

11202
1
2y



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO LA RAZA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

FALLA DE ORIGEN

"INTERACCION VECUROLOMIFENILNIFEDIPINA"



Hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACION MEDICA

T E S I S

QUE PARA OBTENER

ESPECIALISTA EN

P R E S E N T A

DRA. NORA LIDIA AGUILAR GOMEZ

FACULTAD DE MEDICINA
EL GRADO DE
JUN. 27 1995
SERVICIOS
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO
AMG



MEXICO, D. F.

1995



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DEDICATORIA

A MI MADRE:

Por haber sido la persona de la que más apoyo y confianza recibí, y que se ha ido sin ver concluido este nuevo peldaño.

A MI PADRE Y HERMANOS:

Especialmente a "Almis", por su apoyo y comprensión.

A MIS MAESTROS:

Por sus enseñanzas, en especial, a los Doctores Dosta -
Herrera, Mario Calderón Mancera y Francisco Butrón López por -
su ayuda y orientación.

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

INTERACCION VECURONIO BIFEDIPIEA

Dra. Nora Lidia Aguilar Gómez *

Dr. Juan José Dosta Herrera **

Dr. R. Mario Calderón Mancera ***

INTRODUCCION

El bromuro de vecuronio, homólogo cuaternario del pencurnio, es un bloqueador neuromuscular de duración intermedia, de tipo no despolarizante, que ha demostrado carecer de efectos - cardiovasculares secundarios y no libera histamina. Sólo del - 10 al 25% de la dosis administrada de vecuronio, se excreta por la orina, la vía predominante de eliminación probablemente sea la biliar, sin embargo, el grado preciso en el que se metaboliza, no se ha determinado; aparentemente, la mayor parte del vecuronio excretado en la orina y bilis se elimina sin cambios. - (1, 2, 3, 4, 5, 6).

* Médico Residente del tercer año de Anestesiología Hospital de - Especialidades Centro Médico la Raza.

** Médico Anestesiólogo adscrito al Hospital de Especialidades - - Centro Médico la Raza.

*** Médico Anestesiólogo. Jefe del Departamento de Anestesiología del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza.

Los bloqueadores de los canales de calcio actualmente -- aprobados para uso clínico, verapamil, nifedipina y diltiazem, poseen estructura química diferente, estos fármacos son ampliamente utilizados para el tratamiento de padecimientos cardiovasculares. (10).

La nifedipina es una dihidropiridina, que al igual que el verapamil, se absorbe bien por vía oral. Su biodisponibilidad es mayor que la del verapamil y llega a ser del 65 al 70% de la dosis oral. Se biotransforma en el hígado por oxidación a un ácido libre o lactato, ambos inactivos. Aproximadamente el 75% del fármaco metabolizado se elimina por riñones y el 15%, por la vía gastrointestinal. La nifedipina se fija a las proteínas en un 90% la vida media es de 4 a 5 horas y puede administrarse por vía oral, sublingual o intranasal. La dosis oral es de 10 a 20 mg. cada 4 a 6 horas. (8)

Es bien sabido que el calcio juega un rol fundamental en la excitación, contracción y en la unión excitación-contracción de todos los músculos. En la excitación, el Ca^{++} es necesario para los cambios en el potencial de membrana durante la actividad cardiaca o del músculo liso. El rol del Ca^{++} es distinto al del Na^+ y K durante la excitación.

