

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS**

**“USO DE CIMETIDINA Y DOMPERIDONE EN LA
PREMEDICACION QUIRURGICA”**

**Estudio realizado en 75 pacientes en sala de operación de adultos del
Hospital Roosevelt, período comprendido de marzo a julio de 1984).**

GUILLERMO ANTONIO BENDAÑA BOGRAN

GUATEMALA, SEPTIEMBRE DE 1984.

PLAN DE TESIS

TITULO

INTRODUCCION

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

OBJETIVOS

MATERIALES Y METODOS

REVISION BIBLIOGRAFICA

PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

RESUMEN

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCION

Una de las causas más importantes en la morbi-mortalidad de pacientes sometidos a anestesia general es el vómito y regurgitación de contenido gástrico, lo cual conlleva serios problemas a nivel pulmonar si el mismo es aspirado. La neumonitis química por aspiración es la principal complicación que se presenta en estos pacientes, la cual se da cuando la cantidad de contenido aspirado es mayor de 20 mililitros y con pH menor de 2.5.

Actualmente se dispone de drogas cuyo efecto farmacológico está encaminado a disminuir el volumen de contenido gástrico y de alcalinizarlo, disminuyendo de esta forma la incidencia de vómito y regurgitación.

En este estudio se evaluaron los resultados del uso de Cimetidina y Domperidone como premedicación administrada a pacientes que fueron sometidos a cirugía electiva.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

El vómito y la regurgitación con la subsecuente aspiración de contenido gástrico hacia el árbol traqueobronquial es una importante causa de morbi-mortalidad en pacientes bajo anestesia general.

Es por esta razón que se han efectuado múltiples trabajos de investigación en donde se ha tratado de encontrar diferentes métodos farmacológicos que lleven a reducir tanto la acidez como el volumen del contenido gástrico, disminuyendo de esta manera el potencial de riesgo de Neumonitis química.

Realicé el presente trabajo con el propósito de conseguir ambos objetivos, utilizando para tal efecto dos diferentes drogas: Cimetidina y Domperidone; la primera con una eficacia ya conocida y la segunda por determinarse.

OBJETIVOS

- 1.- Conocer la eficacia de las drogas utilizadas en la reducción del volumen y aumento del pH gástrico.
- 2.- Reducir mediante la utilización de las drogas estudiadas la incidencia de vómito y regurgitación en anestesia general.

MATERIALES Y METODOS

El presente estudio fue efectuado utilizando dos drogas: Domperidone y Cimetidina, pacientes que fueron llevados a sala de operaciones para procedimientos de cirugía electiva comprendidos entre las edades de 13 a 65 años, que pertenecían a clasificación de la A.S.A. (American Society of Anesthesiology) y que no padecían de ninguna enfermedad gastrointestinal.

Se estudió una muestra de setenta y cinco pacientes, los cuales se dividieron en tres grupos diferentes de veinticinco miembros cada uno.

Toda la muestra fue premedicada con Diazepam y Meperidina 45 minutos antes del procedimiento.

Los grupos quedaron distribuidos de la siguiente forma: el grupo número uno no recibió premedicación adicional; el grupo número dos recibió Domperidone 8 mgs. I.M.; el grupo número tres recibió 300 mgs I.M. de Cimetidina.

Antes de la premedicación se procedió a colocar una sonda nasogástrica #16 o #18, que sirvió para aspirar todo el contenido gástrico posible.

Se sacó una muestra basal de dicho contenido en ese momento y posteriormente una nueva medición del mismo una hora después de administradas las drogas. El pH se determinó utilizando las tiras de papel preparadas para tal caso.

- A.S.A. 1 paciente el cual su único problema es el que lo llevó a la sala de operaciones (ejemplo: apendicitis aguda, colecistitis).
- 2 paciente que además de su problema operatorio tenía una enfermedad sobreagregada compensada (ejemplo: hipertensión arterial, diabetes).

