

Interacción farmacológica del propranolol con relajantes musculares no despolarizantes

M.C. Jorge Luis López Ibarra,* Cor. M.C. Martín Martínez Pérez,** Gral. Brig. M.C. Rolando A. Villarreal Guzmán***

RESUMEN. En el Hospital Central Militar, durante el primer trimestre de 1996, se les practicó cirugía electiva bajo anestesia general balanceada a 80 pacientes en buenas condiciones generales. Se dividieron en ocho grupos de 10 individuos cada uno, a los que se les practicó intubación orotraqueal con dos veces la dosis efectiva miorresolutiva 95 de atracurio, mivacurio, vecuronio y rocuronio. El 50% de los pacientes de cada lote fueron medicados previamente con propranolol por vía oral. En todos los individuos se observó durante la inducción e intubación traqueal descenso hasta de 30% de las cifras tensionales y de la frecuencia cardíaca, primordialmente con los que recibieron el bloqueador adrenérgico Beta.

Palabras clave: relajantes musculares, propranolol, anestesia, intubación orotraqueal.

Los fármacos miorresolutivos no despolarizantes se han clasificado en derivados bencilisoquinolónicos (atracurio, doxacurio, mivacurio) y esteroideos sin actividad hormonal (pancuronio, vecuronio, piperocurio y rocuronio). Los primeros se caracterizan por producir liberación importante de histamina, la cual es directamente proporcional a la dosis y velocidad de administración, siendo esta acción un mecanismo indirecto para desencadenar serios cambios cardiocirculatorios.¹⁻³

Sin embargo, ambos grupos de fármacos son capaces de bloquear o estimular los receptores muscarínicos y nicotínicos desencadenando también trastornos de la presión arterial y frecuencia cardíaca. Al inhibirse los receptores muscarínicos localizados en el nodo senoauricular se deprimen los efectos vagales predominando el ortosimpático, mientras que al actuar sobre los muscarínicos de las fibras preganglionares se favorece la liberación de noradrenalina. Si se bloquean los receptores nicotínicos ganglionares se producirá hipotensión arterial y en menor grado bradicardia como sucede con la D-tubocurarina.¹⁻⁶

Se ha publicado que la DE 95 es la dosis en la cual el 95% de los pacientes presentan adecuado bloqueo neuro-

SUMMARY. During the first three months of 1996, 80 patients in good conditions were subjected to elective surgery under general balanced anesthesia at the Military Central Hospital. Patients were classified in 8 groups of 10, which were orotracheally intubated using as high as the double of the mioresolutive effective dose of 9 atracure, mivacure, vecurine and rocurine, five patients of each group were treated by oral propranolol. We saw during induction of anesthesia a decreasing blood pressure and arterial heart rate by 30% in all patients, more in those treated by the beta adrenergic blocking agent.

Key words: muscle relaxant agents, propranolol, anesthesia, orotracheal intubation.

muscular, sin embargo, para facilitar la intubación traqueal es necesario por lo menos dos veces la DE 95 condicionando mayores modificaciones cardiocirculatorias en virtud de ser más altos los requerimientos.⁷⁻⁹

Cada vez es más frecuente instrumentar el estado anestésico en pacientes con antecedentes de medicación previa con bloqueadores adrenérgicos Beta que al interactuar con relajantes musculares no despolarizantes desencadenan serios cambios hemodinámicos, principalmente durante la inducción anestésica,¹⁰⁻¹² sin embargo coadyuvan a minimizar la respuesta presora tras la intubación traqueal cuando se aplican concomitantemente con inductores anestésicos y opioides de uso cotidiano.⁸

Es interesante indagar clínicamente la interacción farmacológica de los relajantes musculares no despolarizantes con el propranolol durante una fase crítica del procedimiento anestésico como es el proceso inductivo y la intubación traqueal.

