

INTERACCION DE DROGAS EN ANESTESIOLOGIA

*DR. GUILLERMO VASCONCELOS PALACIOS

RESUMEN

En este estudio se pretende hacer notar una de las causas más importantes de accidentes durante el acto quirúrgico y el postoperatorio inmediato.

El tema es de gran interés no sólo para el anestesiólogo, sino también para el médico cirujano, puesto que muchas de las reacciones adversas son previsibles o susceptibles de tratamiento, si se tiene pleno conocimiento de las principales interacciones de drogas.

El artículo revisa los principales mecanismos de la interacción y presenta en cuatro capítulos, las interacciones que aparecen con más frecuencia durante la anestesia con los antibióticos, los antidepresivos, los antihipertensivos y los simpaticomiméticos. Como complemento se adjunta una lista de otras veinticinco interacciones de drogas de interés para el anestesiólogo.

Se citan algunos principios básicos para identificar las reacciones, prevenirlas y tratarlas adecuadamente, señalando métodos generales para la conservación de las funciones vitales y sistemas terapéuticos específicos en algunas de ellas.

En cada uno de los capítulos se anotan los nombres genéricos de los medicamentos disponibles en la industria químico-farmacéutica.

SUMMARY

It is discussed the importance of drug interactions as ethiological factor of morbimortality in anesthesia during surgery.

The subject is very interesting not only for the anesthesiologist but for the surgeon, attending to the fact that most of the adverse reactions are preventable and feasible of treatment, related to the knowledge of drug interactions.

The author review the most important mechanism of interactions that could interfere with anesthesia in patients treated with antibiotics, antidepressants, antihypertensive agents and sympathomimetic amines.

A list of other 25 interactions of drugs of great importance for the anesthesiologist are given.

It includes some basic principles for the adequate identification of the adverse reactions, to the prevention and correct treatment, pointing out both general and specific measures of therapeutics.

Generic and trade name of drugs are given.

INTRODUCCIÓN

La administración de varias drogas combinadas puede ser de gran valor en el tratamiento de algunos pacientes, pero en otros casos la combinación de dos o más fármacos puede ocasionar reacciones farmacológicas di-

símbolas o producirlas adversas y que pueden llegar a ser fatales.

La interacción de drogas se define "como una reacción farmacológica que no puede ser explicada por la acción de una sola droga y que es debida a dos o más drogas que actúan simultáneamente".¹

* Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital de Gineco-Obstetricia Núm. 4. IMSS. México, D.F.

La interacción de drogas incluye dos tipos fundamentales de reacciones adversas:

1. En las que dos o más drogas con acción farmacológica semejante tienen un efecto acumulativo tóxico.

2. En las que la interacción es indirecta y anula los efectos de las drogas o, por lo contrario, producen una reacción grave con modificaciones bruscas de las funciones vitales.

La interacción de medicamentos es uno de los factores de accidentes en el transoperatorio o de complicaciones en el postoperatorio en relación con la anestesia. Estas reacciones son difíciles de prevenir si no se tiene un pleno conocimiento de las drogas que está recibiendo el enfermo durante el preoperatorio y si no se conocen las interacciones que pueden aparecer con el uso de agentes anestésicos o drogas auxiliares en anestesiología y el de otros medicamentos que por su mismo padecimiento u otros agregados, está recibiendo el enfermo sometido a cirugía.

Consideramos que el tema es de interés no sólo para el anestesiólogo sino también para el médico cirujano ya que, conociendo estos problemas puede colaborar activamente en la prevención de esta iatrogenia, ya sea suprimiendo con la debida anticipación al acto quirúrgico la medicación peligrosa, disminuyendo la dosis oportunamente o, tratándose de una emergencia o cuando no sea conveniente interrumpir los medicamentos, advertir al anestesiólogo y proporcionarle amplia información respecto a los medicamentos que está recibiendo el enfermo antes de la operación, para que este especialista tenga todas las precauciones necesarias para reconocer con toda oportunidad y tratar adecuadamente este tipo de reacciones cuando aparezcan.

La interacción de medicamentos puede tener los siguientes mecanismos:

1. Cambiando el metabolismo de otras drogas mediante la inhibición o inducción de la actividad enzimática microsomal hepática.

2. Alterando la ligadura de la molécula con las proteínas del plasma.

3. Interfiriendo con la distribución de las drogas a nivel de los receptores activos.

4. Bloqueando la captación de una droga o precipitando su liberación.

5. Aumentando la sensibilidad de los receptores.

6. Disminuyendo o impidiendo la absorción.

7. Retardando o aumentando la eliminación o excreción.

Cuando exista una irregularidad poco frecuente o de difícil explicación durante la induc-

ción o en el mantenimiento de la anestesia, debe pensarse en una interacción de fármacos.

El reconocimiento e identificación de las reacciones adversas constituyen un problema de diagnóstico diferencial para el médico, el cual debe ser extraordinariamente cuidadoso, ya que el buen éxito del tratamiento dependerá de la precisión diagnóstica.