REVISION BIBLIOGRAFICA

Aproximadamente por los años setenta, Sir Henry Dale demostró que la Histamina estaba intimamente ligada a la secreción gástrica.(1,3)

En 1972, Back et. al. sintetizó el primer antagonista de los receptores H_2 , Burimamide, con lo que consiguió una efectiva reducción de la estimulación de Histamina en la secreción de ácido en animales y en el hombre. Debido a su lenta absorción por el intestino, se sintetizó un nuevo antagonista de los receptores H_2 , la Metiamide, sin embargo su uso fue abandonado ya que se reportaron casos de Agranulocitosis, atribuidos al uso de Thiourea de la Metamide. Posteriormente se reemplazó el grupo Thiourea por el de Cianoguanidina dando como resultado un nuevo antagonista de los receptores H_2 , la Cimetidina.

Farmacología:

La Cimetidina tiene una debil base de Imidazol, y sus niveles sanguíneos máximos son alcanzados en un lapso de 45 a 60 minutos después de la administración oral. En el plasma la vida media de la Cimetidina es aproximadamente de 2 horas en sujetos con función renal normal.(1,3,6)

A pesar del hecho que la administración parenteral de la Cimetidina obtiene mayores niveles que la oral, la efectividad clínica de los niveles de la droga de 0.5 gr/ml son mantenidos por un período idéntico de 4 horas por cualquier vía de administración.

La similitud en la curva de los niveles plasmáticos para las vías de administración I.V. o I.M. (intravenoso o intramuscular) hacen que estas rutas sean virtualmente intercambiables.

Como la Cimetidina y los agente anticolinérgicos parecen inhibir la secreción ácida a través de diferentes mecanismos, ellos podrían suprimir lo esperado del sinergismo.(3,7,8)

En verdad, ello podría demostrarse en estudios clínicos que la combinación de bloqueadores de los receptores H_2 y los agentes anticolinérgicos son más efectivos en suprimir el estímulo de comida en la secreción ácida de otras drogas administradas solas.

La producción de Pepsina generalmente disminuye la secreción del volumen gástrico. (8)

Efectos Tóxicos:

La Cimetidina es generalmente bien tolerada. (1,3) Los efectos adversos durante poco tiempo de tratamiento incluyen: cefalea, fatiga, vahido, dolor muscular, constipación, diarrea, rash en la piel, fiebre, además se ha observado agitación, confusión mental y coma. (1,2,3,3,4,5,6)

Cuando se administra endovenosamente se han reportado bradicardias, hipotensión, arritmias cardíacas y fallo cardíaco.

Causa en forma mínima Leucopenia (1/100,000), Agranulocitosis y Trombocitopenia (3/1,000,000). (7,9) Puede producir aumento en ciertas pruebas como las transaminasas, fosfatasa alcalina, creatinina, regresando al poco tiempo a sus valores normales.

La Cimetidina cruza la barrera placentaria y es excretada en la leche materna (se dice que no hay efectos teratógenos). (2,3)

En los niños puede producir Ictericia Colestática transitoria. (2)

Efectos Clínicos de la Cimetidina en la premedicación:

La eficacia preanestésica de la Cimetidina en la reducción del pH y el volumen gástrico ha sido bien estudiado por diferentes autores en diversos grupos de pacientes. La eficacia de la droga ha sido bien evaluada usando varias dosis con diferentes vías de administración. (1,3,6,7,8)

La Cimetidina es excretada por la vía renal dentro de las 24 horas después de la administración oral o parenteral; del 48 al 77% comienza a excretarse sin cambios.

El resto de la Cimetidina es excretado en forma de metabolitos, siendo el principal metabolito el sulfoxido. En pacientes con insuficiencia renal, la vida media en el suero es incrementada tres a cuatro veces, por lo que la dosificación tiene que reducirse.

Mecanismo de Acción:

Es un competidor antagonista de los receptores de Histamina₂. En el hombre, los tres secretagogos de ácido son: Histamina, Gastrina, Acetil Colina. La habilidad de la Cimetidina de inhibir la secreción de ácido gástrico producido por todo estímulo convencional puede interpretarse como evidencia de que la Histamina es parte de una vía final común de la activación de las células parietales. (5,6,8,9)

Una segunda hipótesis sugiere que existen receptores separados para la Histamina, Gastrina y Acetil-Colina, que éstos actúan entre sí, y que bloquean a uno de ellos deprimiendo la respuesta para el resto.