Material y métodos

De enero a marzo de 1996 se atendieron en el Hospital Central Militar, 80 pacientes de uno y otro sexo, con edades comprendidas entre 20 y 40 años de edad, con peso corporal promedio de 63 kg en buenas condiciones generales, normotensos, sin evidencia de lesiones parenquimatosas ni antecedentes de asma bronquial, clasificados en el grupo I, según la American Society of Anesthesiologists, se le practicó cirugía electiva bajo anestesia general con oxígeno, fentanilo e isoflurano (*Cuadro 1*).

* Residente del Curso de Especialización y Residencia en Anestesiología. Escuela Militar de Graduados de Sanidad. México, D.F.

** Subjefe del Departamento de Anestesiología. Hospital Central Militar. México, D.F.

*** Jefe del Departamento de Anestesiología. Hospital Central Militar. México, D.F.

Cuadro 1. Distribución de pacientes por grupos según sexo

Grupo de pacientes	Masculino	Femenino	Total
I	7	3	10
II	4	6	10
III	6	4	10
IV	3	7	10
V	5	5	10
VI	3	7	10
VII	4	6	10
VIII	2	8	10
Total	34	46	80

Fueron divididos al azar en 8 grupos de 10 individuos cada uno, a los del primer grupo se les aplicaron 40 mg de propranolol y 10 mg de diazepam por vía oral a las 22 h del día anterior y una hora antes de someterlos al procedimiento quirúrgico.

La inducción anestésica se logró con 3 µg/kg de peso de citrato de fentanilo seguido de 2.5 mg/kg de peso de propofol, y para efectuar la intubación traqueal 500 µg/kg de peso de besilato de atracurio previa ventilación con oxígeno al 100% mediante mascarilla facial.

A los del segundo grupo recibieron el mismo manejo que el primer grupo pero no se les aplicó propranolol.

El tercer grupo recibió el mismo tratamiento que los del primero, excepto que en lugar de atracurio se les aplicaron 150 µg/kg de peso de mivacurio.

El cuarto grupo fue manejado en forma similar al anterior pero no se le administró el bloqueador adrenérgico Beta.

El quinto grupo se trató en forma similar al primero pero en lugar de atracurio recibieron 80 µg/kg de vecuronio.

El tratamiento anestésico del sexto grupo fue similar al anterior excepto que no recibió propranolol.

El séptimo grupo fue manejado igual que el primero pero recibió 600 µg/kg de rocuronio en lugar de atracurio.

Finalmente el último grupo fue manejado igual que el anterior pero no recibió propranolol.

A todos los pacientes se les registraron las presiones arteriales sistólica, diastólica y media por medio de un brazalete de inflación automática, así como la frecuencia cardíaca y registro eléctrico del corazón mediante un electrocardioscopio cada minuto desde su llegada a la sala de operaciones hasta después de la intubación traqueal.

También se determinó pulso-oximetría y tiempo de instauración del bloqueo máximo mediante estimulador de nervio periférico (TOF-GUARD) aplicando cuatro estímulos eléctricos supramáximos (tren de cuatro, TOF).

Cuadro 2. Abatimiento porcentual de los parámetros registrados en relación con las cifras basales

Relajante muscular	Parámetro	Sin propranolol en %		Con propranolol en %	
		Inducción ¹	post-intubación	Inducción	Post-intubación
Atracurio	PAS	28	4	34	22
	PAD	38	9	40	23
	PAM	31	3	40	17
	FC	7	+10	+3	+6
Mivacurio	PAS	39	7	35	26
	PAD	49	12	40	30
	PAM	42	4	40	29
	FC	22	7	7	3
Vecuronio	PAS	29	5	34	27
	PAD	33	5	43	30
	PAM	29	1	38	28
	FC	+1	+18	7	4
Rocuronio	PAS	20	11	21	15
	PAD	21	8	26	22
	PAM	25	13	23	18
	FC	4	+8	+8	12
Universo global (promedio)	PAS	29	8	32	23
	PAD	36	5	38	25
	PAM	31	5	35	23
	FC	10	+6	0	+3