El primer paso en el intento de evaluar si la situación clínica anormal es ocasionada por los medicamentos administrados, es establecer una relación clara y directa de causa-efecto. Después aplicar un método adecuado para agrupar elementos de juicio que permitan al clínico integrar el diagnóstico. El método diferirá si se trata de una interacción durante el transoperatorio el postoperatorio, ya que el factor tiempo y la gravedad de la reacción son los dos aspectos principales que lo determinan.

Durante la anestesia todo se limita obviamente a signos que el especialista debe saber identificar, para agrupar rápidamente en un cuadro clínico o patrón que corresponda a los que ya han sido descritos en la literatura médica como una reacción adversa. La hiperpirexia maligna, las crisis hipertensivas por inhibidores de la monoaminooxidasa, la depresión respiratoria por antibióticos aminoglucósidos y otras muchas, ya han sido demostradas por un método que las reproduce o por un algoritmo adecuado.

Durante el postoperatorio, estando el enfermo consciente, se dispone además de dos elementos de gran valor: los síntomas y los exámenes de laboratorio. El tiempo puede ser un factor importante en esta etapa, pero en términos generales no es un problema tan grave como en el transoperatorio y siempre hay mayores recursos para hacer el diagnóstico y aplicar el tratamiento indicado.

Ya sea durante el transoperatorio o en el postanestésico para el análisis y evaluación de una supuesta reacción adversa, se debe confirmar o desechar que una droga o una combinación de drogas es la responsable de las manifestaciones clinicopatológicas. Muchas veces es difícil llegar a una conclusión categórica en un juicio de causalidad de una droga y algunos casos quedan envueltos en grados diversos de incertidumbre.

Sin embargo, para cualquier estudio estadístico o acción de codificación en que se pretenda sacar conclusiones significativas y válidas en estudios retrospectivos, la validación es un requerimiento *sine qua non*. Para ello el primer paso es llegar a los métodos reproducibles para identificar una reacción adversa. Debe demostrarse que existe una relación entre la droga y la reacción. La relación puede hacerse

demostrando que la droga y la reacción son correlativos empíricos. Esta correlación puede llevarse a cabo dependiendo del caso por uno o varios de los muchos métodos que existen. Entre otros se citan los de exclusión, supresión, estimulación, singularidad de la droga, patrón, cuantificación del nivel de la droga, etc.²

El propósito de este artículo es informar acerca de las interacciones más frecuentes que pueden aparecer durante la anestesia con los antibióticos, los antidepresivos, los antihipertensivos, los simpaticomiméticos, así como citar otras interacciones de interés para el anestesiólogo entre los diferentes fármacos.

Se tratarán aspectos prácticos para identificar las reacciones, para prevenirlas y para tratarlas, señalando métodos generales para la conservación de las funciones vitales y sistemas terapéuticos específicos en algunas de ellas.

ANTIBIÓTICOS

Cuando se administra anestesia general a un enfermo que está en tratamiento con antimicrobianos aminoglucósidos, se produce una reacción adversa cuyas manifestaciones clínicas corresponden a hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y apnea. Así mismo, si durante el transoperatorio o en el postoperatorio inmediato se administran antibióticos principalmente de aquel grupo, puede presentarse la interacción. Esta es particularmente intensa cuando se administran los antibióticos por vía intraperitoneal.^{3,4}

Aún cuando desde 1946 se informaron las primeras observaciones en animales,⁵ hasta 1956 aparecieron publicaciones respecto a accidentes graves atribuibles a la interacción de anestésicos, curarizantes y antibióticos.⁴

En 1968,⁶ publicamos un editorial titulado "Cuidado con los antibióticos en Anestesia", en el cual se hace una revisión sucinta del tema, se señalan los diferentes mecanismos de la interacción y se dan seis conclusiones prácticas para prevenir y tratar los accidentes por esta causa.

Los antibióticos aminoglucósidos son: la amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, estreptomycin y la tobramicina.

La interacción también pueden presentarse con otro tipo de antibióticos como la lincomicina,⁷ polimixina,⁸ clindamicina y anfotericina.⁹

El mecanismo de acción es por bloqueo neuromuscular, en el que el ion calcio juega un papel importante ya que el potencial de membrana depende de la presencia de este ion, cuyo nivel es disminuido por los antibióticos. De

ahí que se refuerce la acción de los curarizantes tanto repolarizantes como despolarizantes.

La combinación de una dosis ineficaz de estos relajantes musculares con antibióticos causa del 82 al 98 por ciento del bloqueo neuromuscular. Esta potencialización del efecto neuromuscular de los relajantes, es atribuido al hecho de que los antibióticos no solo tienen una acción curarizante a nivel de la membrana post-sináptica, sino que también disminuyen la liberación de la acetilcolina antes de la sinapsis. Hay sensibles variaciones en el mecanismo de acción de acuerdo con cada uno de los ferentes antibióticos.

