

77

11202

ANESTESIOLÓGICA
CLÍNICA



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores

Secretaría de Salubridad y Asistencia

Centro Materno Infantil Gral. Maximino Avila Camacho

"Estudio Comparativo ORG NC 45 con Bromuro de Pancuronio en la Relajación Muscular para Cirugía en Humanos"

Trabajo de Investigación Clínica

Q u e p r e s e n t a e l

Dr. Miguel Laredo Acuña

Para obtener el Diploma de:

ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

México, D. F.



2002

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

D E D I C A T O R I A

A MIS PADRES:

Por el apoyo y la comprensión
que siempre me han brindado

A MIS HERMANOS:

Por su gran ayuda .

A MIS MAESTROS:

Por las enseñanzas recibidas .

I N D I C E

| | PAGINA |
|--------------------------------------------------------------|--------|
| 1.- Introducción. | 1 |
| 2.- Función Neuromuscular Normal. | 3 |
| 3.- Tipos de Bloqueo Neuromuscular. | 8 |
| 4.- Monitoreo de la Función Neuromuscular | 12 |
| 5 - Pruebas de Transmisión Neuromuscular. | 17 |
| 6.- Farmacología. | 18 |
| 7 - Propiedades no Relajantes, de los Relajantes Musculares. | 24 |
| 8.- Antagonismo de Bloqueo Neuromuscular | 29 |
| 9.- Nuevos Relajantes Musculares. | 37 |
| 10 - Programa de Investigación. | 38 |
| 11 - Conclusiones | 66 |
| 12.- Bibliografía. | 67 |

1 - I N T R O D U C C I O N .

Dentro de los relajantes musculares depolarizante, el primeramente descrito fue la succinilcolina en 1906 por Hunt y Taveau, pero sus propiedades bloqueadoras neuromusculares permanecieron desconocidas por los siguientes 40 años, descubrimiento hecho por Bovet y Phillips en 1949. Introducido a la práctica clínica por Brucke y cols en Europa en 1951, y en Estados Unidos por Foldes, McNall y Borrego-Hinojosa en 1952 (1)

En 1942, Griffith y Johnson, sugieren que la d-Tubocurarina, es una droga segura para la cirugía como relajante muscular. Un año más tarde, Cullen reporta que la d-Tubocurarina, se había utilizado en 131 pacientes como relajante muscular. Sin embargo en 1954 Beccher, refiere que la mortalidad aumenta en 6 veces en aquellos pacientes en los que se uso en comparación con los que no.

Dos grandes corrientes moderan el uso de los relajantes musculares.

El primero popularizado por Gray y cols en Liverpool, Inglaterra; y es la técnica de N_2O/O_2 , más grandes dosis de relajantes musculares. Con esta técnica usualmente, se tiene amnesia. Sin embargo ocasionalmente los pacientes recuerdan algo del

transanestésico. (2).. Siendo la tendencia que, cuando un paciente se mueve a aplicar más relajante muscular, en lugar de aplicar analgésicos o hipnóticos. Por lo tanto los relajantes musculares son inapropiadamente utilizados, sobre todo en pacientes - en estado crítico.

Y segundo, el popularizado por Larson y Cullen "que mencionan que es verdad que los relajantes musculares son inadecuadamente administrados en estas circunstancias", proporcionando - al cirujano condiciones óptimas, es decir un paciente que no se mueve, conllevando en muchos casos que el paciente esté inmóvil - pero no anestesiado. Estado que puede ser satisfactorio para el anestesiólogo y cirujano, pero no, para el paciente. (3)

Durant y Katz, piensan que "el uso de los relajantes, encubre deficiencias en el manejo anestésico". (3)

Los relajantes musculares deben ser vistos como adyuvantes de la anestesia, no como sustitutos de esta. La monitorización de la función neuro-muscular, evita las sobredosis y disminuye la incidencia de relajación muscular prolongada y/o inadecuado antagonismo

Recientemente se han desarrollado relajantes musculares - no depolarizantes que se acercan al ideal, dentro de los cuales-

podemos mencionar; Bromuro de Pancuronio, pero el cual tiene - efectos colaterales indeseables y de los más recientemente sintetizados tenemos el Org NC 45 y el Atracurium, los cuales son catalogados como de acción corta y sin efectos colaterales o secundarios indeseables. (2,3).

2.- FUNCION NEUROMUSCULAR NORMAL

El bloqueo neuromuscular y/o la relajación del musculo esquelético puede ocurrir de la interferencia de la función en varios sitios:

- a) - Sistema nervioso central
- b) - Nervios somáticos mielinizados
- c) - Terminal motora nerviosa no Mielizanada.
- d) - Síntesis o Hidrólisis de Acetilcolina.
- e) - Receptor colinérgico y placa motora terminal
- f) - Membrana Muscular
- g) - Contracción muscular (excitación-contracción) (4)

La descripción estándar de la transmisión neuromuscular, - está descrita como la llegada de un impulso al nervio motor terminal, causando entrada de iones de calcio, y causando liberación de acetilcolina hacia la hendidura sináptica, (Fig. 1 y 2), dichas moléculas de acetilcolina interactúan brevemente con los-

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

podemos mencionar; Bromuro de Pancuronio, pero el cual tiene - efectos colaterales indeseables y de los más recientemente sintetizados tenemos el Org NC 45 y el Atracurium, los cuales son catalogados como de acción corta y sin efectos colaterales o secundarios indeseables. (2,3).

2.- FUNCION NEUROMUSCULAR NORMAL

El bloqueo neuromuscular y/o la relajación del musculo esquelético puede ocurrir de la interferencia de la función en varios sitios:

- a) - Sistema nervioso central
- b) - Nervios somáticos mielinizados
- c) - Terminal motora nerviosa no Mielizanada.
- d) - Síntesis o Hidrólisis de Acetilcolina.
- e) - Receptor colinérgico y placa motora terminal
- f) - Membrana Muscular
- g) - Contracción muscular (excitación-contracción) (4)

La descripción estándar de la transmisión neuromuscular, - está descrita como la llegada de un impulso al nervio motor terminal, causando entrada de iones de calcio, y causando liberación de acetilcolina hacia la hendidura sináptica, (Fig. 1 y 2), dichas moléculas de acetilcolina interactúan brevemente con los-

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

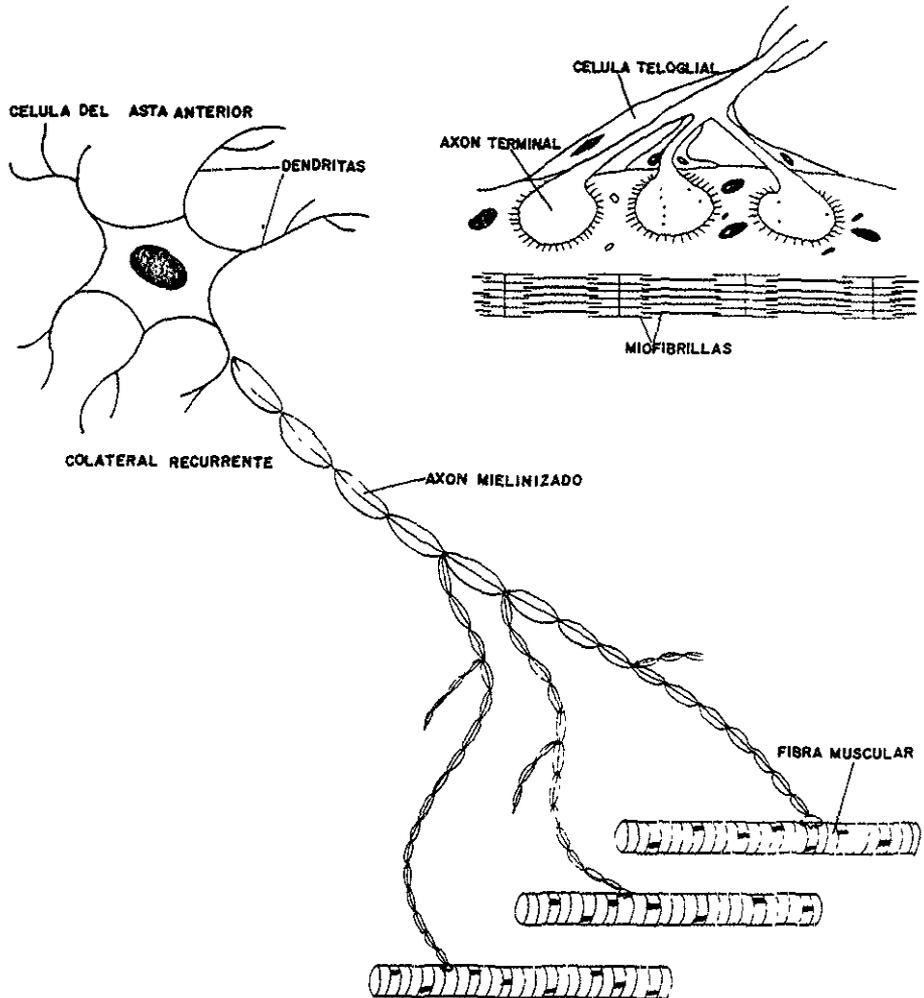


Figura 1 - Representación de la unidad motora conteniendo fibras musculares inervadas individualmente. La placa motora terminal se encuentra aumentada sobre el lado izquierdo de la figura, y esta unidad se ve en gran escala en la figura 2.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