Efectos Antisecretorios:

La Cimetidina inhibe la secreción estimulada por la Histamina, pentagastrina, cafeína, insulina y comida. Holander et. al. demostraron que una sola dosis de 300 mgs de Cimetidina al acostarse con un mínimo de 8 horas, produjo una significativa reducción de la acidez gástrica en el hombre normal.

Los efectos inhibitorios de la Cimetidina sobre la estimulación de la producción total gástrica incluye una marcada disminución en el ión H y el volumen del jugo gástrico. (1,2,3,4)

Dosis para pacientes que son llevados a cirugía electiva:

1.- Dosis oral única: es la vía de administración que ha sido más estudiada. Los efectos de la Cimetidina, 300 mgs. administrados oralmen-

te 60 a 120 minutos antes de la inducción de la anestesia fue comparada con agentes anticolinérgicos y antiácidos, demostrando ser mucho más efectiva. En estos últimos agentes, estudios clínicos indican que del 60 al 80% de los pacientes llegan a la sala de operaciones con el pH menor a 2.5, en contraste, una dosis de Cimetidina (300, 400, 600 mgs.) administrada en la noche o en la mañana antes de la cirugía incrementaba el pH a más de 2.5 en el 70 al 100% de los pacientes.

- 2.- Dosis endovenosa única: la Cimetidina administrada en esta forma en la profilaxis preoperatoria se mostró superior a la oral en muchos estudios clínicos, sus mayores niveles plasmáticos son conseguidos durante la siguiente hora a la administración parenteral.

Coombs et. al. demostraron un significativo aumento de tiempo dependiente en el pH gástrico en pacientes que recibieron Cimetidina endovenosa 15 a 60 minutos antes de la inducción; cuando se dió 45 minutos antes de la inducción anestésica el pH gástrico aumentó a más de 2.5 en el 90% de pacientes.

Domperidone:

Fue sintetizado aproximadamente en 1974. Estudios in vivo han demostrado que se encuentra ligado a los receptores de Dopamina periféricos y centrales, más específicamente y selectivamente que el Spiperone. In vivo el Domperidone no ocupa el sitio obligatorio del H-spiperone y tampoco lo desplaza.

Estos resultados indican que el Domperidone no cruza la barrera hematoencefálica.(5,10,11)

Estos hallazgos bioquímicos son confirmados farmacológicamente y neuroendocrinológicamente en torno al Domperidone: cuando se administra intracerebralmente, cambios en el comportamiento típicos de neurolepticos son inducidos, cuando se da oral o parenteralmente inhibe el vómito indu-

cido por apomorfina, L-dopa, hidergina y efectos estimulatorios directos sobre el esfínter inferior esofágico, dilatación pilórica, actividad gástrica y duodenal, presión intraluminal y motilidad. Más importante, el Domperidone bloquea la relajación inducida por la apomorfina pero no por la morfina.(10,11)

Estudios en animales han demostrado que el Domperidone es rápidamente absorbido por el estómago y el intestino delgado.

Después de ser administrado oral o parenteralmente difícilmente cruza la barrera placentaria(2,10) Sin embargo, concentraciones en tejidos del tracto gástrico intestinal son más altas que en el plasma. Una serie de metabolitos son formados por N-dealkilación oxidativa e hidroxilación aromática de la piperidona y el bezimidazole.

Estos metabolitos son principalmente excretados por la bilis y heces; menos del 20% es excretado por la orina completamente metabolizado.

El Domperidone se ha demostrado que alivia la pirosis y la regurgitación que son los mayores síntomas de reflujo gastroesofágico, otros síntomas que responden efectivamente al tratamiento con Domperidone son la náusea, vómito postprandial, flatulencia, sensación de llenura.

En infantes y niños mayores, el vómito recurrente, esofagitis y disfagia es un problema común que se ha asociado a infecciones recurrentes del árbol bronquial que puede llegar a producir muerte súbita.

En niños mayores el vómito debido a gastroenteritis o fiebre secundaria por la infección del tracto respiratorio superior son prevalentes.

Excelentes resultados se han logrado con el tratamiento de Domperidone para esta clase de síndromes, según lo reportado por varios autores.