PAS = Presión arterial sistólica
PAM = Presión arterial media

PAD = Presión arterial diastólica
FC = Frecuencia cardíaca

Resultados

Los registros obtenidos después de la inducción anestésica muestran descensos importantes con respecto a las cifras basales, principalmente en los individuos que recibieron propranolol. También se presentó abatimiento muy significativo en las cifras tensionales después de la intubación traqueal fundamentalmente en los grupos manejados previamente con propranolol. La reducción de la frecuencia cardíaca después de la manipulación laríngea fue más contundente (hasta un 25%) en los pacientes manejados con propranolol (*Figuras 1, 2, 3, 4, 5 y 6*) (*Cuadro 2*).

Los fármacos empleados durante la inducción anestésica mostraron suficiente protección neurovegetativa, siendo más evidente cuando se les administró propranolol, pues las cifras tensionales y la frecuencia cardíaca descendieron inmediatamente, aunque después de la intubación

traqueal se elevaron, nunca superaron las cifras tensionales basales (*Cuadro 2*).

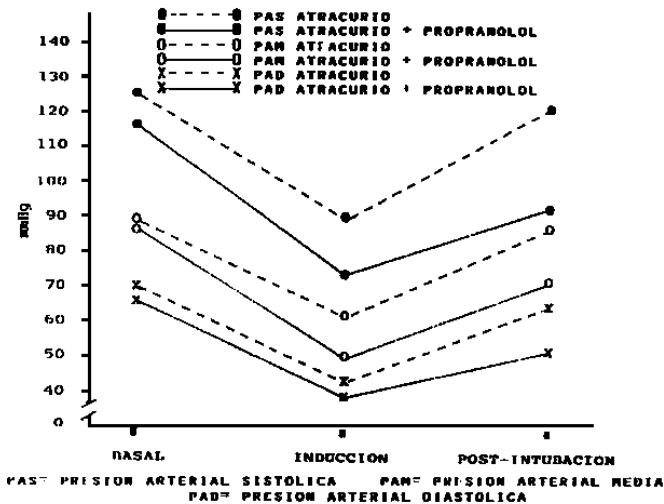


Figura 1. Valores promedio de la presión arterial sistólica media y diastólica de los grupos 1 y 2.

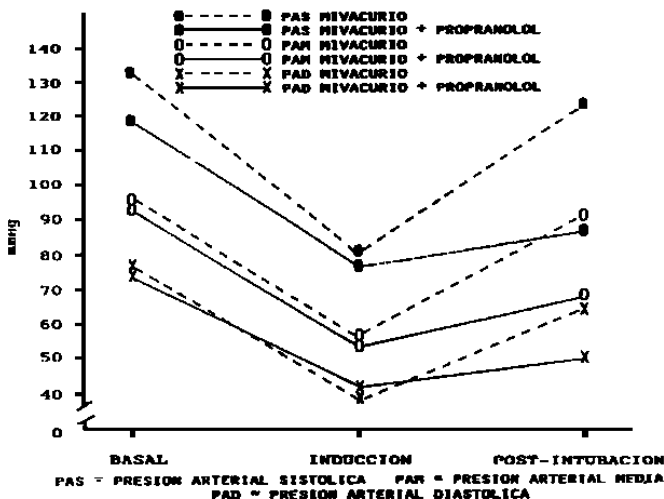


Figura 2. Valores promedio de la presión arterial sistólica media y diastólica de los grupos 3 y 4.