Los bloqueadores de los canales de calcio inhiben la entrada normal de Ca^{++} al interior de la célula. Para la entrada de Na^+ y Ca^{++} a través de la membrana celular, existen dos sistemas de transporte separados; los canales rápidos para el Na^+ y los canales lentos para el Ca^{++} . Ciertamente es que los componen-

tes farmacológicos inhiben el movimiento iónico a través de estos dos canales. La lidocaína y otros anestésicos locales actúan predominantemente en los canales rápidos, inhibiendo la entrada de Na^+ , (figura 7). Los bloqueadores de los canales de Ca^{++} selectivamente bloquean los canales lentos. (9)

El verapamil parece modificar la cinética del canal lento, es decir, la activación y la recuperación de la activación, - - mientras que la nifedipina simplemente reduce el número de canales disponibles. Así pues, existen dos grupos de bloqueadores del canal del calcio, los que evitan la activación de los canales lentos y los que alteran su cinética. (9)

El objetivo del estudio fué investigar si existe prolongación en el tiempo de relajación muscular con vecuronio, en pacientes tratados crónicamente con nifedipina.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en el área de quirófanos del Hospital de Especialidades Centro Médico la Raza, del Instituto Mexicano del Seguro Social; habiendo reunido los lineamientos para protocolo de investigación y las normas éticas de investigación de acuerdo a la declaración de Helsinki.

Para este estudio se incluyeron 20 pacientes, divididos en dos grupos 10 integrantes cada uno. Un grupo de pacientes tratados crónicamente con nifedipina y otro sin nifedipinoterapia; para cirugía electiva, con edades entre 25 y 65 años de edad y peso de 55 a 82 Kg. con estado físico según la ASA de 1 a 4, manejados con anestesia general balanceada.

Los pacientes fueron medicados por vía endovenosa con diazepam de 4 a 6 mg., fentanyl de 100 a 200 mcg., posteriormente se administró vecuronio por vía intravenosa, 100 mcg. por kilo de peso para la relajación, e inducción con tiopental de 3 a 5 mg. por kilo de peso. La intubación endotraqueal se realizó de 3 a 5 minutos posteriores a la administración de vecuronio, (al tiempo en que los pacientes presentaron relajación muscular del 100%); el mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo por ventilación mecánica de 0.8 a 1.5 volúmenes por ciento y fentanyl de 1.5 a 2.5 mcg. por kilo de peso por hora.

Se monitorizó la relajación muscular por medio de un estí

mulador de nervios periféricos, Micro-Stim (Organon Teknika), -
colocado por medio de electrodos cutáneos en el trayecto del -
nervio cubital, sobre una línea que une el vértice de la epitró -
clea al hueso piriforme; el modo de estimulación que se utilizó
fué estimulación simple (Twich) de 0.1 Hz. cada minuto poste- -
rior a la administración del relajante muscular y cada cinco mi
nutos posteriores a la relajación muscular del 100%, hasta la -
recuperación del 25%.

Los resultados obtenidos en ambos grupos se compararon -
utilizando la t de Student.

RESULTADOS

El estudio se llevó a cabo en 20 pacientes, divididos en dos grupos de 10 integrantes cada uno, el promedio de edad en el grupo control fué de 38.4 ± 8.68 , mientras que en el grupo con nifedipinoterapia fué de 51.6 ± 9.13 .

En relación al peso en Kg. en el grupo control fué de 66.6 ± 9.03 y en el problema de 70 ± 10.15 .

En cuanto a la talla, en el grupo control fué de 1.59 ± 0.10 y en el grupo problema de 1.57 ± 0.05 (figura No.1).

En el grupo control 3 fueron hombres (30%) y 7 mujeres (70%), en el grupo problema 4 hombres (40%) y 6 mujeres (60%) (figura No. 2).

En relación al estado físico según la American Society of Anesthesiologists (ASA), del grupo control, dos pacientes correspondieron al estado físico 1 (20%), cinco al 2 (50%), dos al 3 (20%) y uno al 4 (10%); del grupo con nifedipinoterapia siete correspondieron al estado físico 3 (70%) y tres al 4 (30%), (figura No. 3).

El 100% de los pacientes, (de ambos grupos), fué sometido a anestesia general balanceada (figura No. 4).