Para prevenir esta interacción debe evitarse la administración de antibióticos durante el transoperatorio y en el postoperatorio inmediato. Los pacientes que estén recibiendo antimicrobianos en el preoperatorio deben ser motivo de especial vigilancia. El anestesiólogo debe reducir la dosis de relajantes musculares, preferir los de tipo repolarizante para poder revertir el efecto y administrar calcio para elevar la concentración del ion a nivel de la placa neuromuscular.

El tratamiento de esta interacción consiste en la administración de calcio-neostigmina. Cuando esta última antagoniza solo parcialmente estos efectos, es de utilidad de 4-amino-piridina (4 µg./ml.), con excepción del bloqueo neuromuscular causado por la combinación de succinilcolina y polimixina B, ya que este producto está particularmente indicado para antagonizar el efecto de los relajantes no despolarizantes.¹⁰

Pero además de esta interacción, pueden presentarse otros problemas atribuibles a los antibióticos durante la anestesia.

Se ha señalado que el halothano en presencia de antibióticos puede aumentar la depresión de la contractilidad del miocardio. La kanamicina, estreptomycin y cloranfenicol tienen efectos inotrópicos negativos sobre la contractilidad isométrica.¹¹

Las penicilinas en dosis altas pueden producir hipokalemia y por el contrario la penicilina G. potásica por vía endovenosa (tiene 1.7 mEq. de potasio por millón de unidades), eleva el potasio y puede llegar a producir paro cardíaco.¹¹

La hipokalemia consecutiva a la administración de tiacidas puede reforzar la acción de los relajantes musculares.⁹ La combinación de tetraciclinas y metoxifluorano puede producir insuficiencia renal aguda.⁹

ANTIDEPRESIVOS

Se conoce con este nombre a los productos que se usan en psiquiatría como parte del

tratamiento de problemas afectivos en los que predomina la depresión. Se les llama también timoanalépticos.

Los más frecuentemente usados son los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminooxidasa.

Antidepresivos tricíclicos

Entre ellos se encuentra la imipramina, la desipramina, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina y el doxepin. Durante la administración de estos agentes son manifestadas las reacciones anticolinérgicas del sistema nervioso autónomo como: visión borrosa, boca seca, constipación y retención urinaria. Se les atribuye también una acción bloqueadora alfa.

En el aparato cardiovascular tienen efectos colaterales indeseables como taquicardia, hipotensión ortostática, oclusión del reflejo carotídeo, etc. Son atribuibles a la administración de estas drogas, infartos del miocardio y fallas cardíacas. Existen informes de muertes repentinas.¹³ El cambio más notable en el electrocardiograma de los pacientes en tratamiento con estas drogas es la inversión o aplanamiento de la onda T.

Aumenta los efectos de los narcóticos y otros depresores del sistema nervioso central, como los babilúricos y las benzodiacepinas.¹⁴ Debe vigilarse el efecto de la medicación preanestésica, en especial con meperidina y debe evitarse la administración de atropina en estos pacientes. Durante la anestesia hay tendencia a las arritmias y a la hipotensión. Estas reacciones adversas son atribuibles a un aumento en la concentración de noradrenalina en los tejidos cardíacos por inhibición o bloqueo de la redistribución de las aminas por los antidepresivos.

Otro efecto indeseable importante para el anestesiólogo, es que estos medicamentos pueden producir un tipo alérgico de ictericia, semejante al causado por las fenotiacinas. Debe evitarse el uso de halogenados en pacientes con estas evidencias clínicas, así como en quienes han recibido estos fármacos durante mucho tiempo.

Se metabolizan rápidamente por demetilación, oxidación e hidroxilación aromática. Sin embargo, sus metabolitos son activos y producen los mismos efectos. Su eliminación urinaria es de 40 por ciento en las primeras horas y 70 por ciento en las 72 horas. Deben interrumpirse por lo menos tres días antes de la operación y debe aplazarse ésta más tiempo si el funcionamiento renal no es correcto. No debe inquietar a los pacientes psiquiátricos la supresión de los antidepresivos, si se les explica que aun cuando se interrumpan por algunos días, el

efecto perdura lo suficiente para evitar la depresión.

La fisostigmina o una anticolinesterasa capaz de pasar la barrera cerebral, puede revertir los efectos anticolinérgicos de estas drogas.

La interacción de los antidepresivos tricíclicos con los inhibidores de la MAO provocan reacciones peligrosas semejantes a la intoxicación, por atropina. Una dosis pequeña de 25 mg. de imipramina administrada tres días después de discontinuar un tratamiento con tranilcipromina es capaz de producir reacciones graves, caracterizadas por convulsiones, coma e hiperpirexia.

Debe dejarse por lo menos diez días o dos semanas de intervalo entre el tratamiento con inhibidores de la MAO y la iniciación de los antidepresivos tricíclicos. Sin embargo, hay varios informes de autores que propugnan por las ventajas terapéuticas de la combinación de ambos grupos de timolépticos, afirmando que cuando estos productos son usados por expertos, no se tienen accidentes fatales.^{15, 16}

Estos estudios deben considerarse como un alarde farmacológico en psiquiatría, pero en anestesia deben observarse estrictamente las recomendaciones clásicas de incompatibilidad, si no se quiere exponer al enfermo a lamentables accidentes.

