

Efectos de la metoclopramida sobre la dosis de inducción de propofol para anestesia general

Felipe Rangel Avila*, Guillermo Bosques Nieves*, Juana Adriana Pineda Mayorga**,
Clara Margarita Goiz Arenas§

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los efectos de la metoclopramida sobre los requerimientos de propofol durante la inducción de la anestesia general. **Material y Métodos:** Se estudiaron 50 pacientes de ambos sexos con edades entre 18 y 60 años, programados para cirugía electiva, divididos en dos grupos de 25 cada uno, en donde el grupo 1 (estudio) recibió metoclopramida - propofol y el grupo 2 (control) solución fisiológica (0.9%) - propofol (1 mL/seg). Se registró el tiempo de inicio de acción comprobado por pérdida de reflejo palpebral y cantidad de inductor utilizado. La presión arterial y frecuencia cardíaca fueron monitorizadas antes y después de la inducción. **Resultados:** Se encontró diferencia significativa ($p < 0.006$) en el grupo metoclopramida (0.14 mg/kg) - propofol (1.78 mg/kg) con respecto a solución fisiológica (0.9%) - propofol (2.04 mg/kg) y disminución de tiempo de inicio de acción 53.8 y 55.1 segundos para los grupos 1 y 2 respectivamente. La presión arterial fue significativamente diferente ($p < 0.001$), después de la inducción en el grupo 1. **Conclusiones:** Nuestro estudio demostró que el uso de metoclopramida por efecto aditivo disminuye la dosis de inducción de propofol, obteniendo rápido inicio de acción y mínimos cambios hemodinámicos (Rev Mex Anest 2000;23:3-6).

Palabras clave: Anestésicos intravenosos, propofol; antieméticos, metoclopramida; interacción de drogas.

ABSTRACT

The metoclopramide effects on the induction dose of propofol for general anesthesia. *Objective:* evaluate the effects of the metoclopramide on the propofol requirements during the induction of the general anesthesia. *Material and Methods:* 50 patients of both sex between 18 and 60 years old, scheduled for elective surgery were studied. They were randomly assigned in two groups of 25 each one where the group 1 received metoclopramide - propofol and the group 2 saline solution (0.9% NaCl) - propofol (1 mL/seg). Latency (loss of palpebral response), and quantity of used inductor were registered. The arterial pressure and heart frequency were monitored before and after the induction. *Results:* A significative difference ($p < 0.006$) was found between the dose required in group one respect control associated with and decrease of time of action from 53.8 to 55.1 seconds for the groups 1 and 2 respectively. Mean arterial pressure was significative different between groups ($p < 0.001$) after anesthesia induction. *Conclusions:* Metoclopramide associated with propofol reduces the anesthesia induction dose with a more rapid induction time and minimal collateral effects (Rev Mex Anest 2000;23:3-6).

Key words: Intravenous anesthetics, propofol; antiemetics, metoclopramide; drug interaction.

*Hospital General Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Médico anestesiólogo adscrito al servicio de anestesiología. **Hospital Nacional Homeopático de la Secretaría de Salud. Médico anestesiólogo adscrito al servicio de anestesiología. §Hospital General Gaudencio González Garza Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social. Jefa del Servicio de Anestesiología. Correspondencia: Felipe Rangel Avila. Avenida 414 No. 116, Colonia Unidad San Juan de Aragón, Sección 7. Código Postal 07910. Delegación Gustavo A. Madero. México D.F.

LA METOCLOPRAMIDA tiene propiedades antieméticas y estimulantes del vaciamiento gástrico¹, además, se ha demostrado que produce sedación e hipnosis cuando se administra por vía intravenosa, particularmente en adultos². La metoclopramida potencializa y facilita la hipnosis cuando se utilizan grandes dosis, produciendo somnolencia¹. La metoclopramida (2 metoxi-cloroprocaínamida) comparte estructura y propieda-

des físico - químicas con la lidocaína y se considera un anestésico local débil. Se desarrolló como estructura análoga a la procainamida, tiene efecto antiarrítmico, es antagonista sintético de la benzamida y dopamina (D_2)³, receptor antagonista selectivo⁴.