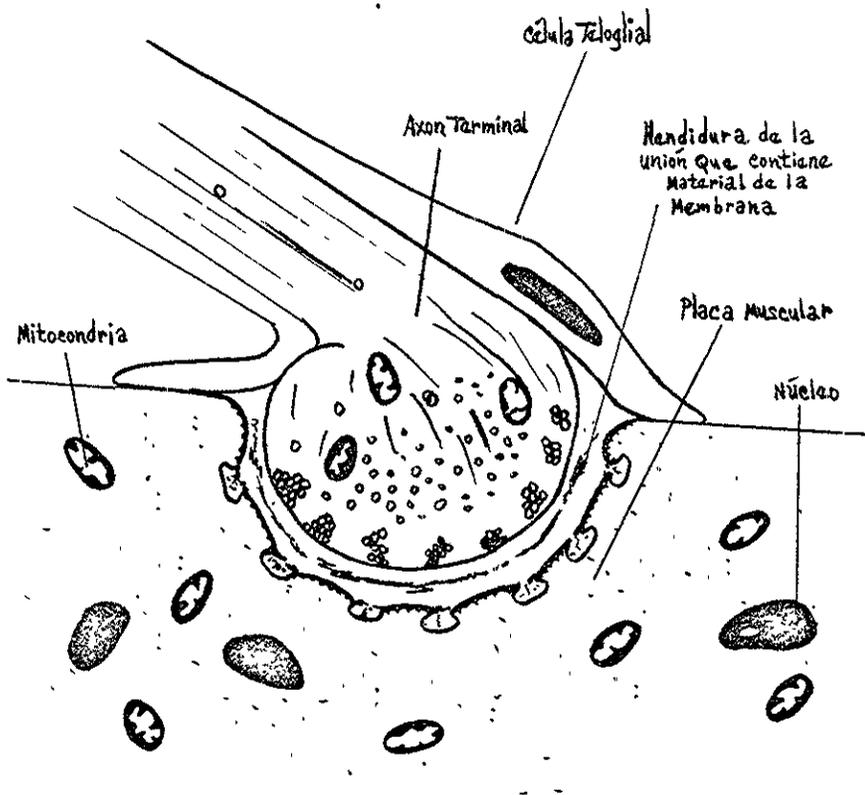


Figura 2.- Representación en diagrama de la unión neuromuscular en gran escala de la placa motora terminal de la figura 1. El axon terminal contiene mitocondrias, microtubulos, microfilamentos y vesículas sinápticas - Los puntos sobre las crestas de los pies de la unión indican la posición de los receptores de acetilcolina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

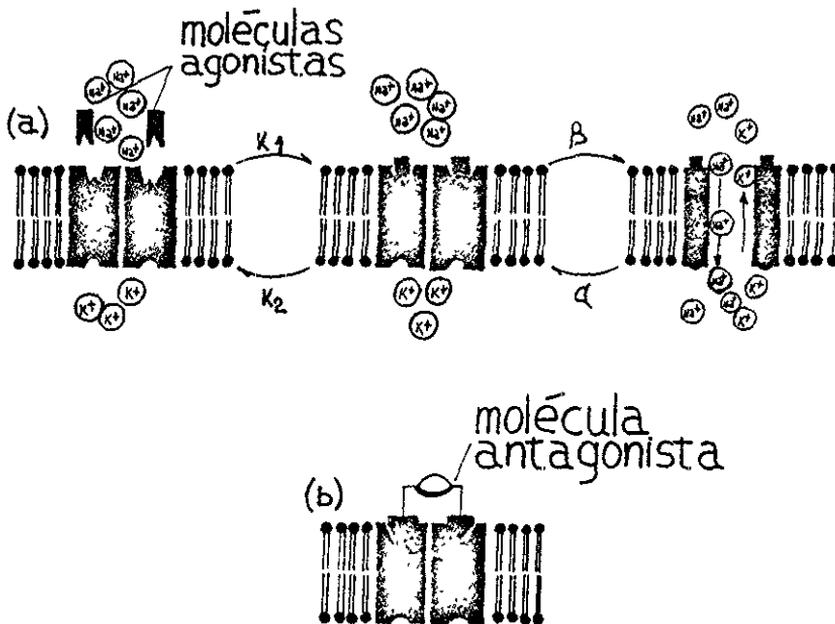


Figura 3

- a - Representación diagramática de la interacción entre moléculas agonistas (acetilcolina) y el colinoceptor de la placa motora terminal. El diagrama implica dos combinaciones de agonista receptor que son necesarias para causar los cambios conformacionales en las proteínas del receptor y que abran los canales iónicos. Aquí se muestra que el mismo canal funciona para el sodio y el potasio cosa que probablemente no sea cierto, - los palillos representan membranas lipídicas.
- b - Interacción hipotética de una molécula antagonista con el colinoceptor. Puede no ocurrir cambios en la estructura si se previene la apertura del canal iónico.

receptores de acetilcolina (fig. 3). (5,6).

Normalmente hay liberación de cuantos, en cantidades pequeñas, que depolarizan la membrana, pero estos potenciales que se producen son de cerca de un 1/100 de la amplitud del potencial de placa terminal y se les llama; potencial de placa terminal miniatura (mepp)

Para que se produzca un potencial de placa terminal se necesita que se produzcan descargas sincrónicas de cientos de cuantos. Se ha visto que la terminal nerviosa tiene entre 500 a 1000 zonas activas que son bandas que se orientan hacia las vesículas y controlan los sitios de liberación y son de una amplitud de aproximadamente 50 nm., conteniendo cerca de 50 vesículas(7)

El calcio se presume que entra al nervio, vía proteínas especiales que forman canales a través de la membrana (7) y estos canales son abiertos por el potencial de acción

También se ha visto que la cantidad de moléculas son de alrededor de 5000 por cada vesícula, pero con un rango de entre 1000 a 60000 (7).

Los receptores son proteínas con un peso molecular aproximado de 300,000 y una vida media de 1 semana, que se encuentra -

en una membrana bimolecular de lípidos, en la placa motora terminal, (fig. 3) (5,6). Cuando interactúan el receptor con la acetilcolina, se producen cambios en la estructura molecular del receptor sucediéndose la apertura de canales iónicos para el sodio y el potasio, causando flujos iónicos de estos electrolitos, que dependen de gradientes de concentración. (8)

Si los receptores son bloqueados por un antagonista, (fig 3b). La acetilcolina no puede interactuar con los canales iónicos para que estos se abran y por lo tanto se bloquea la transmisión neuromuscular (5)

Cada molécula del receptor tiene sitios de unión para una o dos moléculas de acetilcolina. (6)

3.- TIPOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR.

3.1 - NO DEPOLARIZANTE:

Clásicamente producido por d-Tubocurarina, Pancuronio, - Metocurine, Gallamina y Org NC 45. A través de combinarse con - el receptor de acetilcolina, pero no lo activa

Debido al gran margen de seguridad, 70% de los receptores pueden estar bloqueados, sin interferir con el estímulo único. -

en una membrana bimolecular de lípidos, en la placa motora terminal, (fig. 3) (5,6). Cuando interactúan el receptor con la acetilcolina, se producen cambios en la estructura molecular del receptor sucediéndose la apertura de canales iónicos para el sodio y el potasio, causando flujos iónicos de estos electrolitos, que dependen de gradientes de concentración. (8)

Si los receptores son bloqueados por un antagonista, (fig 3b). La acetilcolina no puede interactuar con los canales iónicos para que estos se abran y por lo tanto se bloquea la transmisión neuromuscular (5)

Cada molécula del receptor tiene sitios de unión para una o dos moléculas de acetilcolina. (6)

3.- TIPOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR.

3.1 - NO DEPOLARIZANTE:

Clásicamente producido por d-Tubocurarina, Pancuronio, - Metocurine, Gallamina y Org NC 45. A través de combinarse con - el receptor de acetilcolina, pero no lo activa

Debido al gran margen de seguridad, 70% de los receptores pueden estar bloqueados, sin interferir con el estímulo único. -

Específicamente hasta que el 75-80% de los receptores son bloqueados empieza a disminuir el tamaño del estímulo único. (9)

La transmisión neuromuscular cae completamente cuando se bloquean entre el 90-95% de los receptores. Cuando se utiliza - estimulador de nervio periférico, para monitorizar la relajación muscular, las características de un bloqueo no depolarizante son las siguientes:

- a) - Disminución de la contracción al estímulo único
- b) - Respuesta no sostenida a la estimulación tetánica
- c) - Relación del Tren de cuatro menor del 70%
- d) - Ausencia de fasciculaciones previo a la parálisis
- e) - Facilitación Post-tetánica
- f) - Antagonismo por inhibidores de la Acetilcolinesterasa (6)

3 2 - FASE I (DEPOLARIZANTE):

A este grupo lo representa la succinilcolina, que es muy similar a la acetilcolina que tiene un efecto más prolongado. La succinilcolina provoca depolarización de la placa terminal, la cual se extiende a la membrana adyacente causando contracciones desorganizadas y generalizadas de la unidad muscular motora

Aunque la succinilcolina tiene también efectos presinápticos, son de poca importancia. El bloqueo de este tipo se caracteriza por: (4)

- a).- Disminución de la respuesta al estímulo único
- b) - Disminución en la amplitud, pero respuesta sostenida a la estimulación tetánica
- c).- Si está, presente, Tren-de-cuatro su relación es mayor del 70%
- d) - Ausencia de facilitación post-tetánica
- e) - Fasciculación muscular previo a la parálisis
- f) - Aumento del bloqueo neuromuscular por inhibidores de la acetilcolinesterasa.

3.3.- FASE II (DUAL, DESENSIBILIZACION):

La exposición prolongada o repetida a la succinilcolina - puede producir este tipo de bloqueo, usualmente es precedido por la Fase I y se caracteriza por lo siguiente:

- a).- Tétanos pobremente sostenido
- b) - Facilitación Post-tetánica
- c) - Relación del tren-de-cuatro menor de 0.30.

d) - Antagonismo por drogas anticolinesterasicas. (I)

Se presenta una depolarización inicial la cual disminuye con el tiempo. Es decir que la membrana se repolariza, pero a pesar de la repolarización, la membrana no puede ser depolarizada por la acetilcolina. No es conocido por que sucede esto, pero se piensa que hay una parte de la membrana que es inextinguible, inmediatamente fuera de la placa terminal, lo cual hace que la membrana se repolarice por periodos cortos despues de la llegada de la succinilcolina. (1,6)

Debido a que la placa terminal esta parcialmente repolarizada y no responde a acetilcolina, hay una desensibilización de la membrana a los efectos de la acetilcolina (6).