Deben señalarse como otras interacciones de estas drogas: la potencialización de los efectos presores de las aminas simpaticomiméticas y el bloqueo de los efectos antihipertensivos de la guanetidina. Se han informado también interacciones con los preparados de tiroides, estimulantes del sistema nervioso central como el metilfenidato y las fenotiazinas.

En pacientes susceptibles pueden producir convulsiones epileptiformes. Cuando se administran a pacientes con epilepsia deben aumentarse las dosis de los anticonvulsivantes.

Inhibidores de la monoaminooxidasa.

Los medicamentos más usados son los siguientes:

Isoproniacida, pruvhidracida, isocarboxacida, fenolipropacida, fenelcina, tranilcipromina, tranilcipromina con trifluoperacina, nialamida, mebanacina, pargilina y fenilpricina. El efecto estimulante en el sistema nervioso central que caracteriza a estos productos, se consigue de una manera indirecta por bloqueo de la desmetilación oxidativa que ocurre normalmente con las monoaminas: serotonina, adrenalina y noradrenalina. Los inhibidores de la MAO producen una serie de cambios semejantes a los de la amfetamina: vigilia, euforia, estimulación, excitación y después de grandes dosis una psicosis tóxica. Las convulsiones

son raras, más bien son anticonvulsivantes en el laboratorio y en la clínica. Así mismo, más que disminuir el apetito lo incrementan.

Tienen efectos simpaticopléjicos y simpaticomiméticos.

No se comprende el mecanismo por el cual disminuye la influencia simpática en los tejidos. Los efectos son semejantes a los que tienen los agentes bloqueadores postganglionares. Ocurre hipotensión postural y el gasto cardíaco se reduce, por tanto, se observa vasodilatación venosa.

Sin embargo, es frecuente observar efectos simpaticomiméticos como hipotensión, taquicardia y relajación del músculo liso en grados variables, que dependen de los diferentes fármacos. Grandes crisis hipertensivas pueden ocurrir si los pacientes en tratamiento con estos agentes ingieren alimentos que contengan tiramina, como quesos, cerveza, vino tinto, jerez, embutidos fermentados (chorizo y otros), extractos de levadura, hígado de pollo, chocolate, arenque rancio en escabeche, caviar, pescado seco, etc.¹⁷

También se producen interacciones importantes cuando se administran al mismo tiempo antidepresivos tricíclicos, meperidina y otros narcóticos potentes, anestésicos, drogas simpaticomiméticas (anfetaminas, metildopa, levodopa, dopamina, triptofan, adrenalina y nora-adrenalina). Se han registrado casos de hiperpirexia, inquietud, inconciencia, hipotensión y muerte. Los IMAO aumentan el MAC (concentración mínima alveolar) de los requerimientos anestésicos.¹⁸

Aunque estos productos son rápidamente metabolizados y excretados, su efecto inhibitorio en la MAO persiste mucho después de suprimir la medicina.

Cuando un paciente que está recibiendo estos productos va a ser sometido a una intervención quirúrgica que requiere un método de anestesia, existen tres alternativas:

1. Interrumpir la administración de la sustancia inhibidora de la MAO y posponer la intervención por lo menos dos o tres semanas para asegurarse de que se ha eliminado en su totalidad.

2. Si la operación es de urgencia o por alguna razón importante no es conveniente suprimir estos medicamentos, entonces deben elegirse procedimientos en que no se usen agentes narcóticos o sustancias capaces de producir interacciones peligrosas.

Si se opta por un método de anestesia regional, debe evitarse el uso de anestésicos locales que contengan adrenalina y tener en mente la hipotensión intensa que pudiera presentarse.

3. Puede comprobarse la reacción personal del paciente a los narcóticos usados ahora en anestesia balanceada, ya que no siempre aparecen las reacciones y hay grandes variaciones personales en su magnitud. Para ello se administra una pequeña dosis intramuscular de prueba y se espera una hora aproximadamente vigilando y anotando cuidadosamente cualquier cambio de la presión arterial, pulso, respiración y conciencia. Si esa dosis no produjo ningún efecto indeseable después de una hora, se aplica una dosis doble y se vigila al paciente una hora más. Así se aumenta la dosis máxima posible sin que aparezcan efectos ostensibles.

ANTIHIPERTENSIVOS

El paciente hipertenso debe estar en estrecho control del médico, con un tratamiento que actualmente incluye más de un producto. Los efectos de estas drogas tienen como común denominador disminuir la tensión arterial, pero cada uno de ellos en los diferentes grupos tiene diferentes mecanismos de acción.

Cuando un paciente hipertenso va a ser operado, el anestesiólogo debe tener pleno conocimiento de los siguientes puntos:

1. Qué medicamentos está recibiendo el paciente, en qué dosis y durante cuánto tiempo.

- 2.Cuál es el mecanismo de acción de cada uno de esos agentes.