Por otro lado, la inhibición de los receptores dopamina (D_2), por el ácido gama aminobutírico (GABA), inhibe la neurotransmisión cerebral⁵, causa bloqueo de la sensibilidad, con efectos sedantes de leves a moderados⁶.

El propofol es un importante agente inductor de rápida acción y pronta recuperación⁷, que se asocia con efectos antieméticos vía sedación e hipnosis; el mecanismo exacto de la acción antiemética del propofol se desconoce, pero puede estar involucrado el bloqueo de receptores D_2 ⁸. La hipótesis de que el propofol es antagonista dopaminérgico D_2 se basa en diversos reportes de crisis oculógiras y opistotonos después de la anestesia^{9,10}.

Mehta y colaboradores demostraron que la administración de metoclopramida antes de la inducción de la anestesia disminuye en un tercio la dosis de tiopental y especularon que los receptores antagonistas dopamina D_2 son el principal mecanismo que origina este efecto¹¹. Sin embargo, la participación de los receptores dopaminérgicos sobre el efecto anestésico es tema de controversia.

El objetivo del estudio fue evaluar los efectos de la metoclopramida sobre los requerimientos de propofol durante la inducción de la anestesia general.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se llevó a cabo con la autorización del Comité Local de Investigación del Hospital General Gaudencio González Garza del Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social y de los pacientes. Se estudiaron 50 pacientes adultos, de ambos sexos, estado físico 1 - 3 (ASA), sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general, se excluyeron los que presentaron reacciones alérgicas a los fármacos administrados.

Los pacientes fueron asignados a 2 grupos de 25 cada uno: el grupo 1 recibió metoclopramida - propofol y el grupo 2 solución fisiológica (0.9%) - propofol para la inducción de la anestesia general.

Previo adiestramiento de la enfermera circulante del quirófano, se procedió a la preparación de las combinaciones. El anestesiólogo y el paciente, no se enteraron de su contenido.

Las combinaciones consistieron en 18 mL de propofol más 2 mL de metoclopramida (10 mg) para

el grupo 1 y 18 mL de propofol más 2 mL de solución fisiológica (0.9%) para el grupo 2.

Después de colocar la venoclisis con un catéter de teflón número 18 en una vena gruesa del dorso de la mano con solución hartman, se inició la inducción de la anestesia aplicando las combinaciones a razón de 1 mL/seg, y se registró el tiempo con cronómetro a partir de que el inductor alcanzó el catéter (color blanco propio del propofol), se corroboró la pérdida del reflejo palpebral y se detuvo el cronómetro y la administración del inductor, se registró la cantidad de medicamento y el tiempo transcurrido.

El monitoreo de la presión arterial media y la frecuencia cardiaca fueron registrados antes y después de la inducción.

Para el análisis estadístico, se utilizó la prueba diferencia de medias en muestras pequeñas con base a t de Student, considerándose como valor significativo $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 50 pacientes 42 del sexo femenino y 8 del masculino con edad promedio de 31.2 ± 10 y 31.7 ± 13 años, peso 69.1 ± 12 y 60.8 ± 12 kg para los grupos 1 y 2 respectivamente (Cuadro 1), no se encontraron diferencias significativas entre los grupos

La cantidad de propofol utilizada durante la inducción de la anestesia en el grupo manejado con metoclopramida - propofol (grupo 1) fue de 1.78 ± 0.30 mg, mientras que para el grupo de solución fisiológica - propofol (grupo 2), fue de 2.04 ± 0.34 mg ($p < 0.006$).

El tiempo de inicio de acción se midió a partir de la presencia del medicamento en el catéter endovenoso hasta la pérdida del reflejo palpebral, con una velocidad de administración del inductor anestésico a razón de 1 mL/seg. El promedio resultó de 53.8 ± 17 segundos en el grupo 1 y 55.1 ± 17 en el grupo (Cuadro II).

Cuadro I. Sexo, edad y peso de los pacientes

	Grupo 1 (Metoclopramida)	Grupo 2 (solución fisiológica 0.9%)
Sexo M/F	6/19	2 /23
Edad (años)	31.2 ± 10	31.7 ± 13
Peso (Kg.)	69.1 ± 12	60.8 ± 12

Valores expresados en promedio $\pm$ desviación estándar ($p = NS$)

Cuadro II. Pérdida del reflejo palpebral y dosis de propofol administrada.