La transición de una FASE I a una FASE II, se describe como sigue:

ESTADIO 1.- Bloqueo típico depolarizante

ESTADIO 2.- Estadio de taquifilaxis

ESTADIO 3 - Inhibición de Wedensky, agotamiento en la electromiografía en respuesta a frecuencias altas (tétanos). La respuesta a frecuencias lentas es sostenida.

ESTADIO 4.- Estadio de "agotamiento y potenciación" mejoría de la transmisión neuromuscular con anticolinesterasas

ESTADIO 5 - Estadio no depolarizante: puede ser antagonizado con inhibidores de la acetilcolinesterasa (6)

4.- MONITOREO DE LA FUNCION NEUROMUSCULAR

El uso rutinario de la estimulación nerviosa hace posible alcanzar dosis individuales precisas tanto de drogas bloqueadoras mioneurales, como de sus antagonistas.

4 1.- METODOS CLINICOS DE ESTIMULACION NERVIOSA:

- a Estímulo único. Frecuentemente son estímulos supramaximales, (10-20%) mayor que la necesaria para producir una respuesta máxima evocada. Se aplica a intervalos pequeños o grandes (0.1-1.0 Hz). Si la frecuencia de entrega se incrementa a más de 0.15-0.1 Hz, la respuesta evocada disminuye gradualmente (10)

Los impulsos deben ser rectangulares o cuadrados, con una duración de 0.2 ms o menos para evitar impulsos nerviosos repetidos. (10) Obviamente grados subclínicos de bloqueo neuromuscular no pueden ser observados por monitorizar el estímulo único (6)

ESTADIO 4.- Estadio de "agotamiento y potenciación" mejora de la transmisión neuromuscular con anticolinesterasas

ESTADIO 5 - Estadio no depolarizante: puede ser antagonizado con inhibidores de la acetilcolinesterasa (6)

4.- MONITOREO DE LA FUNCION NEUROMUSCULAR

El uso rutinario de la estimulación nerviosa hace posible alcanzar dosis individuales precisas tanto de drogas bloqueadoras mioneurales, como de sus antagonistas.

4 1.- METODOS CLINICOS DE ESTIMULACION NERVIOSA:

- a Estímulo único. Frecuentemente son estímulos supramaximales, (10-20%) mayor que la necesaria para producir una respuesta máxima evocada. Se aplica a intervalos pequeños o grandes (0.1-1.0 Hz). Si la frecuencia de entrega se incrementa a más de 0.15-0.1 Hz, la respuesta evocada disminuye gradualmente (10)

Los impulsos deben ser rectangulares o cuadrados, con una duración de 0.2 ms o menos para evitar impulsos nerviosos repetidos. (10) Obviamente grados subclínicos de bloqueo neuromuscular no pueden ser observados por monitorizar el estímulo único (6)

b - Estimulación tetánica. En la práctica clínica actual, la frecuencia mas comunmente utilizada es la de 50 Hz- (por 5 seg) Cuando el márgen de seguridad del bloqueo neuromuscular esta reducido por bloqueadores, la disminución de la liberación de acetilcolina durante estimulación tetánica resulta en agotamiento El grado de agotamiento resulta o depende de la extensión del bloqueo, frecuencia y duración de la estimulación tetánica. La estimulación tetánica frecuentemente se combina con el estímulo único, aplicado antes y después del tétanos La movilización y síntesis de acetilcolina permanece incrementada por algún tiempo después de la estimulación tetánica Esto explica la facilitación post-tetánica Una desventaja de la estimulación post-tetánica es que es muy dolorosa y por esto no aceptada en pacientes no anestesiados (6,10)

c - Tren-de-cuatro (6,10). La estimulación es hecha por medio de 4 estímulos supramaximales a intervalos de 0.5 seg sobre un periodo de 2 segundos (2 Hz) el tren-de-cuatro se repite cada 10-12 segundos La amplitud de la cuarta respuesta en relación a la primera nos dá el radio del tren-de-cuatro. Este radio esta reducido en el bloqueo no depolarizante, y dentro de ciertos límites, es inversamente proporcional al grado de bloqueo-

neuromuscular. Cuando se aplica un bloqueador depolarizante hay una disminución igual en todos los estímulos en lo referente a su altura. Pero (0.9-1.0) cuando empieza a disminuir la relación del tren de cuatro significa que la fase II de bloqueo se está desarrollando. Debido a que el tren-de-cuatro es menos doloroso se recomienda su uso durante y después de la anestesia. Otra ventaja del tren-de-cuatro es que no se ve afectado por la estimulación.

- d.- Relación entre diferentes métodos de estimulación. El método menos sensible en demostrar bloqueo neuromuscular parcial es la estimulación con estímulo único. La respuesta al estímulo único antes, que más del 75-80% de los receptores colinérgicos en la placa terminal están bloqueados. La respuesta desaparece completamente cuando 90% de los receptores son bloqueados. La misma o posiblemente, una ligera mayor sensibilidad puede obtenerse con estimulación tetánica a 30 Hz por 5 seg. Gran sensibilidad se alcanza con la estimulación tetánica con frecuencias altas (10). La relación del tren-de-cuatro, empieza a disminuir cuando más del 70-75% de los receptores son bloqueados. (11). Si la respuesta al 4 estímulo desaparece (relación del tren-de-cuatro igual a 0) cuando la altura de la primera

respuesta es de cerca de 25% del control. La respuesta al tercer estímulo desaparece cuando la altura de la primera respuesta es de cerca del 20% del control, cuando el segundo estímulo desaparece, la altura de la primera respuesta es de cerca del 10% del control (12)

e - Uso clínico práctico del estimulador nervioso

Durante la inducción de la anestesia, por medio del estimulador es posible, determinar individualmente la dosis suficiente para alcanzar el grado de bloqueo neuromuscular deseado. Si se administran drogas no depolarizantes en pequeñas dosis, hasta que la respuesta del tren-de-cuatro, evaluada visualmente, muestra agotamiento (depresión) la relación del tren-de-cuatro es cerca de 0.4. Si se duplica esta dosis resulta en 80% de depresión de la altura del estímulo único, y triplicando la dosis puede resultar en cerca del 95% de depresión. (10). Durante cirugía en la mayoría de las situaciones la depresión del estímulo único 90-95%, puede asegurar una suficiente relajación muscular.

Durante el antagonismo de bloqueo neuromuscular, si el antagonismo, se hace cuando solo la primera respuesta del tren-de-cuatro está presente, le puede tomar entre 10 y 30 minutos alcanzar una relación del tren-de-cuatro a 0.7. Si todas las respuestas del tren-de-cuatro

se ven o se palpan, el antagonismo del bloqueo puede ser posible en menos de 10 minutos (13). La reversión del bloqueo depolarizante normalmente ocurre espontáneamente en 5-10 minutos, después de retirar la infusión de suxametonio.

Después de cirugía. Puede ser de gran ayuda diagnóstica y terapéutica en el post-operatorio. Una relación del tren-de-cuatro mayor de 0.7 y ausencia de agotamiento en la respuesta tetánica (50 Hz por 5 seg) en un paciente con tos e insuficiencia respiratoria, excluye la presencia de recurarización o curarización residual. Un radio del tren-de-cuatro bajo y agotamiento en la respuesta tetánica sugiere relajación parcial - (10)

f.- Pacientes que deben ser monitorizados con neuroestimulador:

- Pacientes con reducción severa de la función renal y hepática o ambas
- Pacientes con enfermedad pulmonar severa
- Pacientes con estado físico pobre
- Pacientes con enfermedad cardíaca severa o asma bronquial, en los cuales intentar antagonizar por medio de drogas inhibidoras de la colinesterasa podría ser problemático.

- Pacientes con enfermedades neuromusculares.
- Pacientes con obesidad mórbida.
- Pacientes que se van a someter a cirugía prolongada - (mayor de 3-4 hs).
- Pacientes en que la relajación muscular se haga por me dio de infusión continúa de suxametonio (10)

5 - PRUEBAS DE TRANSMISION NEUROMUSCULAR VENTAJAS Y DESVENTAJAS

| PRUEBA | ESTIMACION DE RECEPTORES OCUPADOS | DESVENTAJAS |
|----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|
| VOL. CORRIENTE | 80% | INSENSIBLE |
| ALTURA DEL "TWICTH" | 75-80% | INSENSIBLE, DESAGRADABLE |
| TETANOS SOSTENIDO A 30 Hz | 75-80% | INSENSIBLE DESAGRADABLE |
| CAPACIDAD VITAL | 70-75% | INSENSIBLE COOPERACION DEL PACIENTE |
| TREN-DE-CUATRO | 70-75% | NO MUY SENSIBLE |
| TETANOS SOSTENIDO 100 Hz | 50% | DOLOROSO |
| FUERZA INSPIRATORIA | 50% | DIFICIL DE HACER SIN TUBO ENDOTRAQUEAL |
| LEVANTAR LA CABEZA Y FUERZA DE LA MANO | 33% | NECESARIO COOPERACION DEL PACIENTE. |

- Pacientes con enfermedades neuromusculares.
- Pacientes con obesidad mórbida.
- Pacientes que se van a someter a cirugía prolongada - (mayor de 3-4 hs).
- Pacientes en que la relajación muscular se haga por medio de infusión continua de suxametonio (10)