3. Cuáles deben interrumpirse y cuales deben ser motivo de una prudente valoración para no hacerlo.

4. Qué probables interacciones pueden aparecer si no hay tiempo para interrumpirlos.

5. Cómo deben tratarse las diferentes interacciones con los agentes anestésicos y las drogas auxiliares usadas en relación con la anestesia.

En términos generales, el peligro de bradicardia e hipotensión grave es uno de los riesgos durante la anestesia. Debe evitarse en estos pacientes cualquier agente anestésico que produzca hipotensión y bradicardia como los halogenados.

Deben evitarse también los bloqueos de conducción en niveles metaméricos que comprendan gran extensión de raíces simpáticas. En los casos en que estén particularmente indicados, como en obstetricia, preferir el bloqueo peridural al subaracnoideo, administrar la dosis fraccionada a través del catéter y hacer la inyección lentamente para alcanzar el efecto óptimo con el mínimo de dosis.

En términos generales, también debe exagerarse la vigilancia (de preferencia electróni-

ca), tanto durante como después de la operación y debe aplicarse oportunamente una conducta lógica, ecléctica y con bases farmacológicas en cada caso especial.

Otras interacciones y especiales recomendaciones se detallarán al revisar cada uno de los siguientes medicamentos antihipertensivos:

Agentes bloqueadores adrenérgicos, neuronales

Estas drogas interfieren con la transmisión nerviosa simpática, pero no tienen efecto en el parasimpático y son principalmente: betanidina, bretilium, clonidine, debrisoquina, guanetidina, guanodol y guanoxan.

Drogas bloqueadoras ganglionares

Estas drogas interfieren con la transmisión nerviosa de los ganglios tanto simpáticos como parasimpáticos y comprenden:

Hexametonio, pempidine, pentolinio y trometofán.

Inhibidores enzimáticos

Ejercen su efecto hipotensor interfiriendo con la síntesis y acción de la noradrenalina. Inhiben la conversión de dopa en dopamina compitiendo con la enzima dopa descarboxilasa y reduciendo la cantidad de noradrenalina producida por la dopamina; entre ellos se encuentran: metildopa alfa, metildopa clorhidrato, paragiline.

Este último medicamento es inhibidor de la MAO y produce hipotensión por reducción de la resistencia vascular periférica.

Alcaloides de la Rawolfia

Estos compuestos tienen acción sedante y depresora central y su efecto hipotensor se acompaña de bradicardia. Provoca depleción de catecolaminas en las terminaciones nerviosas simpáticas y en el cerebro. Tienen un efecto acumulativo.

La hipotensión o bradicardia graves durante la anestesia debe tratarse con estimulantes beta, en venoclisis gota a gota y con estricto control electrocardiográfico. Los alcaloides principales son: deserpidina, metoserpidina, rescinamina, reserpina y syringopirina.

Bloqueadores beta adrenérgicos

Actúan reduciendo la actividad cardiaca por disminución o prevención de la estimulación simpática.

Reducen la frecuencia y fuerza de la contracción del corazón y disminuyen la velocidad de conducción de los impulsos a través del sistema de conducción. En consecuencia, su principal efecto es el de reducir la reacción del corazón al stress y al ejercicio.

Estos compuestos disminuyen también la tensión arterial en pacientes con hipertensión.

Durante la anestesia se intensifica la depresión cardiaca, razón por la que deben suprimirse estos medicamentos varios días antes de la operación, cuando se están administrando como antihipertensivos. En los pacientes con insuficiencia coronaria crónica, en quienes puede ser peligrosa la supresión brusca de estas drogas, el anesthesiólogo debe valorar con cautela las ventajas y los inconvenientes de la interrupción. La atropina puede ofrecer alguna protección para evitar la falla cardiaca. Algunas de estas sustancias son: alprenolol, oxprenolol, pindolol, practalol, propanolol, sotalol y timolol.

Otros agentes antihipertensivos

Hidralizane; su mecanismo de acción es desconocido. Alkavervir y protoveratrina A y B; producen vasodilatación periférica probablemente por inhibición del centro vasomotor y estimulación del vago. Disminuyen la tensión arterial con bradicardia.

Los bloqueadores alfa adrenérgicos como la fentolamina y la fenoxibenzamina producen arritmias cardiacas e infartos del miocardio.

Diuréticos

Tiacidas. Están relacionadas estructuralmente con la clorotiacida; disminuyen la reabsorción de $\text{Na} + \text{Cl}^-$ en el túbulo renal proximal. La administración prolongada produce hipokalemia; por esta razón, pueden aumentar la toxicidad de la digital y otros glucósidos. Pueden producir hiperglucemia y glucosuria en pacientes diabéticos. Pueden producir hiperuricemia y precipitar ataques de gota. Pueden aumentar la reacción a relajantes musculares como la tubocurarina y gallamina. Los principales son: bendrofluocida, bentiocida, clorotiacida, clopamida, clortalidona, clorexolona, ciclopentiacida, ciclotiacida, hidrocloreotiacida, hidrofluometiacida, metilclotiacida, politiacida renese, quinetiazona y triclorometiacida.