La dosis media empleada es de 0.5 mg/Kg, lo que es libre de efectos indeseables.(5,10)

Actividad Gastrointestinal:

La experiencia combinada en el tratamiento agudo de náusea y vómito seguido a la anestesia, quimioterapia, radioterapia y otros síntomas ocasionados por la disfunción gastrointestinal sugiere que el Domperidone es principalmente útil cuando el tratamiento antiemético tiene su foco sobre la actividad gastroduodenal en vez de ser bloqueador del quimiorreceptor que lo impulsa.

Un doble incremento en el tono del esfínter esofágico inferior ocurre de 30 a 120 minutos después de la administración de Domperidone.

Varios estudios demostraron que el Domperidone aumenta el peristaltismo y vaciamiento gástrico y el tránsito gastrointestinal, lo que se ha comprobado a través de radiología, endoscopia y medición usando balón intragástrico. (2,5,11)

El Domperidone y la Metoclopramida tienen muchos efectos en común. Dentro de 2 a 3 minutos de una inyección, la metoclopramida induce un estado de hipertonicidad transitoria del antro y marcadamente en el píloro.

Después de Domperidone las concentraciones antrales son ligeramente menos frecuentes pero son mayores en amplitud, las pilóricas son mayores en el momento de la máxima apertura, pero sí se mantiene esta motilidad y función.

De particular importancia es que en voluntarios sanos, el Domperidone evita la relajación gástrica y el retardo del vaciamiento gástrico inducido por la apomorfina y también el timpanismo postprandial previo al tratamiento con L-dopa. (4,5)

Esto sugiere que el Domperidone es un antagonista periférico de la Dopamina, puede ser particularmente útil en el tratamiento de excesiva relajación gástrica, retraso en el vaciamiento gástrico, síntomas de enfermedad del tracto gastrointestinal (regurgitación, dolor, náusea y vómito).

No se han reportado efectos nocivos por lo que su utilización ha si-

do cada día mayor.

Es necesario hacer ver que en la literatura revisada no se encontró ningún artículo sobre premedicación anestésica.

PRESENTACION Y ANALISIS DE RESULTADOS

Cuadro No. 1

Edad de la población total estudiada

Edad (años)	No. de pacientes	Porcentaje (%)
11-20	13	17.33
21-30	16	21.33
31-40	18	24.00
41-50	13	17.33
51-60	13	17.33
61-70	2	2.66

Cuadro No.1

En este cuadro se demuestra que la mayoría de la población en estudio se encuentra entre las edades de 31a 40 años, lo cual representa un 24% de la muestra total.

Edad (años)	No. de pacientes	Porcentaje (%)
20-30	11	14.29
31-40	24	31.58
41-50	18	23.38
51-60	11	14.29
61-70	11	14.29
71-80	5	6.46
81-90	1	1.29

Cuadro No. 2

Frecuencia de procedimientos electivos por especialidad

Especialidad	No. de pacientes	Porcentaje (%)
Cirugía general	27	36.00
Ginecología	19	25.33
Ortopedia	14	18.66
Oftalmología	10	13.33
Otorrinolaringología	5	6.66

Cuadro No.2

En relación a los procedimientos quirúrgicos por especialidad se observa que el 36% corresponde a pacientes que fueron sometidos a cirugía general. La diferencia de porcentajes en los dos cuadros anteriores no se considera significativa, ya que la muestra fue tomada al azar.

Cuadro No. 3

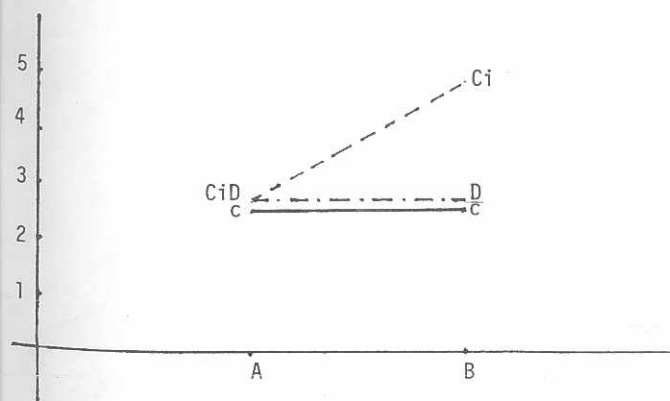
Promedio y desviación estandar de pH gástrico del grupo control, Cimetidina y Domperidone