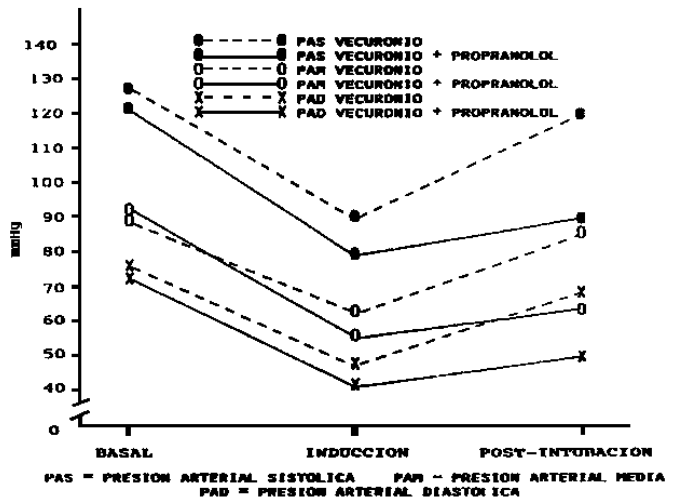


Figura 3. Valores promedio de la presión arterial sistólica media y diastólica de los grupos 5 y 6.

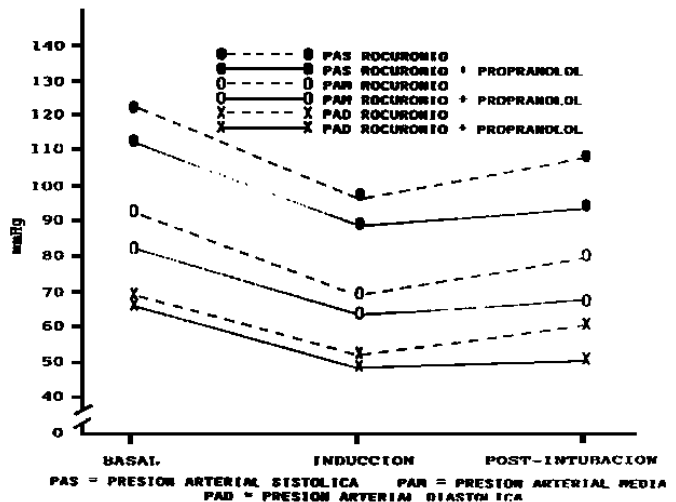


Figura 4. Valores promedio de la presión arterial sistólica media y diastólica de los grupos 7 y 8.

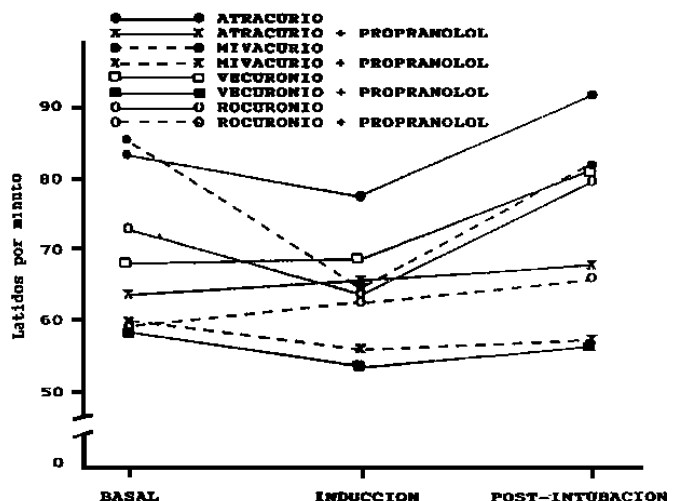


Figura 5. Valores promedio de la frecuencia cardíaca de los 8 grupos estudiados.

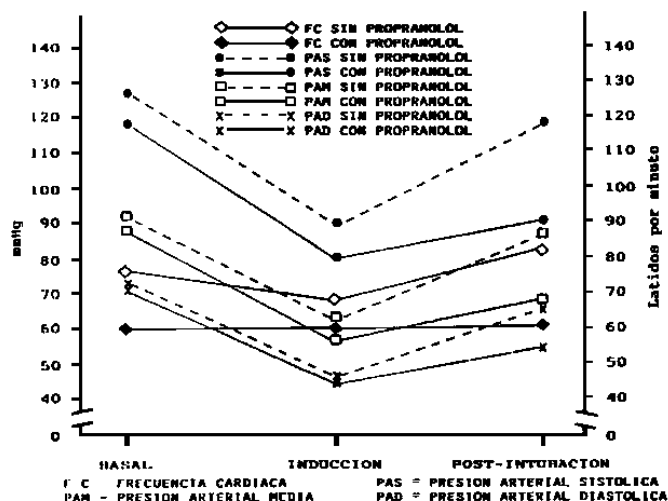


Figura 6. Valores promedio de la presión arterial sistólica media y diastólica y la frecuencia cardíaca de los 8 grupos estudiados