Tipo de cirugía; para el grupo control, 3 cirugías fueron

de abdomen, 5 de plástica, una de angiología y una de urología; para el grupo problema, 3 de abdomen, 4 de angiología y 3 de neurocirugía, (figura No. 8). Todos los pacientes con determinación de urea y creatinina dentro de los límites normales; el grupo control sin medicamentos y el problema solamente con nifedipinoterapia.

La intubación se realizó de 3 a 5 minutos posteriores a la administración del vecuronio, en ningún caso hubo dificultad para la misma.

La duración de la relajación muscular se midió del 100%, (relajación muscular máxima), al 25 por ciento de recuperación, (relajación muscular del 75%).

En el grupo sin nifedipina (grupo control), el rango en el tiempo de relajación muscular, fué de 20 a 35 minutos, con media de 26 y desviación estándar (SD) de ± 4.89 ; mientras que para el grupo con nifedipina, el rango fué de 25 a 35 minutos, con media de 32.5 (± 6.42), (figura No. 5). Las desviaciones estándar y promedios se graficaron en la figura número 6.

La prueba de t para muestras independientes, mostró una diferencia significativa entre ambos grupos $<$ de 0.005.

"DISTRIBUCIÓN DEMOGRÁFICA"

	GRUPO CONTROL		GRUPO CON NIFEDIPINA	
	RANGO	\bar{x} (SD)	RANGO	\bar{x} (SD)
EDAD (años)	25-50	38.4 (t-8.68)	36 - 65	51.6 (t-9.13)
PESO (kg)	56 - 82	66.6 (t-9.03)	55 - 82	70.2(t-10.15)
TALLA (cm)	1.50-1.85	1.59 (t-0.10)	1.50-1.70	1.57 (t-0.05)

FIGURA 1.

"DISTRIBUCIÓN DEMOGRÁFICA"

	GRUPO CONTROL		GRUPO CON NIFEDIPINA.	
	No.	%	No.	%
MASCULINO	3	30	4	40
FEMENINO	7	70	6	60

FIGURA 2.

Número de pacientes.				
ESTADO FISICO	GRUPO CONTROL		GRUPO CON NIFEDIPINA	
A S A	Nº	%	Nº	%
1	2	20	0	0
2	5	50	0	0
3	2	20	7	70
4	1	10	3	30

FIGURA 3.

"TIPO DE ANESTESIA"

	GRUPO CONTROL		GRUPO CON NIFEDIPINA	
	Nº	%	Nº	%
A.G.B.	10	100	10	100

FIGURA 4.

**TIEMPO DE RELAJACION MAXIMA
HASTA RECUPERACION DEL 25 %.**

GRUPO CONTROL		GRUPO CON NIFEDIPINA	
RANGO	PROMEDIO (SD)	RANGO	PROMEDIO (SD)
20'-35'	26 (± 4.89)	25'-45'	32.5 (±6.42)

FIGURA 5.