	Primer muestra	Segunda muestra
Control	Y= 2.48 S= 0.5099019	Y= 2.48 S= 0.5099010
Cimetidina	Y= 2.52 S= 0.5099019	Y= 4.76 S= 0.4358898
Domperidone	Y= 2.52 S= 0.5099019	Y= 2.52 S= 0.5099019

Grafica No. 1

pH gástrico

c = control
Ci = Cimetidina
D = Domperidone



Cuadro No. 3

	Primera muestra	Segunda muestra
Control	Y= 15.80 S= 2.533	Y= 5.00 S= 1.2247
Cimetidina	Y= 16.08 S= 2.3790	Y= 3.6 S= 0.957
Domperidone	Y= 14.64 S= 1.6299284	Y= 1.34 S= 0.6409628

Se realizó un análisis de varianza de medidas repetidas para evaluar los resultados de volumen y pH gástricos. Al estudiar se los factores obtenidos en este cuadro se encontró diferencia significativa en los promedios de los tres grupos; puede observar se que esta diferencia está dada por el valor promedio del grupo tratado con Cimetidina. Además se encontró diferencia significativa en el tiempo, que estuvo dada por el grupo tratado con Cimetidina ya que los otros dos grupos no variaron en sus valores promedio antes y después de la administración de las drogas.

Cuadro No. 4

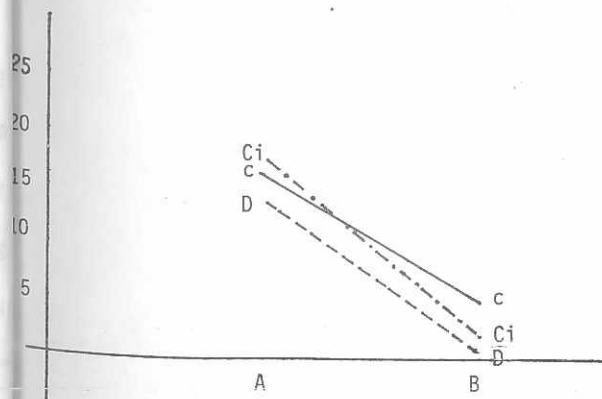
Promedio y desviación estandar de volumen gástrico de grupo control, Cimetidina y Domperidone

	Primera muestra	Segunda muestra
Control	Y= 15.80 S= 2.533	Y= 5.00 S= 1.2247
Cimetidina	Y= 16.08 S= 2.3790	Y= 3.6 S= 0.957
Domperidone	Y= 14.64 S= 1.6299284	Y= 1.34 S= 0.6409628

Gráfica No. 2

Volúmenes gástricos

c = control
Ci = Cimetidina
D = Domperidone



Cuadro No.4

Al analizar los factores que intervinieron en este cuadro se pudo constatar lo siguiente: se observó una pequeña diferencia entre los promedios de los tres grupos; los promedios de volúmenes gástricos antes del estudio no fueron iguales, ni tampoco lo fueron después del mismo. Se pudo observar que la diferencia entre los promedios fue mucho mayor al final que al inicio del estudio. En cuanto al factor tiempo se encontró una diferencia significativa entre la evaluación inicial y la evaluación final; a nivel práctico se observa un descenso en los promedios de los tres grupos. En cuanto al efecto conjunto del factor tiempo y el factor tratamiento se observó que dicho efecto es significativo, es decir, que el promedio de volumen gástrico disminuyó más rápidamente en el grupo en el cual se utilizó Domperidone que en los otros dos grupos.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- 1.- Las muestra basales de contenido gástrico obtenidas en los 75 pacientes mostraron un volumen y pH promedio similares.
- 2.- La segunda muestra obtenida una hora después de la administración del Domperidone el volumen del contenido gástrico se redujo a una cuarta parte del volumen obtenido en la segunda muestra del grupo control.
- 3.- La Cimetidina en tanto, redujo el volumen de contenido gástrico en un 40% con respecto a la segunda muestra obtenida en el grupo control.
- 4.- El Domperidone no alteró el pH de la muestra obtenida después de su administración.
- 5.- La Cimetidina elevó el pH de la segunda muestra a un promedio de 4.76 lo cual está considerado por arriba del margen de seguridad que es de 2.5.
- 6.- Dado los resultados obtenidos en el presente trabajo, el uso del Domperidone y Cimetidina es recomendado para disminuir el volumen gástrico y elevar el pH del mismo respectivamente.
- 7.- Efectuar un estudio administrando conjuntamente las dos drogas para evaluar si mantienen sus efectos paralelos como se demostró en el trabajo efectuado.
- 8.- Cualquier medida que se haga para disminuir el contenido gástrico y alcalinizar el mismo redundará en beneficio de los pacientes.