Esperando el tiempo de latencia necesario para obtener la desaparición de la última contracción en la prueba de tren de cuatro se constataron condiciones adecuadas para practicar la permeabilización de las vías aéreas superiores, con excepción de los pacientes que habían sido tratados con dos dosis de DE 95 de mivacurio que mostraron actividad refleja de las cuerdas vocales y movimientos de las extremidades requiriendo administrar mayor cantidad del fármaco, además fueron los que mostraron periodo de latencia superior a tres minutos en comparación con el rocuronio que generalmente al minuto fue posible obtener suficiente relajación muscular para llevar a cabo la colocación del tubo endotraqueal.

Discusión

Los curarizantes son fármacos que se emplean durante el procedimiento anestésico para inducir relajación muscular, se requiere bloquear el 75% de los receptores para que se perciban indicios de miorelajación. Farmacodinámicamente se considera que para obtener relajación muscular transoperatoria se necesita que el 90% de los receptores estén ocupados, así se comprende que dosis significativas para bloquear receptores son ineficaces para producir miocurarización clínica, en tanto que dosis altas, que sólo ocupan unos cuantos receptores adicionales (15%) tienen un efecto impresionante en la función miorelaxativa (75 a 90%).⁵

El término DE 95 se refiere a la dosis eficaz para producir reducción de 95% en la contracción muscular, sin embargo la respuesta es individual y varía también en cada grupo muscular. Algunos pacientes son más resistentes que otros, además se ha reportado que los músculos respiratorio, maseteros y orbitales de los párpados son más resistentes que el aductor del pulgar, por lo cual se requiere dosis de 1.5 a 2 veces la DE 95 para obtener condiciones idóneas para practicar la intubación traqueal.^{13,14}

Aunque los efectos cardiovasculares consecutivos a los fármacos curarizantes son debidos al síndrome de liberación de histamina y a la actividad sobre el sistema nervioso autónomo, se ha reportado que la perfusión lenta y diluida del atracurio y mivacurio nulifican la acción histaminégena en tanto que las tasas de seguridad vegetativa de los relajantes musculares no despolarizantes utilizados en el presente estudio son muy elevadas, lo que predispone a menores posibilidades de desencadenar trastornos hemodinámicos, posiblemente sean el propofol y el propranolol los causantes primordiales de los descensos tensionales observados después de la inducción anestésica, suficiente también para proteger al organismo humano de la acción presora tras la intubación endotraqueal, sin embargo, es evidente el sinergismo entre los bloqueadores adrenérgicos Beta con los fármacos no despolarizantes como sugiere el abatimiento más evidente de las cifras tensionales cuando se utilizó previamente propranolol.^{2,3,8,15-19}

El aumento de la frecuencia cardíaca de 10, 18 y 8% que se observaron en los grupos tratados con atracurio, vecuronio y rocuronio respectivamente, posiblemente se explique por la acción taquicardizante del propofol, pero sobre todo a la estimulación adrenérgica consecutiva a las maniobras de intubación traqueal ya que no se presentaron cuando se les había aplicado propranolol, inclusive registraron cifras inferiores a las basales.^{8,9,17}

Al vecuronio se le ha atribuido excelente estabilidad cardiocirculatoria, y el mayor descenso de la frecuencia cardíaca que se observó en nuestra casuística posiblemente se explique por predominio del efecto bloqueante Beta adrenérgico que le confirió el propranolol, en comparación con el atracurio y el mivacurio que por ser histaminógenos precipitan taquicardia que fue discretamente contrarrestada reflejando solamente aumento de 25% después de la intubación traqueal. Obviamente contribuyó a estos resultados la administración lenta y diluida que se ha recomendado persistentemente por diversos autores.^{1,6,7,12,20-25}

