflejo palpebral. El grupo A (n=15) sirvió como control y se caracterizó por lo siguiente: Antes de iniciar la inyección del TPS recibió por vía I.V. 20 ml. de solución salina en un período de aproximadamente 2 minutos, y 3 minutos después de haber administrado la solución salina se comenzó la inducción de la anestesia con el TPS (para lo cual se diluyeron 500 mg. de la droga en 20 ml. de agua inyectable para que quedara a una concentración de 25 mg. por ml.), la inyección se hizo lentamente y se registró la cantidad

de TPS que se requirió por Kg. de peso para que se perdiera el reflejo palpebral. El grupo B tuvo las mismas características que el control y la diferencia consistió en que antes de la inducción con TPS en lugar de solución salina se les administró una dosis de dehidrobenzoperidol (DHBP) de 0.01 mg. por Kg⁻¹ de peso y 3 minutos después de haber inyectado el droperidol se inició la administración de TPS en la misma forma que el grupo control, registrándose también los requerimientos de TPS por Kg. de pesos para la pérdida del reflejo palpebral. El grupo C tuvo las mismas características que los grupos A y B, la diferencia consistió en que antes de la inducción con TPS en lugar de solución salina ó DHBP se administró una dosis de metoclopramida (MCP) de 0.1 mg. por Kg⁻¹ de peso y 3 minutos de haber inyectado la MCP se inició la administración de TPS en la forma ya mencionada; registrándose también la dosis requerida de TPS por Kg. de peso para la pérdida del reflejo palpebral.

CUADRO 1

SERIES DEL ESTUDIO Y DOSIS DE MEDICAMENTOS APLICADOS

GRUPO	AGENTE	TAMAÑO DE LA MUESTRA	DOSIS
A	SOLUCION SALINA	15	20 ml.
B	DEHIDROBENZOPERIDOL	15	0.01 mg/kg
C	METOCLOPRAMIDA	15	0.1 mg/kg

RESULTADOS

El grupo control estuvo constituido por 15 pacientes (9 mujeres y 6 hombres) cuya edad promedio fué de 37 ± 6 años, el peso promedio para las mujeres fué de 55 ± 4 kg., el peso promedio para los hombres 76 ± 4 kg., el riesgo anestésico quirúrgico (RAQ) fué de I en 10 pacientes y II en 5 pacientes; en este grupo los requerimientos de TPS para la pérdida del reflejo palpebral fué de 5.3 ± 0.3 mg. por kg. El grupo B tratado con DHBP estuvo constituido por 15 pacientes (11 mujeres y 4 hombres) cuya edad promedio fué de 32 ± 5 años, el peso promedio para las mujeres fué de 59 ± 6 kg, y el peso promedio para los hombres fué de 73 ± 5 Kg; el RAQ fué de I en 12 pacientes y II en 3 pacientes, en este grupo los requerimientos de TPS para la pérdida del reflejo palpebral fué de 4.2 ± 0.71 mg. por kg. El grupo C tratado con MCP estuvo formado por 15 pacientes (12 mujeres y 3 hombres) cuya edad promedio 34 ± 5 kg, y el peso promedio para los hombres fué de 75 ± 3 kg.; el RAQ fué de I en 9 pacientes y de II en 6 pacientes, en este grupo los requerimientos de TPS para la pérdida del reflejo palpebral fué de 4.1 ± 0.91 mg/kg. Al emplear la prueba "t" de Student para comparar al grupo control con los grupos tratados con DHBP y MCP indicó una disminución significativa en los requerimientos de TPS para la pérdida del reflejo palpebral en los grupos B y C ($P < 0.02$) fig. 1.