INTERACCION VECURONIO / NIFEDIPINA

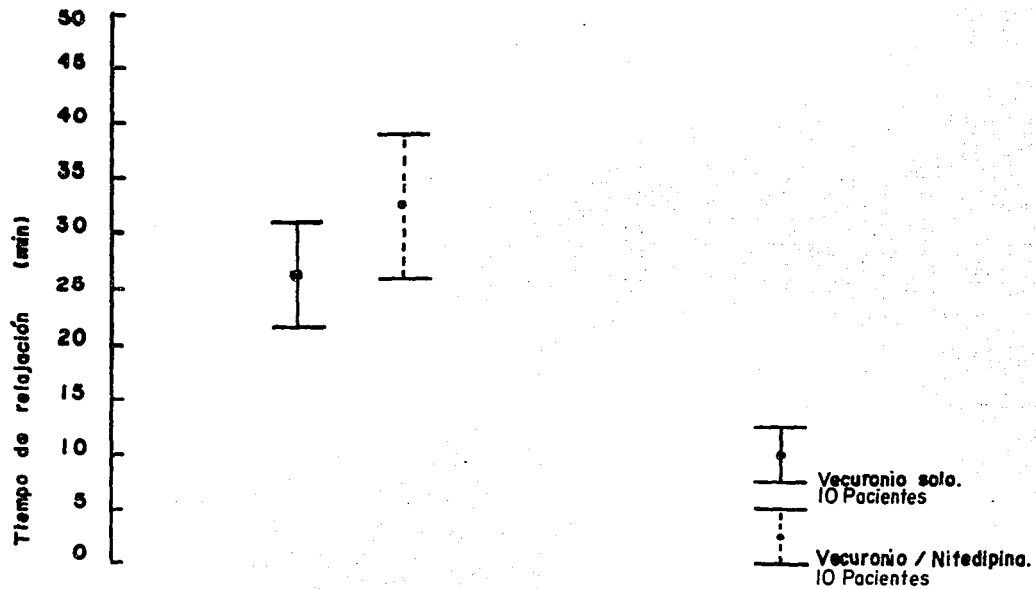


FIGURA 6.

INTERACCION VECURONIO / NIFEDIPINA

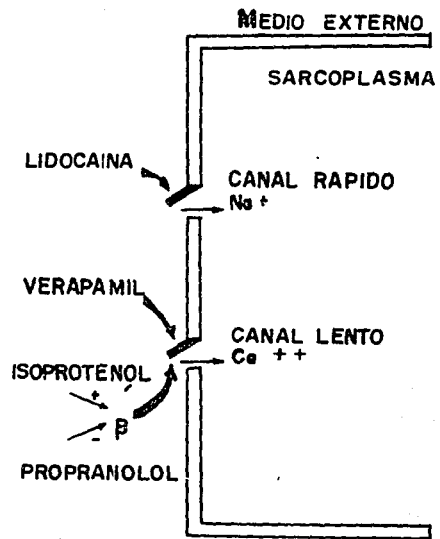


FIGURA 7.

INTERACCION VECURONIO / NIFEDIPINA

TIPO DE CIRUGIA

	No. de Pacientes Grupo Control	No. de Pacientes Grupo con Nifedipina
GENERAL (Abdomen)	3	3
PLASTICA	5	0
ANGIOLOGICA	1	4
UROLOGICA	1	0
NEUROLOGICA	0	3

FIGURA 8

TESIS SIN PAGINACION

COMPLETA LA INFORMACION

DISCUSION

En el presente estudio encontramos que el tiempo promedio de relajación muscular efectiva de grupo control fué de 26 ± 4.89 , en el grupo problema de 32 ± 6.42 minutos, con valor de $t < 0.005$, lo que confirma el sinergismo mencionado por Jelen Esselborn y Blobner M; quienes refieren que en estudios previos de experimentación de animales, se ha demostrado que los bloqueadores de los canales de calcio, potencializan el bloqueo neuromuscular inducido por bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, este sinergismo fué corroborado por ellos mismos en humanos, tanto en la duración como en la intensidad del mismo, en pacientes con nifedipinoterapia (10, 11).

Existen evidencias experimentales que sugieren que el verapamil por sí mismo puede inhibir la transmisión neuromuscular en ausencia de relajantes musculares (12), sin embargo otros trabajos lo contradicen (13). Por lo que respecta a la nifedipina, no encontramos reportes de inhibición de la transmisión neuromuscular por sí sola.

En el presente estudio es importante recalcar la diferencia en el promedio de edad entre ambos grupos, para el control de 38 ± 8.68 , mientras que para el problema fué de 51.6 ± 9.13 , lo que pudo haber influido en la prolongación del tiempo de relajación, como lo refieren Lien CA y colaboradores, "la prolongación de acción del vecuronio parece ser secundaria a disminu-

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

ción en la eliminación del medicamento en los pacientes seniles, como producto de la disminución en la masa muscular, del agua corporal total, la filtración glomerular y flujo sanguíneo renal, menores niveles plasmáticos de albúmina e incremento de la grasa corporal". (14,1).