RESUMEN

Siendo la aspiración de contenido gástrico hacia el árbol traqueobronquial una importante causa de morbi-mortalidad en pacientes sometidos a anestesia general para cirugía electiva, se efectuó el presente trabajo para comprobar la eficacia de dos tipos de drogas: Cimetidina y Domperidone como premedicación anestésica para alcalinizar y disminuir el volumen de contenido gástrico. Se estudiaron 75 pacientes distribuidos en tres grupos: un grupo control, uno con Cimetidina y el otro con Domperidone; obteniendo resultados que me llevan a recomendar el uso de dichas drogas para que la incidencia y riesgo de la aspiración sea menor.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Bouzo, H. Double-blind Comparison of domperidone and cimetidine in endoscopic healing of gastric ulcer. Gastroenterology 1981 Nov; 81(6):1052
- 2.- Cohen, S. The aspiration syndrome. Clinics in Obstetrics and Gynecology 1982 Feb; 9(2):235-252
- 3.- Coombs, D. et al. Pre-anesthetic cimetidine alteration of gastric fluid volume and pH. Anesth Analg 1979 Mar; 58(4):183-188
- 4.- Chey, W Dopamine receptors blocker relives functional dyspepsis. New Bulletin of Anesthesia 1982 Jan; 7(3):17-19
- 5.- Kortilla, K. et al. Comparison of domperidone, droperidol and metoclopramide in the prevention and treatment of nausea and vomiting after balanced general anesthesia. Anesth Analg 1979 Sep; 58(5):396-400
- 6.- Machikanti, L. et al. Cimetidine and related drugs in anesthesia. Anesth Analg 1982 Jul; 61(5):938-992
- 7.- Machikante, L. et al. Effect of cimetidine and metoclopramide on gastric contents in outpatients. Anesthesiology Review. 1983 Aug; 10(3):9-16
- 8.- McCallum, R.W. et al. Gastric emptyin in patients with gastro-esophageal reflux. Gastroenterology 1981 Feb; 80(2):235
- 9.- Morrison, D.H. et al. A double-blind comparison of cimetidine and ranitidine as prophylaxis against gastric aspiration Syndrome. Anesth Analg 1982 Jul; 61(7):988-992
- 10.- Schuurkes, J.A. et al. Dose-depend stimation of antroduodenal coordination by domperidone via specific dopamine receptors. Pharmacodinamic et Therapie 1982 Feb; 256(2):311-314
- 11.- Wyner, J. et al. Domperidone a peripheral dopamine antagonist improves gastrduodenal coordination. Anesthesiology 1982 Apr; 57(2):207-212

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS

DE LA SALUD

(C I C S)

CONFORME:

Dr.

ASESOR.

Colegiado No. 999

Dr. Carlos Rodríguez Quevedo

SATISFECHO:

Dr.

DR. BENJAMIN CAMPOS M.

REVISOR.

MEDICO ANESTESIOLOGO
COLEGIADO 2727

Colegiado No. 2727

Dr. Benjamin Campos Marroquin

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

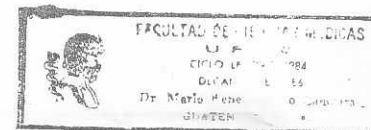
IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cambata

DECANO

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS,
U S A C.

Guatemala, 4 de Octubre de 1984.



Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
(Reglamento de Tesis, Artículo 44).