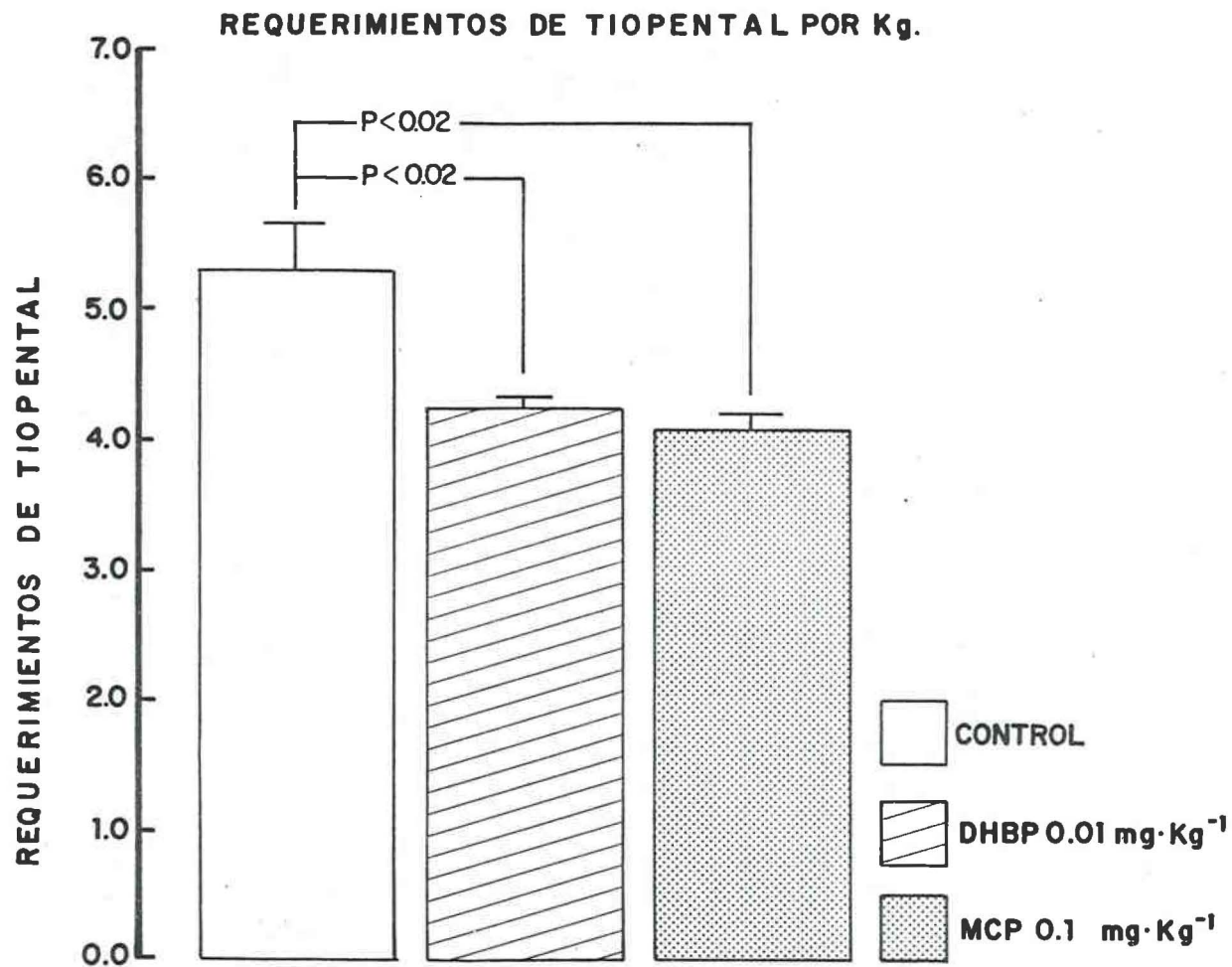


Fig. 1. Se muestran los promedios y DE de los requerimientos de tiopental sódico, para la pérdida del reflejo palpebral. La prueba de t mostro una disminución significativa tanto con DHBP como con MCP ($P < 0.02$).

CUADRO 2

SIGNOS VITALES DE LOS TRES GRUPOS.