Diuréticos de alto nivel. Producen una intensa y rápida diuresis. Pueden ser útiles cuando fallan las tiacidas, pero tienen los mismos efectos indeseables. Además causan tinnitus y sordera, especialmente en pacientes con insuficiencia renal. Aumentan la excreción de potasio y, por tanto, pueden potencializar el efecto de los relajantes musculares como la tubocurarina y otros repolarizantes. Entre ellos

están el ácido etacrínico, frusemide, medruside y bumetanide.

Diuréticos mercuriales. Son los más tóxicos. Inhiben la reabsorción de Na^+ y la depleción de K^+ : clormerodrin, meralluride, mercaptomerin, mercuramide y mersalyl.

Inhibidores de la anhidrasa carbónica. Inhiben la reacción iónica de intercambio en los túbulos renales, la que es catalizada por la enzima anhidrasa carbónica.

Aumentan la excreción de sodio y potasio: acetazolamida, diclorfenamida, etoxolamida y metazolamida.

Inhibidores de la aldosterona. Epironolactona y espirolactona; es un esteroide de estructura similar a la aldosterona; aumenta la excreción de Na^+ y reduce la de K^+ en los túbulos distales. No debe administrarse a pacientes con hiperkalemia.

Retenedores de potasio. Disminuyen la excreción de potasio y aumentan la de calcio y sodio, como el amiloride y el triamterene.

SIMPATICOMIMETICOS

Los efectos de los estimulantes del sistema nervioso simpático son muy variados, dependiendo del procedimiento de estimulación en los receptores alfa o beta de los diferentes órganos. En términos generales tienen acción estimulante periférica, inhibidora periférica, de excitación cardíaca, acción metabólica y en el sistema nervioso central.

Se usan en terapéutica como broncodilatadores, uteroinhibidores, agentes presores, descongestivos nasales, cardioestimulantes, etc.

Las aminas adrenalina y noradrenalina (en concentración de 1: 200,000), así como un polipéptido, el octapressin, se usan con las soluciones de anestésicos locales para disminuir la absorción y aumentar la duración de la anestesia. En cartuchos dentales la concentración del vasopresor es mayor.

Pueden interaccionar con los anestésicos y con muchas otras drogas produciendo durante la anestesia modificaciones cardiorrespiratorias importantes, capaces de producir accidentes graves. Por tanto, es muy importante prevenir estas interacciones mediante el conocimiento de los diferentes efectos de los medicamentos simpaticomiméticos.

Estos medicamentos están contraindicados en pacientes que están recibiendo inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos, por que pueden aparecer graves crisis de hipertensión. Deben evitarse las soluciones de anestésicos locales que contengan adrenalina en estos pacientes. Graves accidentes se han informado en odontología.¹⁹

Los efectos vasopresores de la ergotamina son reforzados por los agentes simpaticomiméticos y en algunos de estos alcaloides se advierte una acción bloqueadora alfa moderada.

El mazindol y otros anorexiantes amfetámicos pueden reforzar mucho los efectos presores de las catecolaminas y producir arritmias durante la anestesia. La fenfluoramina puede aumentar los efectos antihipertensivos de la guanetidina y los diuréticos tiazídicos.

Con los digitálicos aumentan la tendencia a las arritmias.

La adrenalina produce aumento de la glucemia, por lo que los hipoglucemiantes suelen no ser satisfactorios para controlar al paciente diabético en presencia de catecolaminas exógenas.

El ciclopropano y los halogenados combinados producen arritmias ventriculares que pueden llegar a ser fatales.

Otras probables interacciones pueden producirse y reconocerse si se consideran los medicamentos que está tomando el paciente y las diferentes acciones de los simpaticomiméticos clasificados en los grupos siguientes:

Agentes presores

Tienen acción predominante en los receptores alfa, por tanto, producen vasoconstricción de las arteriolas por contracción del músculo liso: angiotensina, mefentermina, metaraminol y metoxamina, noradrenalina y oxedrina.

La adrenalina y la efedrina además de la estimulación alfa, tienen acción estimulante beta' uno y beta dos. Producen taquicardia y arritmia ventricular por su efecto inotrópico positivo; en cambio metoxamina y fenilefrina tienen efecto inotrópico negativo y producen bradicardia.

Broncodilatadores

Tienen una acción predominante en los receptores beta dos, aun cuando algunas, como la isoprenalina y orciprenalina también tienen acción beta uno y la adrenalina, como ya se señaló, tienen acción α , β_1 , y β_2 . Son de gran utilidad en el asmático, bronquítico crónico y muchos otros padecimientos broncopulmonares. Algunos de estos agentes como la terbutalina y el salbutamol se usan en terapéutica como uteroinhibidores, así llamados porque inhiben la contractilidad uterina. Son de gran valor en la amenaza de parto y para evitar el efecto indeseable de la contracción uterina en el feto comprometido con sufrimiento fetal agudo: adrenalina y sus sales, efedrina y sus sales, isoprenalina y sus sales, metoxifenamina, metilefedrina, orciprenalina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, salbutamol y terbutalina.