Los periodos de latencia que se determinaron en nuestra casuística son similares a los que reportan Broek y cols. inclusive la necesidad de incrementar los requerimientos de mivacurio para obtener los resultados deseados.²⁶

En los grupos de pacientes manejados por Alvarado M y cols. que fueron inducidos con propofol y fentanilo medicados previamente con o sin propranolol describen descensos de la frecuencia cardíaca y de las cifras tensionales, sin embargo, en nuestra casuística estos abatimientos fueron más significativos, siendo la diferencia únicamente la prescripción de relajantes musculares no despolarizantes en lugar de cloruro de succinilcolina lo que manifiesta cierto grado de sinergismo con los bloqueadores adrenérgicos Beta.⁸

Estafanous^{11,27} reporta bradicardia severa y asistolia durante la inducción anestésica con sufentanilo y vecuronio en tres pacientes llevados a revascularización miocárdica y con antecedentes de ingesta previa de bloqueadores

adrenérgicos Beta y de los canales de calcio que influyeron preponderantemente en la severa respuesta vagotónica seguidos a la administración rápida del opioide, secuencia similar ocurre cuando se utiliza fentanilo, lo que motiva la vigilancia estricta de la función cardiocirculatoria durante el procedimiento anestésico y a establecer la inducción en forma comedida mediante perfusión parenteral lenta y diluida de los medicamentos y prevenir de esta manera trastornos cardiocirculatorios severos.

Es determinante el registro transoperatorio del bloqueo neuromuscular en vista de la diversidad de factores que dificultan su control farmacocinético y farmacodinámico. Son conocidas las interacciones con padecimientos concomitantes, fármacos anestésicos, antecedentes terapéuticos, condiciones generales de los pacientes, equilibrio hidroelectrolítico y ácido básico, tipo y dosis totales de los mismos agentes miorrésolutivos, etc., que apoyan y justifican ampliamente la necesidad de monitorizar el paciente bajo efecto con relajantes musculares.^{28,29}

En conclusión fue patente la interacción sinérgica entre los relajantes musculares no despolarizantes y el propranolol al observarse diferencias significativas que varían entre 20 y 30% en la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, media y diastólica registrada en ambos grupos de pacientes, siendo más evidente después de la intubación traqueal.

Aunque los fármacos empleados en la inducción anestésica proporcionan suficiente estabilidad vegetativa, el grupo de pacientes que recibieron propranolol amortiguaron significativamente la respuesta presora consecutiva a la laringoscopia y permeabilización de las vías aéreas superiores.

El mivacurio registró mayor tiempo de latencia y las dosificaciones para lograr condiciones idóneas para practicar la intubación endotraqueal fueron superiores al vecuronio, rocuronio y atracurio.