Así mismo debe considerarse la diferencia en el estado físico de los pacientes del grupo control y del grupo problema, ya que los del segundo solamente correspondieron a los estados físicos 3 y 4, mientras que para el grupo control dos pacientes se incluyeron dentro del estado físico 3, uno en el 4, cinco en el 2, y dos pacientes ASA 1, factor que también puede ser determinante para la vida media de los medicamentos (1).

En nuestro estudio, nosotros utilizamos enflurano/narcótico para el mantenimiento de la anestesia. En estudios previos se ha reportado prolongación en el tiempo de relajación muscular cuando se utilizan enflurano o isoflurano asociado a relajantes musculares no despolarizantes. (15,16); aunque en menor grado que cuando se utilizan pancuronio o d-tubocurarina.

Withington DE y colaboradores se refieren a la importancia clínica que existe por la interacción entre los agentes inhalatorios y los bloqueadores neuromusculares (17). Sin embargo, esta interacción carece de importancia durante los primeros 30 a 45 minutos después de la introducción de enflurano, especialmente cuando se utiliza a concentraciones bajas, como las

que utilizamos en el presente estudio (0.8% a 1.5%); y dado -
que en nuestro estudio tanto nuestro grupo control, como el pro
blema estuvieron en igualdad de circunstancias en relación a -
las concentraciones de enflurano, así como a la dosis por kilo
de peso de relajante muscular y que solamente se midió el tiem-
po de relajación de la primera dosis (dosis para intubación), -
pensamos que estos factores no influyeron en los resultados ob-
tenidos por nosotros.

Es de todos conocido que el calcio juega un rol fundamen-
tal en la excitación, contracción y en la unión excitación-con-
tracción de todos los músculos. En la excitación, el Ca^{++} es -
necesario para los cambios en el potencial de membrana durante
la actividad cardíaca, del músculo liso o estriado; y dado que
los bloqueadores de los canales de calcio inhiben la entrada -
normal de éste al interior de la célula y debido a que específi-
camente la nifedipina reduce el número de canales de Ca^{++} dispo-
nibles (9), y que el vecuronio actúa a nivel de la placa neuro-
muscular, bloqueando su despolarización (1, 2, 3, 4, 5, 6), se
considera éste mecanismo como el responsable de la potencializa-
ción del bloqueo neuromuscular en los pacientes tratados con ni-
fedipina, sometidos a relajación muscular con agentes no despo-
larizantes; como en el caso estudiado, en el que utilizamos bro-
muro de vecuronio, en pacientes tratados con nifedipina, cuyos
resultados fueron comparados con otro grupo sin nifedipinoter-
pia.

CONCLUSION

Los resultados obtenidos en el presente estudio confirman las suposiciones previas respecto al sinergismo del bloqueo neuromuscular con bromuro de vecuronio y la nifedipinoterapia; por lo que sería conveniente considerar la posibilidad de este efecto, en pacientes en los que exista prolongación del bloqueo neuromuscular y de los cuales no contemos con información suficiente sobre su terapia medicamentosa.

RESUMEN

Los bloqueadores de los canales de calcio son ampliamente utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares. La nifedipina se utiliza para el tratamiento de la hipertensión en el perioperatorio y durante la anestesia. Experimentos previos en animales han demostrado que los bloqueadores de los canales de calcio potencializan la respuesta neuromuscular, inducida por relajantes musculares de tipo no despolarizante.

Nosotros evaluamos el tiempo de relajación neuromuscular en un grupo de diez pacientes tratados crónicamente con nifedipina, comparado con 10 pacientes sin nifedipina. Encontramos - diferencia significativa (en recuperación del 25%), de - - - 32.5 ± 6.42 Vs. 26 ± 4.89 . Valor de t de < 0.005 ; lo que confirma el sinergismo entre vecuronio y nifedipina.