Drogas usadas en el tratamiento del bloqueo cardiaco, paro cardiaco y condiciones semejantes.

Adrenalina e isoprenalina tienen una acción predominante en los receptores beta uno y, por tanto, estimulan el funcionamiento del corazón aumentando la frecuencia y la fuerza de la contracción.

Descongestivos nasales

Efedrina y sus sales, hidroxianfetamina, nafazolidina, fenilefrina.

OTRAS INTERACCIONES DE DROGAS DE INTERÉS PARA EL ANESTESIOLOGO

1. Anestésicos locales y estimulantes del sistema nervioso central; probable suma de efectos estimulantes: temblores y convulsiones.

2. Anestesia y medicación tiroidea o hiperfunción tiroidea; aumento de la excitabilidad del miocardio. Evitar halogenados.

3. Anestesia y deficiente medicación tiroidea; hipotensión. No suprimir la medicación tiroidea antes de la anestesia.

4. Barbitúricos y meperidina; aumento de la depresión del sistema nervioso central y de la depresión respiratoria.

5. Barbitúricos y alcohol; aumenta la toxicidad con depresión respiratoria. El alcohol disminuye la dosis letal de barbitúricos.

6. Barbitúricos y agentes anticolinesterasa; aumenta la depolarización muscular.

7. Benzodiacepinas con inhibidores de la MAO y antidepresivos tricíclicos. Potencialización del efecto hipnótico y mayor duración de las manifestaciones anticolinérgicas.

8. Benzodiacepínicos y relajantes musculares; riesgo potencial de interacción y mayor duración de curarización.

9. Benzodiacepinas y hormonas tiroideas; aumento del efecto tiroideo, ya que las benzodiacepinas liberan a las hormonas de la ligadura proteínica.

10. Bloqueadores beta e hipoglucemiantes; prolongación y ocultamiento de la hipoglucemia.

11. Ciclopropano y alcaloides de la digital; intoxicación digitalica.

12. Ciclopropano y oxitocina; vasoconstricción coronaria.

13. Corticosteroides y anestesia; la insufi-

ciencia adrenal durante o después de la anestesia y cirugía es una de las más peligrosas complicaciones iatrogénicas. Se caracteriza por la hipotensión arterial y taquicardia que puede terminar en choque y muerte. No sólo no deben suprimir estos medicamentos antes de la cirugía, sino que debe aumentarse la dosis durante y después de la operación.

14. Diuréticos y digitálicos; aumento de la toxicidad digitalica.

15. Digital y succinilcolina; posibles arritmias cardíacas por aumento de la actividad digitalica.

16. Difenhidantoínas y halothano; probable intoxicación debida a la disminución del metabolismo.

17. Inhibidores de la MAO y droperidol; hipotensión intensa.

18. Inhibidores de la decarboxilasa y anestesia L-dopa benciracida en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson puede producir hipotensión grave.

19. Musculorrelajantes y hemostáticos; el aprotinin inhibidor de la kaliceína-tripsina administrado después de la operación puede causar apnea a pacientes que han recibido suxametonio o d-tubocurarina.

20. Musculorrelajantes y fenotiacinas; las fenotiacinas disminuyen el nivel de colinesterasa de los eritrocitos.

21. Musculorrelajantes por vía bucal y anestesia; potencialización de la relajación muscular causada por los anestésicos y relajantes musculares endovenosos.

22. Relajantes musculares despolarizantes y anticolinesterasa; el uso prolongado del ecotiofate en el tratamiento del glaucoma, puede disminuir los niveles séricos de colinesterasa. Apnea prolongada y muerte, pueden resultar de la administración de depolarizantes a estos pacientes.

23. Algunos agentes antineoplásicos como la ciclofosfamida y tiotepa, así como los hormonales²⁰ y los anticonceptivos por vía bucal,²¹ también disminuyen los niveles de pseudocolinesterasa. Debe cuantificarse la colinesterasa antes de la operación y no administrar depolarizantes sino repolarizantes a estos pacientes.

24. Tiopental con soluciones de cloropromazina, dimenhidrinato, sulfato de efedrina de morfina, petidina y procaina, tienen incompatibilidad física y diversas interacciones.

25. Las mezclas de varias drogas en una jeringa o soluciones para venoclisis pueden producir precipitados o interacciones desconocidas y no siempre de aparición inmediata.