5 - PRUEBAS DE TRANSMISION NEUROMUSCULAR VENTAJAS Y DESVENTAJAS

| PRUEBA | ESTIMACION DE RECEPTORES OCUPADOS | DESVENTAJAS |
|----------------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------------|
| VOL. CORRIENTE | 80% | INSENSIBLE |
| ALTURA DEL "TWICTH" | 75-80% | INSENSIBLE, DESAGRADABLE |
| TETANOS SOSTENIDO A 30 Hz | 75-80% | INSENSIBLE DESAGRADABLE |
| CAPACIDAD VITAL | 70-75% | INSENSIBLE COOPERACION DEL PACIENTE |
| TREN-DE-CUATRO | 70-75% | NO MUY SENSIBLE |
| TETANOS SOSTENIDO 100 Hz | 50% | DOLOROSO |
| FUERZA INSPIRATORIA | 50% | DIFICIL DE HACER SIN TUBO ENDOTRAQUEAL |
| LEVANTAR LA CABEZA Y FUERZA DE LA MANO | 33% | NECESARIO COOPERACION DEL PACIENTE. |

6.- FARMACOLOGIA DE RELAJANTES NO DEPOLARIZANTES

Actualmente la d-Tubocurarina, Pancuronio, Metocurine y - Gallamina, así como mas recientemente el Org NC 45, son los relajantes musculares disponibles para usarse en los Estados Unidos. En México el más ampliamente utilizado es el Bromuro de Pancuronio y en algunos hospitales se cuenta con Gallamina

6 1.- FARMACOCINECIA Y FARMACODINAMIA

El porcentaje de desaparición del relajante muscular desde la sangre esta caracterizado, por una desaparición rápida, - seguido por una más lenta. La distribución a los tejidos es la - causa mayor de la disminución inicial, y la disminución lenta es debido a excreción. Debido a que los relajantes son altamente - ionizados, no cruzan todas las membranas y tienen un volumen de - distribución limitado. El volumen de distribución tiene un rango entre 80 y 140 ml/kg, lo cual no es mucho mayor al volumen san-- guíneo. Si el volúmen de distribución está reducido, la potencia de los relajantes musculares puede estar aumentada. Por ejem: en la falla renal en la que hay una disminución de la unión a pro-- teinas plasmáticas a la d-Tubocurarina, por lo cual el volúmen - de distribución de la d-Tubocurarina puede estar reducido y ha-- cerse más disponible para la unión neuromuscular. La reducción - de la unión a proteinas plasmáticas puede llevar a una más rápi-

da excreción de d-Tubocurarina por el riñón, este elimina d-tubocurarina por filtración glomerular, sin embargo las protefnas no se filtran. La respuesta variable de los pacientes a los relajantes musculares, se piensa que sea debido en gran parte por diferencias en la farmacocinecia y farmacodinamia (6,24)

6.2.- QUE FACTORES FARMACOCINETICOS PUEDEN ALTERAR LA ACTIVIDAD DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

- DOSIS INICIAL - Se piensa que la fuerte afinidad entre los relajantes musculares y el receptor ademas del flujo sanguineo, produce el porcentaje de autolimitación en el porcentaje de recobro. Quizás un gran bolo inicial, puede producir una adecuada relajación, con relativas bajas concentraciones de relajanteal finalizar la anestesia. En contraste, se sugiere dosis pequñas, justo, para producir relajación adecuada, que resulta en altas concentraciones de relajante en el post-operatorio. Sin embargo esto se ha cuestionado no encontrándose diferencia en la farmacocinética y farmacodinámia de la d-Tubocurarina cuando fue dada en tres dosis diferentes: 20 mg/m², 5 mg en dosis repetidas, y un goteo en infusión continua para mantener un bloqueo estable al 90%. También no se encontro diferencia en las dosis de Neostigmina, necesaria para su antagonismo. Sin embargo Feldman, no apoya esto y está a favor de que se presentan bajas concentraciones con los grandes bolos iniciales. (15)

Algunos piensan que es preferible el uso de pequeñas dosis en infusión continua, a los grandes bolos, sobre todo cuando se tiene monitorización con neuroestimulador, ya que las condiciones de la relajación para la cirugía pueden cambiar en el transcurso del tiempo.

- FALLA RENAL.- Gallamina, Decametonio y probablemente Metocurine, son dependientes de excreción renal para su eliminación. Recientes estudios indican que el Pancuronio es mas dependiente de función renal para su excreción que la d-Tubocurarina, existiendo controversia en que, si la vida media de eliminación del Pancuronio se alarga en los pacientes con falla renal. Sin embargo se prefiere el uso de la d-Tubocurarina para pacientes sin función renal. El Org NC 45 depende muy poco de función renal para su eliminación, ya que solo del 15 al 20% es eliminado por esta vía (24), Metocurine, su parálisis es exitosamente tratada con diálisis peritoneal o hemodialisis, sugiriendo tambien que se excreta por el riñon en humanos. (6)

ENFERMEDAD BILIAR O HEPATICA

Pancuronio, d-Tubocurarina son parcialmente dependientes de función hepática para su eliminación, Somogy, encuentra que el bloqueo neuromuscular y vida media de eliminación del Pancuronio son mas prolongados en pacientes con obstrucción biliar ex--

trahepática (16). Otros autores encuentran que el volumen de distribución está aumentado en la cirrosis hepática y la vida media de eliminación también para el pancuronio. Por lo tanto una gran dosis inicial es requerida en pacientes con cirrosis, sin embargo una vez que el bloqueo ha sido alcanzado se deben espaciar las dosis debido al retardo en su eliminación (17)

- ANESTESIA - Se ha visto que los agentes inhalados aumentan el bloqueo neuromuscular no depolarizante, siendo el aumento en orden de importancia: Isoflorado y Enflorano, más que el halotano, más que el N₂O/barbitúricos, más que los narcóticos.

Varios mecanismos se han propuesto como los causantes:

- Aumento de flujo sanguíneo muscular, pero sólo con el Isoflorano.
- Inducción de la relajación mediante el SNC.
- No disminución de la liberación de Acetilcolina de la placa terminal motora
- No se ha demostrado efecto sobre el receptor.
- Disminución de la sensibilidad de la membrana post-sináptica a la depolarización.
- Posiblemente actúan distal al receptor y a la membrana post-sináptica, como podría ser la membrana muscular.

- METABOLISMO.- Sólo a uno de los relajantes musculares - se le conoce su metabolismo y es el Pancuronio. Cerca del 15-40% de la dosis administrada es diacetilada a 3-OH, 17-OH, o 3-17-OH, derivados..

El 3-OH es el de mayor cantidad y mas potente; cerca de - la mitad de la potencia y su duración de acción es similar. Es - poco probable que el metabolismo del Pancuronio tenga importan- cia clínica (18-24).

HIPOTERMIA - Prolonga el bloqueo neuromuscular de d-Tubo- curarina y Pancuronio. Se cree que sea debido a un retardo en la excreción urinaria y biliar. Con el Pancuronio el bloqueo tam- bién se prolonga por la disminución del metabolismo a metaboli- tos inactivos. (19,23).

EDAD.- Recientemente se ha encontrado que la maduración - de la transmisión neuromuscular ocurre en los primeros dos meses de edad. A pesar de la aparente inmadurez de la unión neuromuscu lar al nacimiento los investigadores no se agregan al concepto - de que el recién nacido es más sensible a los relajantes no depo- larizantes. Estas diferencias pueden deberse a factores que in- cluyen tipo de anestesia y criterio utilizado para determinar - las dosis y/o nivel de relajación. Solo hay un estudio de farma- cocinética y farmacodinámica en niños hecho por o'Keeffe y cols.

Concluyendo que los niños de 0-2 años no son más sensibles que los adultos a la d-Tubocurarina. Sin embargo ellos encuentran que la vida media de eliminación es más corta y la depuración plasmática más rápida en niños que adultos. Esto da una sensibilidad igual a la del adulto, pero pudiendo seguir dosis más frecuentemente. Los sujetos de más de 60 años pueden responder diferente a los sujetos jóvenes frente a los relajantes musculares no depolarizantes (6,23) McLeod y cols encuentran que la depuración del pancuronio está inversamente relacionado a la edad (20,24)

UNION A PROTEINAS - 66% de la d-Tubocurarina se une a la albúmina y 24% a la gamma globulina. 34% del pancuronio se une a la albúmina y 53% a la gamma globulina y solo el 13% no se encuentra unido. La Gallamina se une a la beta y gamma globulina pero no se conoce en que proporción. Teóricamente al aumentar la unión, aumenta el volumen de distribución y reduce la droga libre disponible para el sitio de acción y también podría reducirse la eliminación renal de la droga, aunque sólo la droga libre es filtrada hacia los glomérulos. Además la unión de los relajantes con otros sitios como: cartilago condroitin sulfato pueden ser cualitativamente y cuantitativamente tan importantes como la unión a proteínas. Aún en pacientes con falla renal o hepática la unión de la d-Tubocurarina a las proteínas no se altera. (21,23)

LIQUIDO CEREBROESPINAL.- A pesar de que los relajantes son

altamente ionizados, la administración intravenosa de relajantes no depolarizantes no cruzan hacia el LCR en cantidades que tengan significancia clínica. También se ha encontrado que la administración intravenosa del Pancuronio reduce el MAC del Halotano en un 25% (22,23).

- TRANSFERENCIA PLACENTARIA.- A pesar de ser altamente ionizados, los relajantes musculares cruzan la barrera placentaria en pequeñas cantidades. Sin embargo estas pequeñas cantidades no se ha demostrado que tengan efecto alguno sobre el feto (24)

7 - PROPIEDADES NO RELAJANTES DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

7.1 - LIBERACION DE HISTAMINA: Se ha visto que todos los relajantes liberan histamina, cuando se usan en grandes cantidades o concentraciones elevadas. Pero se debe uno preguntar si a las dosis usadas en anestesia, se produce el mismo efecto. La tubocurarina es el más potente liberador de histamina, mucho más raramente se presenta liberación de histamina despues de Suxametonio o Pancuronio. En individuos susceptibles puede presentarse una reacción idiosincrática muy seria. Por lo tanto la tubocurarina esta contraindicada en, asma y pacientes con reacciones alérgicas. El Org NC 45 es el que menos libera histamina corroborado mediante pruebas clínicas y cutáneas. El Atracurium, produce signos de liberación de histamina en perros, pero sólo en dosis 8 -

altamente ionizados, la administración intravenosa de relajantes no depolarizantes no cruzan hacia el LCR en cantidades que tengan significancia clínica. También se ha encontrado que la administración intravenosa del Pancuronio reduce el MAC del Halotano en un 25% (22,23).