Bibliografía

1. Starr NJ. Hemodinámica y relajantes musculares. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XVII Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1991: 77-82.
2. Watkins J. Histamine release and histamine mediated adverse effects due to muscle relaxants. En: Bowman WC, Denissen PAF y Feldman S. Neuromuscular blocking agents: past, present and future. 1a. Ed. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990: 87-99.
3. Martínez GJL. Efectos cardiovasculares de los relajantes musculares. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XX Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1994: 34-35.
4. Miguel R. Estado actual del bloqueo neuromuscular. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XIX Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1993: 28.
5. Ramsey FM. Farmacología básica de los agentes de bloqueo neuromuscular. Clin Anesthesiol NA 1993; 2: 217-235.
6. Belmont MR, Brandt MR, Wastila WB, Savarese JJ. Farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos de bloqueo neuromuscular del grupo del bencilisquinolinio (del tipo curare). Clin Anesthesiol NA 1993; 2: 251-283.
7. Brull JJ, Silverman DG. Uso transoperatorio de los relajantes musculares. Clin Anesthesiol NA 1993; 2: 329-349.
8. Alvarado MM, Morales PJGG, Villarreal GRA, Carreto AFB. Uso del propranolol para prevenir las manifestaciones cardiovasculares adversas después de la intubación traqueal. Rev Sanid Milit Méx 1990; 44: 175-182.
9. Cuenca DJF y González BI. Respuesta neuroendocrina y metabólica al trauma. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XXI Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1995: 138-140.
10. De León COA. El uso de betabloqueadores de acción corta en pacientes cardíacos de alto riesgo sometidos a cirugía cardíaca. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XIX Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1993: 38-39.
11. Estafanous FG. Interacción entre los narcóticos potentes y los relajantes musculares con drogas preoperatorias. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XIV Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1988: 22-24.
12. Savarese JJ. The clinical pharmacology of mivacurium. En: Bowman WC, Denissen PAF and Feldman S. Neuromuscular blocking agents: past, present and future. 1a. Ed. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990: 87-99.
13. Agoston S. Onset time and evaluation of intubating conditions: rocuronium in perspective. Eur J Anesthesiol 1995; 12(Suppl 11): 31-37.
14. Ayala SS, González GM del P, Pineda DMV. Análisis de dos dosificaciones de mivacurio sobre las respuestas neuromusculares y cardiovasculares durante la anestesia en el paciente pediátrico-ambulatorio. Rev Mex Anesthesiol 1995; 18: 115-120.
15. Carrillo ER, Loredó SC, Arzipe BD, Ramírez AJ. Bloqueo de la respuesta neuroendocrina a la anestesia y a la cirugía. Rev Mex Anest 1989; 1: 75-83.
16. Castañeda R, Sánchez R, Dávila A. Etomidato y respuesta presora a la laringoscopia e intubación traqueal. Rev Mex Anest 1987; 10: 201-205.
17. Khambatta HJ, Stone JG, Khan E. Propranolol abates nitroprusside induce renin release. Anesthesiology 1979; 51: 874-876.
18. Caldwell JE. New muscle relaxants. Current opinion in anesthesiology 1995; 8: 356-361.
19. Head RAG, Hunter JM. Mivacurium chloride. Current Opinion in Anesthesiology 1995; 8: 367-372.
20. Cabarrocas E. Monitorización de la transmisión neuromuscular. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XVI Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1990: 50-64.
21. Rupp SM. Vigilancia del bloqueo neuromuscular. Clin Anesthesiol NA 1993; 369-387.
22. Savarese JJ. Nuevos bloqueadores neuromusculares. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XIV Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1988: 86-87.
23. Savarese JJ. Ofrecen los nuevos relajantes musculares mejores opciones de manejo. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XIV Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1988: 89-90.
24. Martínez GJL. Efectos cardiovasculares de los relajantes musculares. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XX Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1994: 34-35.
25. Ducharme J, Donati F. Farmacocinética y farmacodinamia de los relajantes musculares esteroides. Clin Anesthesiol NA 1993; 285-310.
26. Bloek LV, Hommes FDM, Nap HJA, Wierda JMKH. Rocuronium and mivacurium induced neuromuscular block and intubating conditions: a comparison with vecuronium. Eur J Anaesthesiol 1995; 12(Suppl 11): 27-30.
27. Estafanous FG. Riesgo anestésico en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias. Sociedad Mexicana de Anestesiología. Memorias del XIV Curso Anual de Actualización en Anestesiología. México 1988: 30-37.
28. Erkola O. Complicaciones del uso de bloqueadores neuromusculares: Interacción con las medicaciones concurrentes y con otros bloqueadores neuromusculares. Clin Anesthesiol NA 1993; 2: 441-462.
29. Azar I. Complicaciones de la administración de bloqueadores neuromusculares: Interacciones con las enfermedades concurrentes. Clin Anesthesiol NA 1993; 2: 423-440.