	Grupo 1 (Metoclopramida)	Grupo 2 (Solución fisiológica 0.9%)
Pérdida del reflejo palpebral (segundos)	53.8 ± 17	55.1 ± 17
Dosis de propofol (mg/kg)	1.78 ± 0.30	2.04 ± 0.34*

(p < 0.006)

Cuadro III. Presión arterial media, frecuencia cardiaca antes y después de la inducción.

	Grupo 1 (Metoclopramida)		Grupo 2 (solución salina)	
	Antes	Después	Antes	Después
PAM (mmHg)	91 ± 10	76.9 ± 7.8*	87 ± 12	75.5 ± 11
FC (lat/min)	82.8 ± 10	78 ± 11	76.8 ± 9.9	74.4 ± 11

(p < 0.001)

Antes y después de la inducción de la anestesia la presión arterial media fue de 91 ± 10 y 76.9 ± 7.8 mmHg, en el grupo 1 ($p < 0.001$) y 87 ± 12 , 75.5 ± 11 en el grupo 2; la frecuencia cardiaca en el grupo de estudio: 82.8 ± 10 y 78 ± 11 latidos por minuto, para el grupo control: 76.8 ± 9 y 74.4 ± 11 (cuadro III).

DISCUSIÓN

Se ha demostrado que existe reducción en las dosis de inducción de tiopental cuando se administra con metoclopramida y en otros estudios, la dosis de propofol se redujo de manera importante¹². La acción de la metoclopramida es predominantemente sobre receptores dopamina D₂, la influencia que tiene sobre la dosis de inducción de propofol puede ser el resultado de diversos factores.

Los sistemas dopaminérgicos son altamente organizados. Estudios de neurotransmisión dopaminérgica comprueban interacciones complejas entre receptores D₁ y D₂. Existen efectos sinérgicos y antagonistas a nivel celular y molecular, los receptores D₂ inhiben la adenilciclase y sensibilizan el potasio intracelular¹¹. La acción de los receptores dopaminérgicos se observa en el estado de vigilia o sueño.

La descarboxilación del ácido glutámico realizada en el tejido cerebral, origina ácido gamma-aminobutírico (GABA) que tiene propiedades inhibitorias sobre la transmisión sináptica central de la respuesta neuronal. Un incremento en la síntesis del GABA bloquea los receptores D₂⁵ y es probable que el estado anestésico esté ocasionado entre otras cosas, por bloqueo de la estimulación de receptores dopaminérgicos⁶.

Los efectos sedantes de la metoclopramida varían de acuerdo a su dosificación. Estudios realizados por Hossain y Weiner¹³ en ratones, demuestran la acción inhibitoria de los receptores D₂ sobre

la activación de la síntesis de GABA. Recientemente se ha demostrado que tiopental y propofol son antagonistas dopaminérgicos, Ali y Graham observaron que la administración de metoclopramida tres minutos antes de iniciar la anestesia general reduce la dosis del inductor utilizado^{12,13}.

Otros estudios comprobaron que 0.2 mg/kg de metoclopramida disminuye la dosis hipnótica de tiopental hasta 44%¹¹. Page obtuvo 24% de disminución de la dosis de propofol cuando administró metoclopramida (0.15 mg/kg), cinco minutos antes de la inducción de la anestesia¹³. En nuestro estudio la combinación de metoclopramida (0.14 mg/kg) - propofol (1.78 mg/kg) administrados simultáneamente, se obtuvo un promedio de ahorro de 12.7% del inductor, con un inicio de acción de 53.8 segundos, comprobado por la pérdida de reflejo palpebral comparado con la dosis estándar de propofol en el grupo control (2.04 mg/kg) donde el inicio de acción fue de 55.1 segundos a una velocidad de administración de 1 mL/seg.

La inducción de la anestesia con propofol produce comúnmente disminución de la presión arterial y apnea transitoria. Los reportes de la disminución de la presión arterial varían entre 15 y 40%, por arriba del promedio¹⁴, incrementándose por la administración de otros agentes utilizados para la medicación preanestésica y la relación dosis - edad¹⁵, resultados que coinciden con los nuestros en donde la reducción de la presión arterial fue del 15% en el grupo que utilizó metoclopramida-propofol.