TIEMPOS	CONTROL		DHBP		MCP	
	TA	FC	TA	FC	TA	FC
BASAL	125/78	79	133/86	92	123/82	77
DESPUES ATROPINA	124/79	80	134/92	92	112/81	80
DESPUES DROGA O PLACEBO	123/78	79	127/86	88	119/80	77
INICIO TIOPENTAL	123/78	79	127/86	88	119/82	72
DESPUES TIOPENTAL	116/69	73	115/73	80	111/77	72
3'	110/65	68	97/65	74	109/73	67
6'	103/62	65	92/64	72	98/66	65
9'	97/56	62	90/60	69	95/61	63

Se muestran los promedios de la presión arterial y frecuencia cardíaca por grupos y en cada tiempo del estudio.

CONCLUSIONES

El hallazgo reciente de la existencia de por lo menos cinco nuevos tipos y subtipos de receptores para dopamina (D_1 a D_5)⁽¹²⁾, despertó el interés acerca de las acciones de drogas catalogadas como antagonistas de los receptores para dopamina, así como las interacciones con otros medicamentos y sobre algunos de sus efectos en diferentes partes del organismo como son la musculatura del tracto genitourinario incluyendo el útero, las trompas de falopio, el uretero y el esfínter uretral^(13,14,15,16).

Con relación a la interacción de las drogas agonistas y antagonistas para algunos receptores de dopamina, los reportes de la literatura muestran algunas aparentes discrepancias; por ejemplo, varias investigaciones indican que agonistas de la dopamina disminuyen la concentración alveolar mínima (CAM) de halotano^(4,5) y que este efecto es bloqueado por la sulpirida, la cual es un antagonista de receptores para dopamina (D_1)⁽⁵⁾. Por otro lado en estudios previos se ha encontrado que los agonistas de los receptores D_1 a D_2 producen una desincronización del electroencefalograma⁽³⁾, y otros más indican que la metoclopramida (MCP) y el dehibrobenzoperidol (DHBP) disminuyen los requerimientos de TPS prácticamente en la misma magnitud y que esta reducción es dosis dependiente con un efecto techo^(8,11). La MCP⁽¹⁷⁾ y el DHBP⁽⁸⁾ poseen características farmacocinéticas ligeramente diferentes; por lo tanto la similitud de sus efectos en lo que respecta a los requerimientos de TPS es una evidencia del parecido farmacocinético. Se sabe que la interacción de la MCP con el TPS involucra a receptores para dopamina, lo cual está de acuerdo con el hecho de que los agonistas de los receptores D_1 y D_2

producen una desincronización del electroencefalograma y un estado de alerta, y que los antagonistas de estos receptores producen un efecto sedante y tienden a sincronizar el electroencefalograma⁽³⁾. El DHBP al igual que los demás neurolépticos producen un efecto sedante, por lo que estas drogas son utilizadas como un componente hipnótico en la neuroleptoanalgesia y también se usan como sedantes; por otro lado la MCP se sabe que produce somnolencia⁽¹⁰⁾.

Los resultados de nuestro estudio indican claramente una disminución estadísticamente significativa en los requerimientos de TPS cuando se usan previamente DHBP ó MCP. Estos resultados se oponen a los que indican que los agonistas de la dopamina disminuyen el CAM del halotano.

Esta discrepancia quizá pueda explicarse por la diferencia en los receptores para dopamina sobre los componentes hipnóticos y antinosiceptivos de la anestesia, similares a los efectos opuestos de la reserdina la cual depleta a las catecolaminas del sistema nervioso central y también a la dopamina; lo anterior aumenta el efecto hipnótico y disminuye el efecto antinosiceptivo de la anestesia incluida con fentanil⁽¹⁸⁾.

Como quiera que sea, la disminución en los requerimientos de TPS que produce el DHBP y la MCP sugieren que el bloqueo de los receptores para dopamina D₂ sea el mecanismo de acción común para ambas drogas