- TRANSFERENCIA PLACENTARIA.- A pesar de ser altamente ionizados, los relajantes musculares cruzan la barrera placentaria en pequeñas cantidades. Sin embargo estas pequeñas cantidades no se ha demostrado que tengan efecto alguno sobre el feto (24)

7 - PROPIEDADES NO RELAJANTES DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

7.1 - LIBERACION DE HISTAMINA: Se ha visto que todos los relajantes liberan histamina, cuando se usan en grandes cantidades o concentraciones elevadas. Pero se debe uno preguntar si a las dosis usadas en anestesia, se produce el mismo efecto. La tubocurarina es el más potente liberador de histamina, mucho más raramente se presenta liberación de histamina despues de Suxametonio o Pancuronio. En individuos susceptibles puede presentarse una reacción idiosincrática muy seria. Por lo tanto la tubocurarina esta contraindicada en, asma y pacientes con reacciones alérgicas. El Org NC 45 es el que menos libera histamina corroborado mediante pruebas clínicas y cutáneas. El Atracurium, produce signos de liberación de histamina en perros, pero sólo en dosis 8 -

veces más grandes que las dosis utilizadas para relajación (27).

7.2.- INHIBICION DE COLINESTERASAS: Por su virtual similitud a la acetilcolina, todos los relajantes interactúan con las colinesterasas. Todos los estudios que se han hecho son IN VITRO y por lo tanto no traspolables IN VIVO, por lo que es de importancia tener precaución en concluir cualquier acción de inhibición sobre las colinesterasas en la práctica.

La función de la Butirilcolinesterasa, si es que la tiene y es desconocida y la inhibición de esta enzima por el Pancuronio es de poca importancia clínica, excepto en situaciones en que puede alterar el metabolismo de otras drogas; como son la Procaina y Suxametonio, que son inactivados por esta enzima. El Org NC 45 es menos potente que el Pancuronio en inhibir colinesterasa plasmáticas. Es bien conocido que la colinesterasa plasmática (Acetilcolina Acilhidrolasa) existe en 10 variantes controlada por 4 genes alelos, designados:

E_1^u , E_1^a , E_1^s , E_1^f ; el genotipo usual es E_1^u , E_1^u (27).

7.3.- BLOQUEO GANGLIONAR AUTONOMICO: La Tubocurarina bloquea receptores ganglionares nicotínicos y produce bloqueo ganglionar a dosis similares a las requeridas para anestesia. Siendo su acción más potente sobre el parasimpático que sobre los

ganglios simpáticos. Esta acción puede contribuir a la hipotensión, pero su genesis no esta clara, pero puede ser debida a liberación de histamina y un probable efecto depresor cardíaco directo (28). Otras drogas relajantes musculares como la Gallamina, Alcuronio, Pancuronio, Atracurium y Org NC 45, tienen muy poca actividad bloqueadora ganglionar. El suxametonio parece tener una ligera acción estimulante ganglionar que parece ser de poca importancia clínica.

7.4 - INTERACCION CON RECEPTORES MUSCARINICOS: Por definición estos receptores son estimulados por la muscarina y bloqueados por la atropina. Alcuronio, Pancuronio, Fazadium bloquean receptores muscarínicos cardíacos en dosis cercanas a aquellas requeridas para relajación muscular, y otros como Tubocurarina, Metocurine, Org NC 45 y Atracurium, bloquean receptores muscarínicos cardíacos y otros receptores muscarínicos sólo en dosis que exceden grandemente las clínicas (28). El pancuronio en gatos, antagoniza la bradicardia producida por Methacolina o la estimulación vagal, mostrando que la acción es post-sináptica en los receptores muscarínicos cardíacos del nodo Seno Auricular y sobre las terminales nerviosas vagales.

Con Org NC 45, se necesitan dosis 50 veces mayores las requeridas para producir bloqueo neuromuscular para que tengan efecto sobre los receptores muscarínicos cardíacos, también se -

ha visto que hay liberación de noradrenalina de las terminaciones nerviosas simpáticas cardíacas.

7 5.- INCREMENTO DE LA LIBERACION DE NORADRENALINA: El bloqueo de los receptores muscarínicos pre-sinápticos sobre las terminaciones simpáticas produce una modulación negativa de la liberación de noradrenalina, pudiéndose incrementar el gasto con órganos que tienen ambas inervaciones, simpática y parasimpática - (Corazón)

Grandes concentraciones de Gallamina y Pancuronio producen liberación de noradrenalina de la aurícula aislada de puercos, bajo condiciones en las cuales el bloqueo parasimpático no puede estar involucrado (29)

7 6 - BLOQUEO DEL PROCESO DE RECAPTACION DE NORADRENALINA: - El Pancuronio ha mostrado que bloquea la recaptación de noradrenalina dentro de la terminal nerviosa simpática en el músculo cardíaco y músculo liso de puercos y ratas. El Fazadium, también produce éste efecto, pero la d-Tubocurarina, Metocurine y Gallamina no

El Org NC 45, se considera el menos efectivo en comparación al pancuronio, a este respecto. También se ha encontrado que el Org NC 45 es mucho más potente en inhibir recaptación de-

noradrenalina dentro de los sitios no neuronales. Pero las concentraciones necesarias para producir ésto, son con mucho mayores las necesarias para producir bloqueo neuromuscular (28).

7.7.- ACCION INHIBIDORA POST-GANGLIONAR DEL NERVIO VAGO CARDIACO: El bloqueo de colinoceptores post-sinápticos muscarínicos produce depresión de la actividad vagal cardíaca. Estudios en corazón aislado de animales se ve que la acción del Pancuronio y de la Gallamina, es bloqueando el nervio Vago sobre la terminalnerviosa post-ganglionar (28).

7.8.- ACCIONES SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR: La d-Tubocurarina produce hipotensión con disminución de las resistencias periféricas y éstos efectos son como consecuencia de bloqueo ganglionar; en contraste la Gallamina y el Pancuronio tienden a producir taquicardia e hipertensión y las resistencias vasculares no se modifican (30).

7.9 - BLOQUEO DE RECEPTORES NICOTINICOS: Estos están relacionados con la apertura de canales iónicos permitiendo el paso de iones, así cuando un agonista llega, se abren estos canales y cuando es un agonista como la Gallamina impide que se abran o los tapa (28).

7 10 - RECEPTORES NICOTINICOS PRE-SINAPTICOS: Su función es la de acelerar la movilización de las reservas de Acetilcolina, haciendolas rapidamente disponibles desde los depósitos, - siendo parte de una retroalimentación positiva activado por el mismo transmisor. El bloqueo de dichos receptores puede conducir a una rapida caída del gasto de Acetilcolina durante estimulación de alta frecuencia y por ende agotamiento tetánico. Los receptores nicotínicos situados mas centralmente hacia el nodo de Ranvier median depolarización axonal. Una excesiva depolarización axonal puede bloquear la transmisión y abolir la liberación de acetilcolina. Es posible que dicho bloqueo pre-sináptico de la liberación del transmisor contribuya al bloqueo de FASE II y también explique la potenciación del bloqueo no depolarizante del Org NC 45 por la administración previa de Suxametonio.

7.11.- OTROS EFECTOS DE DROGAS DEPOLARIZANTES: El suxametonio aumenta el potasio plasmático, dispara la rigidez y el daño en la hipertemia maligna. Produce parálisis espástica además de flácida en pacientes que sufren de miotonía. Así como también aumenta la presión intraocular e intragástrica.

8 - ANTAGONISMO DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

En el pasado se limitaba a observar la respuesta después de la administración de los antagonistas. Variaciones en la res-

7 10 - RECEPTORES NICOTINICOS PRE-SINAPTICOS: Su función es la de acelerar la movilización de las reservas de Acetilcolina, haciendolas rapidamente disponibles desde los depósitos, - siendo parte de una retroalimentación positiva activado por el mismo transmisor. El bloqueo de dichos receptores puede conducir a una rapida caída del gasto de Acetilcolina durante estimulación de alta frecuencia y por ende agotamiento tetánico. Los receptores nicotínicos situados mas centralmente hacia el nodo de Ranvier median depolarización axonal. Una excesiva depolarización axonal puede bloquear la transmisión y abolir la liberación de acetilcolina. Es posible que dicho bloqueo pre-sináptico de la liberación del transmisor contribuya al bloqueo de FASE II y también explique la potenciación del bloqueo no depolarizante del Org NC 45 por la administración previa de Suxametonio.

7.11.- OTROS EFECTOS DE DROGAS DEPOLARIZANTES: El suxametonio aumenta el potasio plasmático, dispara la rigidez y el daño en la hipertemia maligna. Produce parálisis espástica además de flácida en pacientes que sufren de miotonía. Así como también aumenta la presión intraocular e intragástrica.

8 - ANTAGONISMO DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

En el pasado se limitaba a observar la respuesta después de la administración de los antagonistas. Variaciones en la res-

puesta, en diferentes estados de enfermedad o en condiciones fisiológicas diferentes, pero sin el conocimiento de la influencia de la distribución de las drogas, metabolismo o excreción. Las nuevas técnicas analíticas permiten cuantificar las drogas antagonistas y sus metabolitos en los líquidos biológicos (31).