REFERENCIAS

1. BOARDA, I.J.; SLOWED, D.; JICK, J.: *Assesment of adverse reactions within a drug surveillance program*. J.A.M.A. 75:645, 1968.
2. IVEY, N.: *Tissue reactions to drugs*. American Journal of Pathology. 82:617, 1976.
3. EMERY, E.R.J.: *Neuromuscular blocking properties of antibiotics as a cause of postoperative apnea*. Anesthesia. 18:57, 1963.
4. PRIDGEN, J.E.: *Respiratory arrest thought to be due to intraperitoneal neomycin*. Surgery. 40:571, 1956.
5. MOLITOR, H.; GRAESSLE, O.; KUNA, S. ET AL: *Some toxicological and pharmacological properties of streptomycin*. J. Phar. Exp. Ther. 86:151, 1946.
6. VASCONCELOS PALACIOS, G.: *Cuidado con los antibióticos en anestesia*. Rev. Mex. Anest. 17:95, 1968.
7. DAUBECK, J.L.; DAUGHETY MICHEL, J.; PETTY CLAYTON, M.: *Lincomicin-induced cardiac arrest: A case report and laboratory investigation*. Anesthesia and Analgesia Current Researches. 53:563, 1974.
8. RUBBO THOMAS, J.; GERGIS SAMIR, D.; SOKOLL MARTIN, D.: *Comparative neuromuscular effects of lincomycin and clindamycin*. Anesthesia and Analgesia Current Researches. 56:329, 1977.
9. GRIFFIN, J.P.; D'ARCY, P.F.: *A manual of adverse drug interactions*. John Wrigth & Sons. LTD Editors. Bristol. 1975. Pág. 91.
10. BURKETT, L.; BIKHAZI, G.B.; THOMAS, K.C. JR.; ROSENTHAL, D.A.; WIRTASM, G.; FOLDES, F.F.: *Mutual potentiation of the neuromuscular effects of antibiotics and relaxants*. Anesth. and Analgesia. Current Researches. 58:107, 1979.
11. SOHN, YOUNG-ZIN; KATZ RONALD, L.: *Interaction of halothane and antibiotics on isometric contraction on rat-heart muscle*. Anesthesia and Analgesia Current Researches. 56:515, 1977.
12. A.M.A.: *Drug Evaluations*. Third Edition. Publishing Sciences Group Inc. New York. 1977. Pág. 697.
13. GOODMAN, L.S.; GILMAN, A.: *The Pharmacological basis of therapeutics*. Fifth Editon Chap. 12. Drugs and the treatment of psychiatric disorders. Mac Millan Publishing Co. Inc. Ed. New York. 1975. Pág. 177.
14. Facts and Comparisons. *Drug Information*. Antidepressant Kastrup Erwin Edit. St. Louis Missouri. Pág. 263.
15. PÉREZ DE FRANCISCO, C.: *Timoanalépticos tricíclicos e IMAO. Incompatibilidad o sinergia? Dimensiones de la psiquiatría contemporánea*. La Prensa Médica Mexicana. México. 1972. Pág. 395.
16. KLINE, N.S.: *Combined tricyclic and monoamine oxidase inhibitor. Therapy in depressed out patients*. Memorias del IX Congreso del Colegio Internacional de Neuropsicofarmacología. Journal of Pharmacology. Sup. I. 1974. Pág. 103.
17. *The medical letter on Drug and Therapeutics*. Adverse interactions of drugs New Rochelle. New York. 21:5, 1979.
18. MILLER, R.D.; WAY, W.Z.; EGER, E.I.: *Il the effects of al- phamethyl dopa, reserpine guanethidine and iproniazid on minimun alveolar anesthetic requirement*. Anesthesiology. 29:1153, 1968.
19. ARCHER THOMAS, L.; JANOWSKY, E.: *Plasma psedocholinesterase deficiency associated with diethyletilbestrol therapy*. Anesthesia and Analgesia. 57:726, 1978.
20. ROBERTSON, G.S.: *Servin protein and cholinesterase changes in association with contraception pillis*. Lancet. 1:232, 1969.

JO: MARIÆ LANCISII

Intimi Cubicularij, & Archiatri Pontificij

D E

SUBITANEIS MORTIBUS

LIBRI DUO.



ROMÆ, Typis Io:Francisci Buagni. MDCCVII.

SVPERIORVM PERMISSV.

LANCISI, Giovanni Maria (1654-1720). Sobre la muerte súbita (De subitaneis mortibus), libro dos.

PRIMER ESTADO de la página titular con trabajo en madera de las armas del Papa Clemente XI (6.5 x 6 cms.) sobre el título, una vez de la versión grabada de tamaño mayor de estas armas (9.5 x 12 cms.) que aparece en copias registradas. Como médico del Papa Clemente XI, Lancisi emprendió este estudio sobre muertes repentinas como resultado de una directiva papal después de que hubo ocurrido en Roma un número inusitado de muertes súbitas en el año anterior. Las necropsias de los cadáveres mostraron que las muertes con frecuencia se debían a hipertrofia y dilatación del corazón y a varios tipos de defectos valvulares. Lancisi fue también el primero en describir vegetaciones valvulares y su libro incluye un estudio histórico de la literatura y una clasificación de las enfermedades cardíacas que entonces se reconocían.