BIBLIOGRAFIA

1. CRANKSHAW DP, ALLT-GRAHAM J. ED. 50 VALUES FOR THIOPENTONE, METHOHEXITAL PROPANIDID AND ALFATHESIN: A CLINICAL EXPERIMENT. ANAESTH INTENS CARE 1978;6:36-43.
2. J. ANTONIO ALDRETE. TEXTO DE ANESTESIOLOGIA TEORICO-PRACTICA, TOMO I, EDITORIAL SALVAT; MEXICO 1994.
3. ORIGINI E., LONGO VG. DOPAMINE RECEPTOR SUBTYPES AND AROUSAL. INT. REV NEUROBIOL 1989;31:239 A 255
4. JOHNSTON RR. WHITE PF., WAY WL, ET AL. THE EFFECT OF LEVODOPA ON HALOTHANE ANESTHETIC REQUIREMENTS, ANESTH ANALG 1975;51:178 A 181
5. SEGAL IS, IRWIN I, MAZE M. MODULATING ROLE OF DOPAMINE ON ANESTHETIC REQUIREMENTS. ANESTHESIOLOGY 1988;69(3^a):A640
6. COHEM SE, WOODS WA, WYNER J. ANTTIEMETIC EFFICACY OF DROPERIDOL AND METOCLOPRAMIDE, ANESTHESIOLOGY 1984;60:67 A 69.
7. BAGETTA G, DE SARRO G. PRIOLO E, ET AL. VENTRAL TEGMENTAL AREA: SITE THROUGH WHICH DOPAMINE D2 RECEPTOR AGONISTS EVOKE BEHAVIOURAL AND ELECTRCORTICAL SLEEP IN RATS. BR.J. PHARMACOL 1988,95:860 A 866.
8. GHONEIM MM, KORTTILA K. PHARMACOKINETICS OF INTRAVENOUS ANAESTHETICS: IMPLICATIONS FOR CLINICAL USE. CLIN PHARMACOKINET 1977;2(5):344 A 372.
9. STANSKI DR. MAITRE PO. POPULATION PHARMACOKINETICS AND PHARMACODYNAMICS OF THIOPENTAL: THE EFFECT OF EGE REVISITED ANESTHESIOLOGY 1990;72:412 A 422.

10. HARRINGTON RA, HAMILTON CW, BROGDEN RN, ET AL. METOCLOPRAMIDE; AN UPDATED REVIUW OF ITS PHARMACOLOGICAL PROPERTIES AND CLINICAL USE. DRUGS 1983;25:451 A 494.
11. MENTHA D, BRADLEY E.L., KISSIN I. METOCLOPRAMIDE DECREASES THIOPENTAL HYPNOTIC REQUIREMENTS. ANESTH ANALG. 1993;77:784 A 787.
12. LEWIN D.I. PROPAMINE RECEPTORS: FIVE AND COUNTING. J. NATL INST. HEALTH RES. 1991; 3:58 A 60.
13. ROSENBLATT WH, CUIFFU AM, SINATRA R, SILVERMAN D.G, METOCLOPRAMIDE-ENHANCED ANALGESIATOR PROSTAGLANDIN-INDUCED TERMINATION OF REGNANCY. ANESTH ANALG 1992;75:760 A 703.
14. HEDENBRO J.L, OLSSON AM. METOCLOPRAMIDE AND URETERIC COLIC. ACTA CHIR SCAND 1988;154:439 A 440.
15. MÜLLER TF, NAESH O, SVARE E, JENSEN A, GLYNGDAL P. METOCLOPRAMIDE (PRINPERAN) IN THE TREATMENT OF URETEROLITHIASIS: A PROSPECTIVE DOUBLE-BLIND STUDY OF METOCLOPRAMIDE COMPARED WITH MORPHATROPIN ON YRETRAL COLIC, YROL INT. 1990;45:112 A 113.
16. MITCHELL WC, VENABLE D.D. EFFECTS OF METOCLOPRAMIDE ON DETRUSOR FUNCTION. J. UROL 1985;134:791 A 794.
17. HARRINGTON RA, HAMILTON CW, BROGDEN RN, ET AL. METOCLOPRAMIDE: AN UPDATED REVIEW OF ITS PHARMACOLOGINAL PROPERTIES AND CLINICAL USE. DRUGS 1983;25:451 A 494.
18. KISSIN J, BROWN PT. RESERPINE – INDUCED CHANGES IN ANESTHETIC ACTION OF FENTANYL. ANESTHESIOLOGY 1995; 62: 597-600.