8.1 - FARMACOCINECIA - Función hepática y renal normal - Neostigmina, piridostigmina y edrofonio difieren poco en su farmacocinecia. El volumen del compartimiento central (V_1) y volumen de distribución estable (V^{SS}), para éstas drogas excede el volumen-plasmático extracelular y volumen de distribución de la d-Tubocurarina y Pancuronio. Por ser aminas cuaternarias no se espera que crucen membranas lipóideas fácilmente, y no se unen a proteínas, resultando en una magnificación de V_1 y V^{SS} y extrema localización en los tejidos. Una extensa localización se ha encontrado en riñón e hígado. Sin embargo, los volúmenes de distribución no se ven afectados significativamente en pacientes sin riñón. Esto sugiere que la captación hepática es el factor que mayor contribuye al gran volumen de distribución de éstas drogas (31)

8.2.- DEPURACION METABOLICA: No se ve afectada por ausencia de función renal. Las fracciones de la depuración se encuentran que dependen del metabolismo y son: Neostigmina 50%, Piridostigmina 25% y Edrofonio 30%. Tanto en animales como en humanos, el hígado es probablemente el sitio primario para el metabolismo

de anticolinesterásicos. Los metabolitos de Neostigmina, Piridostigmina y Edrofonio; son 3-Hidroxifenil-trimetil amonio, 3-hidroxil-N-metilpiridinium y glucoronido de Edrofonio, respectivamente. El 3-hidroxifenil es unas diez veces menos activo como antagonista que la Neostigmina y una milésima la actividad anticolinesterásica. El glucoronido de Edrofonio es inactivo y no existe información disponible sobre el 3-hidroxil-N-metilpiridinium (31)

8.2.A - DEPURACION RENAL: La comparación de la depuración en ausencia de función renal con los pacientes normales da una estimación de la excreción renal de estas drogas. La excreción renal es del 75% para Piridostigmina, 70% de Edrofonio y 50% de Neostigmina. Por esto en pacientes sin función renal la excreción de éstas drogas está marcadamente disminuida y su vida media de eliminación prolongada. Se sugiere que un proceso de secreción tubular está envuelto en la depuración de estas drogas (31)

FALLA RENAL Y TRANSPLANTE RENAL. Son de importancia ya que la eliminación de los relajantes no depolarizantes está disminuida en ausencia de función renal. Estudios hechos en pacientes transplantados se ha demostrado que la farmacocinética de las drogas anticolinesterasas es similar a aquellos con función renal normal (32,33). Sin embargo, si la función renal está seriamente dañada la eliminación de estas drogas está disminuida y su

vida media prolongada, reportes de recurarización se han hecho - en pacientes anéfricos, pudiendo estar envuelto en su génesis interacción con drogas como los antibióticos o diuréticos (31, 32, 33).

8 3.- FARMACODINAMIA: Clínicamente la magnitud del antagonismo puede ser dependiente de la cantidad de recobro al tiempo de la administración de las drogas antagonistas, además de la dosis total de relajante muscular dada. El Edrofonio 10-20 mg. fue más efectivo para antagonizar cuando la altura del estímulo único se había recobrado de 25-75% del control y fue menos efectivo cuando el recobro espontáneo era de sólo 0-24% del control. (31,34)

Cuando se administran en un mismo punto de recobro espontáneo, Piridostigmina 10-20 mg o Nesotigmina 2 5-5 mg completamente antagonizarón la depresión del estímulo único inducida por Pancuronio o d-Tubocurarina. Usando dosis de técnica de acumulación, la Piridostigmina es 5 4-5.8 veces menos potente que la Neostigmina como antagonista (31).

La Fisostigmina un anticolinesterásico con una estructura amina terciaria, no tiene una significativa actividad antagonista.

8.3.A - POTENCIA: Comparando potencia para producir antagonismo del 50% (ED_{50}), neostigmina es 4.0 veces más potente que Piridostigmina y 5.7 veces más que el Edrofonio. La afinidad de las drogas por la enzima acetilcolinesteras u otros sitios de acción, son los probables responsables en determinar su relativa potencia (31)

8.3.B - INICIO DE ANTAGONISMO: Con una estabilización al 90% de depresión del estímulo único, el tiempo de máximo antagonismo (inicio de acción), a dosis equiantagonistas fue más corto para el Edrofonio y mayor para la Piridostigmina (31)

TIEMPO DE INICIO DE ACCION

| Edrofonio 0.5 mg/kg | Neostigmina 3 mg/70 kg | Piridostigmina 15 mg/70 kg. |
|---------------------|------------------------|-----------------------------|
| 50% MAXIMA | 0.4 ± 0.1 1.2 ± 0.2 | 3.2 ± 0.4 7.1 ± 0.6 |
| | | 4.0 ± 0.5 12.2 ± 1.8 |

8.3.C - DURACION DE ANTAGONISMO: La duración del antagonismo producido por el Edrofonio no difiere del de la Neostigmina a dosis equiantagonistas. La piridostigmina tiene una duración de antagonismo de aproximadamente 40% que el Edrofonio o Neostigmina.

DURACION DE ANTAGONISMO

| | Edrofonio | Neostigmina | Piridostigmina |
|-----|-----------|-------------|----------------|
| 50* | 43±5 | 57±6 | 83±7 |
| 30 | 66±7 | 76±6 | 130±7 |

* Porcentaje de maximo antagonismo.

8.3.D.- CORRELACION CINETICA-DINAMICA: Existe una correlación entre colinesterasa eritrocítica y facilitación de la transmisión neuromuscular. Cuando la enzima está menos de 85% inhibida no ocurre facilitación, pero entre 85 y 98% de inhibición, la facilitación esta linealmente relacionada a inhibición enzimática (31).

La 4-Aminopiridina, recientemente utilizada como antagonista de bloqueo neuromuscular, inhibe la conductancia de la membrana al potasio, además de inhibir la enzima acetilcolinesterasa. Como resultado de esto, la liberación espontánea y evocada de acetilcolina se incrementa grandemente, tiene mayor duración de acción y antagoniza el bloqueo neuromuscular de los antibióticos y anestésicos locales. No estimula los receptores muscarínicos. También antagoniza la anestesia con Diazepam, Ketamina, depresión respiratoria del Fentanil y el bloqueo ganglionar del Hexametonio. En dosis pequeñas potencia el antagonismo de Neos--

tigmina y Piridostigmina La ED_{50} de Neostigmina y Piridostigmina se reduce en 68 y 75% respectivamente Asi mismo, la cantidad de atropina requerida para evitar bradicardia se reduce (60-70%), combinando 4-Aminopiridina y neostigmina

Sin embargo, la 4-Aminopiridina produce taquicardia y aumento de la presión arterial, como resultado probable de facilitar la actividad simpática en el sistema nervioso central, por esto puede ser limitado su uso rutinario como antagonista (31)

8.4.E.- El antagonismo ocurre en presencia de gradientes de concentración del relajante, entre el receptor y la sangre y también en ausencia de estos gradientes cuando hay un equilibrio dinámico entre el receptor y la sangre Aunque el gradiente fuera del receptor, puede aumentar el porcentaje de recobro espontáneo y por ende, facilitar el antagonismo Dicho gradiente no parecer ser el principal factor, la concentración del relajante no depolarizante en el receptor y la disociación constante por si misma pueden ser de mayor importancia (35)

8.5 - CONSIDERACIONES NO FARMACOCINETICAS CUANDO EL ANTAGONISMO ES INADECUADO:

a.- Intensidad del bloqueo - Antagonismo de bloqueo neuromuscular (80% de bloqueo), con Neostigmina puede requerir 8-27 minutos, pero cuando el bloqueo es menor de 80% se requiere en--

tre 3-14 minutos.

b.- Electrolitos y ácido-base.- El bloqueo no depolarizante es potenciado significativamente por la acidosis respiratoria (PaCO_2 mayor de 50 mmHg), lo cual previene un antagonismo completo. Este problema no ocurre con la acidosis metabólica, pero el antagonismo es prevenido por la alcalosis metabólica

El bloqueo no depolarizante puede aumentar por la hipermagnesemia, hipokalemia e hipocalcemia. Pudiendo también presentarse interacción con antibióticos y diuréticos (31)

8 6 - EFECTOS CARDIOVASCULARES DE LOS ANTAGONISTAS: Arritmias y paro cardíaco; como resultado de esto se han descrito varias técnicas para ampliar el margen de seguridad:

- a - Hiperventilación.
- b - Inyección simultánea de atropina.
- c - Administración lenta.
- d.- Adecuada oxigenación

El paro cardíaco se ha atribuido a estimulación de receptores muscarínicos por la neostigmina. La relación entre arritmias como onda P invertida, fenómeno de Wenckebach, contracciones auriculares prematuras, ritmo de la unión, contracciones ventriculares prematuras y bigeminismo, y atropina, neostigmina o su

combinación no es clara. Se ha recomendado sustituir a la atropina por el glicopirrolato, surgiendo que este atenúa la taquicardia y otras arritmias. Se ha dicho que el edrofonio y piridostigmina tienen menos efectos muscarínicos que la neostigmina y que la 4-aminopiridina no tiene propiedades estimulantes muscarínicas (31).

9.- NUEVOS RELAJANTES MUSCULARES.

Se ha estado trabajando recientemente con relajantes no depolarizantes de acción corta, sin efectos cardiovasculares Durant y cols (36), encuentra que el Org NC 45 tiene una duración de acción de un tercio a la mitad de la del Pancuronio, poco o nulo efecto acumulativo, fácilmente antagonizado por la neostigmina y no tiene efectos cardiovasculares secundarios. También se ha encontrado que tiene una vida media más corta que los otros relajantes no depolarizantes, más de la mitad de la dosis es eliminada por la bilis, y debido a que no depende de excreción renal importantemente para su eliminación, parece ser el relajante ideal para su uso en pacientes con deterioro en la función renal.