Las causas de la hipotensión son inciertas, reducción de gasto cardiaco¹⁶ y resistencias vasculares sistémicas o ambas¹⁷⁻¹⁹.

La importancia de la administración lenta de propofol evita dosis excesivas y disminuye la depresión cardiorrespiratoria, y se ha observado que la dosis de propofol se reduce con una infusión lenta comparada con la rápida²⁰.

El presente trabajo demuestra, que la adición de metoclopramida disminuye la dosis de inducción de propofol, obteniendo rápido inicio de acción y mínimos cambios hemodinámicos. Sin embargo, más estudios son necesarios para determinar la naturaleza de este fenómeno aditivo.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a la maestra Lydia Angulo Gordian por su ayuda en la redacción y mecanografía del trabajo

REFERENCIAS

1. Harrington RA, Hamilton CW, Brogden RN, Linkewic JA, Romankiewicz JA, Heel R. Metoclopramide: An updated review of the pharmacological properties and clinical use. *Drugs* 1983;25:451-494.
2. Schroeder JA, Wolfe WM, Thomas MH, Tsueda K, Heine MF, Loyd GE. The effect of intravenous ranitidine and metoclopramide on behaviour, cognitive function and effect. *Anesth Analg* 1994;78:359-364.
3. Rosenblatt WH, Cioffi AM, Sinatra R, Saverski LR, Silverman DG. Metoclopramide: an analgesic adjunct to patient controlled analgesia. *Anesth Analg* 1991;73:553-555.
4. Ganta R, Fee JPH. Pain on injection of propofol: comparison of lignocaine with metoclopramide. *Br J Anaesth* 1992;69:316-317.
5. Darrell L, Tanellan DL, Kosek P, Mody I, MacIver B. The roll of the GABA receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* 1993;78:757-776.
6. Cohen SE, Woods WA, Wyner J. Antiemetic efficacy of droperidol and metoclopramide. *Anesthesiology* 1984;60: 67-9
7. Tham CS, Khoo ST. Modulating effects of lignocaines on propofol. *Anaesth Intens Care* 1995;23:154-157.
8. Appadu BL, Strange PG, Lambert DG. Does propofol interact with D2 dopamine receptors?. *Anesth Analg* 1994;79:1191-2.
9. Dingwall AE. Oculogyric crisis after day case anaesthesia. *Anaesthesia* 1987;42: 565.
10. Hopkings CS. Recurrent opisthotonos associate with anesthesia. *Anaesthesia* 1988;43:904.
11. Mehta DR, Bradley EL, Kissing I. Metoclopramide decreases thiopentone requirements. *Anesth Analg* 1993;77:784-787.
12. Page VJ, Chhipa JH. Metoclopramide reduces the induction dose of propofol. *Acta Anesthesiol Scand* 1997;41:256-259.
13. Hossain MA, Weiner N. Interactions of dopaminergic and GABAergic neurotransmission: impact of 6 hidroxydopamine lesions into the substantia nigra of rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995;275:237-244.
14. McCollum JSC, Dundee JW. Comparison of induction characteristics of four intravenous anaesthetic agents. *Anaesthesia* 1986;41:995-1000.
15. Dundee JW, Robinson FP, McCollum JSC, Patterson CC. Sensitivity to propofol in the elderly. *Anaesthesia* 1986;41:482-485.
16. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 1988;60:3-9.
17. Carlier S, Van Haken H, Vandermeersch E, Thorniley A, Byttebier G. Does nitrous oxide effect the hemodynamic effects of anesthesia induction with propofol? *Anesth Analg* 1989;68:728-733.
18. Coates DP, Monk CR, Prys-Roberts C, Turtle MJ. Hemodynamic effects of infusions of the emulsion formulation of propofol during nitrous oxide anaesthesia in humans. *Anesth Analg* 1987;66:64-70.
19. Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C, Turtle MJ, Spelina K. Haemodynamic effects of a prolonged infusion of propofol as a supplement to nitrous oxide anaesthesia. *Br J Anaesth* 1987;59:954-960.
20. Larsson JE, Wahlström G. Optimum rate of administration of propofol for induction of anaesthesia in rats. *Br J Anaesth* 1994;73:692-694.