SUMMARY

Calcium entry blockers are now widely used in the treatment of cardiovascular diseases. Nifedipine is established for the treatment of perioperative hypertension during anesthesia. Previous animal experiments have demonstrated that calcium entry blockers potentiate the neuromuscular response induced by nondepolarizing blocking drugs.

The duration of clinical relaxation by vecuronium was studied in ten patients on chronic nifedipine therapy and compared to a similar group of patients not on such a therapy.

The recovery time of relaxation in patients on chronic nifedipine therapy (25% recovery) was different significantly among the control, (32.5 ± 6.42 Vs. 26 ± 4.89), $t < 0.005$.

Our results confirm previous assumptions of synergistic effects of neuromuscular blocking drugs and nifedipine in patients.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Miller RD Rupp SM Fishcer DM et al Clinical Pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology* 1984; 61: 444-453.
- 2.- Fahey MR Morris RB Miller RD et al Pharmacokinetics of ORG NC 45 (norcuron) in patients with and without renal failure. *Br. J. Anaesth* 1981; 1049-1053.
- 3.- Orko R Heino A Rosenberg PH Vecuronium in patients with and without renal failure. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29: - 326-329.
- 4.- D'Hollander A Massaux F Nevelsteen M et al Age-dependent dose-response relationship of ORG NC 45 in anaesthetized patients. *Br. J. Anaesth* 1982; 54: 653-657.
- 5.- Hunter JM Jones RS Utting Je Comparison of vecuronium, atracurium and tubocurarine in normal patients and in patients with no renal function. *Br. J. Anaesth.* 1984; 56: 941-951.
- 6.- Orko R. Heino A. Bjorkstén F et al Comparison of atracurium and vecuronium in anaesthesia for renal transplantation. - *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 450-453.
- 7.- Bell PF Mirakhur RK Elliott P Onset and duration of clinical relaxation of atracurium and vecuronium in patients on chronic nifedipine therapy. *Eur J. Anaesthesiol* 1989; 6: - 343-346.

- 8.- Feldman SA Fhoëx P Fármacos en anestesia, bloqueadores del canal Salvat editores S A 16: 375-396.
- 9.- Reves JG Kissin I Lell WA et al Calcium entry blockers: - - uses and implications for anesthesiologists. Anesthesiology 1982; 57: 504-518.
- 10.- Jelen Esselborn S Blobner M Wirkungsverstärkung von nichtde polarisierenden muskelrelaxanzien durch nifedipin i.v. in - inhalationsanaesthesie. Anaesthesist 1990; 39: 173-178.
- 11.- Durant NN Nguyen N Katz RL Potentiation of neuromuscular - blockade by verapamil. Anesthesiology 1984; 60: 298-303.
- 12.- Lawson NW Kraynack BJ Ginturas J Neuromuscular and electro- cardiographic responses to verapamil in dogs. Anesth Analg 1983: 50-54.
- 13.- Anderson KA Marshall RJ Interactions between calcium entry blockers and vecuronium bromide in anaesthetised cats. Br. J. Anaesth 1985: 775-781.
- 14.- Lien CA Matteo RS Ornstein E et al Distribution, elimina- - tion, and action of Vecuronium in the elderly. Anesth - - Analg 1991; 73:39-42.
- 15.- Rupp SM Miller RD Gencarelli PJ Vecuronium-induced neuro-- muscular blockade during enflurane, isoflurane, and halo--

thane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984; 60:102-5.

16.- RUPP SM Mc Christian JW Miller RD Neuromuscular effects of atracurium during halothane-nitrous oxide and enflurane- - nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* - - - 1985; 63: 16-9.

17.- Withington DE Donati F Bevan DR et al Potentiation of atracurium neuromuscular blockade by enflurane; time-course of effect. *Anesth Analg* 1991; 72:469-73.