El Atracurium (37), tiene muchas de las características del Org NC 45 pero su metabolismo no ha sido completamente estudiado, sin embargo, puede ser sometido a eliminación de Hoffman-

combinación no es clara. Se ha recomendado sustituir a la atropina por el glicopirrolato, surgiendo que este atenúa la taquicardia y otras arritmias. Se ha dicho que el edrofonio y piridostigmina tienen menos efectos muscarínicos que la neostigmina y que la 4-aminopiridina no tiene propiedades estimulantes muscarínicas (31).

9.- NUEVOS RELAJANTES MUSCULARES.

Se ha estado trabajando recientemente con relajantes no depolarizantes de acción corta, sin efectos cardiovasculares Durant y cols (36), encuentra que el Org NC 45 tiene una duración de acción de un tercio a la mitad de la del Pancuronio, poco o nulo efecto acumulativo, fácilmente antagonizado por la neostigmina y no tiene efectos cardiovasculares secundarios. También se ha encontrado que tiene una vida media más corta que los otros relajantes no depolarizantes, más de la mitad de la dosis es eliminada por la bilis, y debido a que no depende de excreción renal importantemente para su eliminación, parece ser el relajante ideal para su uso en pacientes con deterioro en la función renal.

El Atracurium (37), tiene muchas de las características del Org NC 45 pero su metabolismo no ha sido completamente estudiado, sin embargo, puede ser sometido a eliminación de Hoffman-

en forma espontánea, podría inferirse que no depende de mecanismos renal, ni hepático para su eliminación.

Relajantes de extremada corta duración de acción (10-15 minutos), debido a su rápida hidrólisis por la pseudocolinesterasa han sido recientemente sometidos a estudios clínicos (6). Estos agentes (BW785 U), sin embargo tienen propiedades de liberación de histamina. Otro ester es el (BW 444 U), es más lentamente hidrolizada por la pseudocolinesterasa, pero falto de efectos colaterales secundarios significativos y se espera que tengan una duración de acción de un tercio de la del pancuronio, probablemente no dependa importantemente del hígado o riñón para su eliminación.

10.- PROGRAMA DE INVESTIGACION.

10 1.- INTRODUCCION Y SIGNIFICACION DEL PROBLEMA: Desde la introducción de los relajantes musculares no depolarizantes en la práctica de la anestesia, como adyuvantes de la misma, han tenido un amplio uso y difusión. Ya que mediante el uso del monitoreo de la relajación muscular con el neuroestimulador eléctrico, se ha logrado adecuar las dosis y por esto mismo, evitar efectos residuales en el post-operatorio. Sin poder negar que son medicamentos útiles y nobles, y a pesar del enorme avance en cuanto a su farmacodinámica y farmacocinética, tanto en el paciente sano co

en forma espontánea, podría inferirse que no depende de mecanismos renal, ni hepático para su eliminación.

Relajantes de extremada corta duración de acción (10-15 minutos), debido a su rápida hidrólisis por la pseudocolinesterasa han sido recientemente sometidos a estudios clínicos (6). Estos agentes (BW785 U), sin embargo tienen propiedades de liberación de histamina. Otro ester es el (BW 444 U), es más lentamente hidrolizada por la pseudocolinesterasa, pero falto de efectos colaterales secundarios significativos y se espera que tengan una duración de acción de un tercio de la del pancuronio, probablemente no dependa importantemente del hígado o riñón para su eliminación.

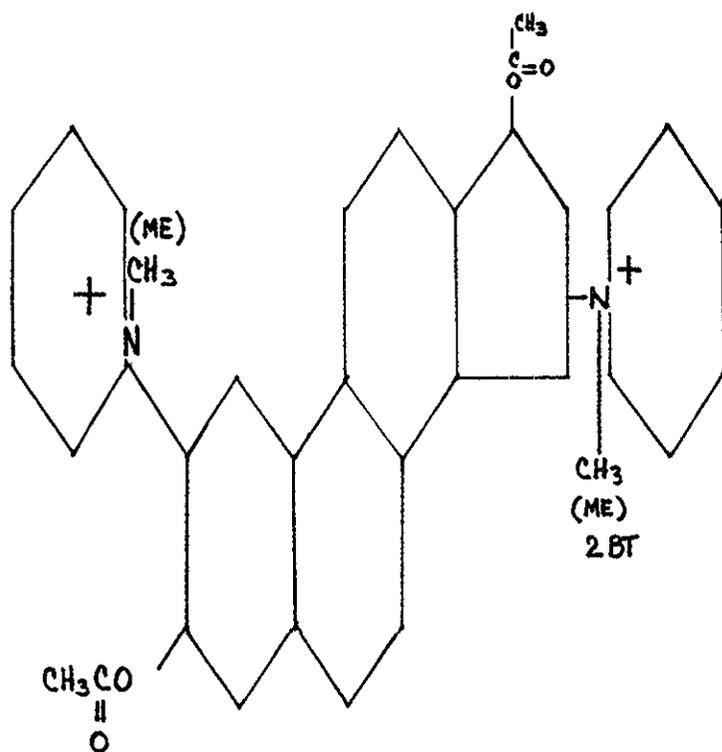
10.- PROGRAMA DE INVESTIGACION.

10 1.- INTRODUCCION Y SIGNIFICACION DEL PROBLEMA: Desde la introducción de los relajantes musculares no depolarizantes en la práctica de la anestesia, como adyuvantes de la misma, han tenido un amplio uso y difusión. Ya que mediante el uso del monitoreo de la relajación muscular con el neuroestimulador eléctrico, se ha logrado adecuar las dosis y por esto mismo, evitar efectos residuales en el post-operatorio. Sin poder negar que son medicamentos útiles y nobles, y a pesar del enorme avance en cuanto a su farmacodinámica y farmacocinética, tanto en el paciente sano co

mo en estados de enfermedad, estas drogas presentan problemas inherentes a su farmacología, como son: liberación de histamina, taquicardia e hipertensión, inicio y duración de acción prolongados, inhibición de anticolinesterasas y dificultad en ser antagonizados por drogas anticolinesterásicas.

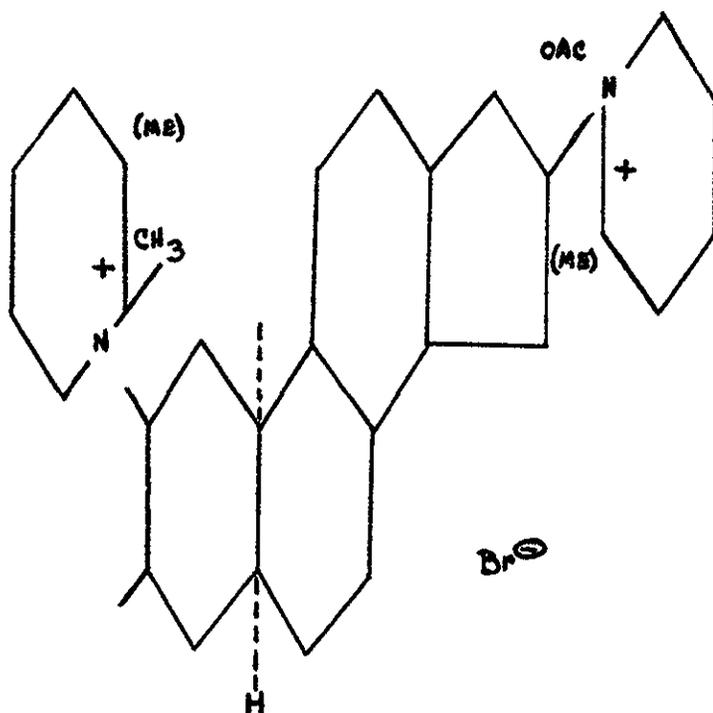
Debido a estas limitantes, se continuo investigando tratando de encontrar el relajante muscular ideal, que no tuviera estas reacciones adversas y/o efectos colaterales y así se llevo a la síntesis del Org NC 45, cuyas ventajas tratamos de exponer en este trabajo.

10 2 - HIPOTESIS DE TRABAJO: Se sabe que de los relajantes musculares no depolarizantes disponibles, y de uso amplio es el bromuro de Pancuronio, pero debido a su farmacología tiene efectos cardiovasculares indeseables, los cuales podrían ser indeseables para pacientes con riesgo cardiovascular elevado, un inicio de acción prolongado comparativamente al Org NC 45 para lograr condiciones adecuadas de intubación, así mismo presenta un efecto acumulativo con la administración repetida, duración de acción mayor en relación al Org NC 45, lo cual no podría ser de utilidad en procedimientos quirúrgicos cortos y su difícil antagonismo por drogas anticolinesterásicas, situación que con el Org NC 45, no se presentan, lo cual lo sitúa muy cerca del relajante muscular ideal. Fig 4 y 5



pancuronio

Figura 4 - Estructura química del Bromuro de pancuronio el cual tiene dos grupos metilo (Bicuaternario) y por lo - cual se le atribuyen efectos cardiovasculares indeseables..



NORCURON

Figura 5.- Estructura química del ORG NC 45 (Norcuron) el cual presenta solo un grupo metilo (monocuaternario) y - por lo tanto carece de efectos cardiovasculares indeseables.

10.3 - OBJETIVOS: Se trata de demostrar que el Org NC 45, proporciona condiciones adecuadas de intubación endotraqueal, no posee efectos cardiovasculares colaterales, que no tiene efecto- acumulativo con la administración repetida y la facilidad para ser antagonizado por drogas anticolinesterasicas

10.4.- ORGANIZACION DE LA INVESTIGACION: Se incluyeron en el estudio pacientes de ambos sexos entre 20-75 años de edad, - ASA I, II segun la American Society of Anaesthesiologists, programados para cirugía electiva. Se integraron 2 grupos al azar:

Grupo I: 25 pacientes, a los cuales se les aplico Org NC-45 0.1 mg/kg de peso corporal, como dosis de inducción y 0.25 mg/kg como dosis de mantenimiento de la relajación muscular.

Grupo II: 25 pacientes, a los cuales se les aplico Bromuro de Pancuronio 0.1 mg/kg de peso corporal como dosis de inducción y 0.25 mg/kg de peso como dosis de mantenimiento de la relajación muscular

Todos los pacientes se premedicaron con Diazepam o Flunitrazepam a dosis de 75-100 microg/kg, 30-50 microgramos/kg respectivamente, aminoxido de atropina a dosis de 10-20 microgramos/kg /peso.

Se excluyeron del estudio a pacientes con sospecha de -
Miastenia Gravis o Neuropatía Carcinomatosa (Síndrome de Eaton -
Lambert), así mismo, a pacientes con trastornos metabólicos, neu-
romusculares o sistémicos (Renales, Cardíacos y Hepáticos).

10.5 - Al llegar el paciente al quirófano se le canalizo -
una vena periférica con una solución de Ringer lactado 1000 ml.,
se monitorizo electrocardiográficamente en derivación D II con un
monitor Honeywell de Electronics for Medicine, se tomo presión -
arterial y frecuencia cardíaca basales (anexo 1). Posteriormente
se monitorizo la relajación muscular mediante un Neuroestimula-
dador eléctrico NS 2 de Profesional Instruments (con frecuencia-
de 0.1 Hz y una duración de 0.2 ms), colocado en el antebrazo iz-
quierdo en su tercio distal sobre el Nervio Cubital mediante dos
agujas del número 27 de metal, colocadas paralelamente y con una
distancia mínima entre sí, de 5 mm. Previo a la inducción de la
anestesia se tomo presión arterial y frecuencia cardíaca. La in-
ducción de la Anestesia se hizo con Flunitrazepam 20 microgramos
kg de peso, Fentanil 5 microgramos/kg de peso, así como el rela-
jante en estudio a las dosis ya mencionadas. Los pacientes se -
ventilaron con oxígeno al 100% hasta lograr condiciones adecua-
das de intubación, tabulándose el tiempo transcurrido para lo- -
grar la intubación.

También se tabulo el inicio de acción (tiempo transcurri-
do desde el final de la aplicación del relajante hasta la relaja

ción o bloqueo al 100%, mediante: estímulo único, estimulación tetánica, facilitación post-tetánica y tren-de-cuatro. Se tabuló el tiempo necesario para la aplicación de la dosis subsiguiente de relajante muscular para el mantenimiento, siendo el criterio tanto clínico como el de recuperación al 25% de la altura del estímulo único.

Se aplicó una segunda dosis de Fentanil 5 microgramos por kg, previo a la incisión quirúrgica. El mantenimiento anestésico se hizo con N_2O/O_2 , al 50% y Fentanyl 2-3 microgramos/kg según requerimientos anestésicos. Se tabuló la frecuencia cardíaca y tensión arterial antes de la inducción y después de ésta, así como después de la intubación a los 0,2,5,15,30,45 y 60 minutos.

Al terminar la cirugía se valoró el grado de bloqueo residual neuromuscular, mediante el neuroestimulador eléctrico y parámetros clínicos. Los pacientes que no presentaron parámetros para ser extubados, se les administró un agente antagonista de los relajantes musculares (Prostigmina): Observándose y Tabulando:

1º Porcentaje de bloqueo antes de ser administrado el antagonista
2º dosis total del antagonista,
3º tiempo de reversión transcurrido hasta obtener una recuperación del 90% de la res-

puesta al estímulo único mediante neuroestimulación. Se valoro- también tiempo anestésico y quirúrgico, así como complicaciones- anestésicas y quirúrgicas y la presencia o ausencia de reaccio- nes secundarias

Al llegar el paciente a recuperación se valoraron los si- guientes parámetros:

- Puede contestar preguntas
- Responde a órdenes verbales
- Abre los ojos ampliamente.
- Tiene capacidad para toser
- Puede protruir la lengua
- Puede mantener la cabeza levantada 5 segundos

Se efectuó el análisis estadístico comparando los dos gru- pos entre sí, mediante: "T" "students" y χ^2

10 6 - RESULTADOS:

Del grupo del ORG NC 45 fueron 10 masculinos y 15 femeni- nos y del grupo del pancuronio 10 masculinos y 15 femeninos, no- hubo diferencias estadísticas en cuanto a edad, peso, duración - de la anestesia, duración de la cirugía (tabla 1) En la frecuen- cia cardíaca cuando se comparan los dos grupos entre sí se encuen

tra diferencia estadística significativa a los 2,5,15,30,45 y 60 minutos con $P < 0.05$.

Cuando se compara el ORG NC 45 entre sí, basal contra los demás datos se encuentra diferencia estadística con $P < 0.05$ a los 5,15,30,45 y 60 minutos. Con el pancuronio no se encontraron diferencias estadísticas en el mismo grupo en diferente tiempo del estudio. (Tabla II), Gráfica 1.

En la tensión arterial sistólica, cuando se comparan los dos grupos solo hubo diferencia estadística con una $P < 0.05$ a los 15,45 y 60 minutos. Cuando se comparo el mismo grupo, ORG NC 45 hubo diferencia estadística con una $P < 0.05$ a los 2,5,15 min. después de la intubación comparados con la basal y en el grupo del pancuronio el mismo grupo entre sí solo hubo diferencia a los 5,15 minutos. (Tabla III)

En lo que respecta a la tensión arterial diastólica, cuando se compara los dos grupos hubo diferencia estadística significativa a los 15,45 y 60 minutos con una $P < 0.05$. Cuando se comparo el grupo del ORG NC 45 entre sí solo se encontro diferencia estadística significativa con $P < 0.05$ a los 5 y 15 minutos. Cuando se comparo el grupo del pancuronio entre sí no se encontro diferencias estadísticas significativas. (Tabla IV, Gráfica 2).

T A B L A I

Datos demográficos, estudio comparativo Org NC 45 pancuronio.*
 $P < 0.05$ estadísticamente significativo.

| | PANCURONIO | ORG NC 45 |
|---------------------|--------------------|--------------------|
| EDAD | 51.20 \pm 15.3 | 44.16 \pm 15.39 |
| PESO | 60.62 \pm 9.66 | 61.37 \pm 9.44 |
| DURACION ANESTESICA | 193.87 \pm 91.50 | 198.12 \pm 65.65 |
| DURACION CIRUGIA | 175.83 \pm 89.70 | 172.70 \pm 70.12 |

T A B L A II

Frecuencia cardíaca, estudio comparativo Org NC 45 con Pancuro--
nio.* $P < 0.05$, estadísticamente significativo, cuando se compa-
raron los dos grupos entre sí & $P < 0.05$ cuando se comparo el -
mismo grupo entre sí, basal con datos después de la inducción ba-
sal con después de la intubació y a los 0,2 etc

| | ORG NC 45 | PANCURONIO |
|-------------------------------|-------------------------|--------------------|
| BASAL | 76.45 \pm 12.22 | 79.29 \pm 20.17 |
| DESPUES DE INDUCCION | 78.62 \pm 13.08 | 80.50 \pm 19.09 |
| DESPUES DE LA INTUBA- CION | 0' 73.83 \pm 14.84 | 81.50 \pm 21.20 |
| | 2' 70.33 \pm 14.56 | 79.58 \pm 20.97* |
| | 5' 64.41 \pm 14.27 & | 77.54 \pm 20.75* |
| | 15' 62.12 \pm 12.33 & | 74.83 \pm 17.45* |
| | 30' 62.08 \pm 11.95 & | 75.04 \pm 15.99* |
| | 45' 69.04 \pm 16.31 & | 80.87 \pm 14.70* |
| | 60' 69.12 \pm 15.74 & | 81.20 \pm 14.83* |

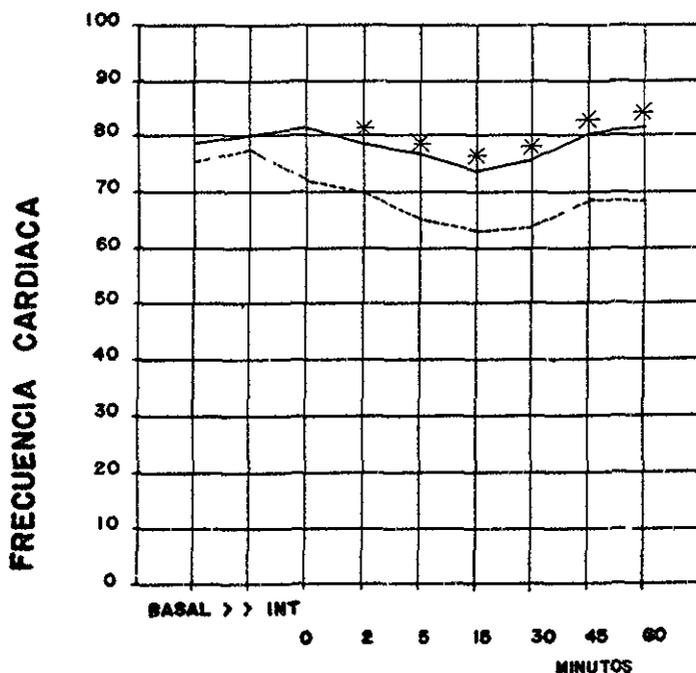
T A B L A III

Presión arterial sistólica, estudio comparativo Org NC 45 con - Pancuronio.* Diferencia estadísticamente significativa comparando los dos grupos entre sí & Diferencia estadística significativa comparando el mismo grupo con una $P < 0.05$

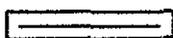
| | ORG NC 45 | PANCURONIO |
|--------------------------|--------------------------|----------------------|
| BASAL | 120.45 \pm 13.66 | 119.16 \pm 15.58 |
| DESPUES DE LA INDUCCION | 109.79 \pm 17.59 & | 112.91 \pm 19.88 |
| DESPUES DE LA INTUBACION | 0' 116.04 \pm 28.96 | 120.83 \pm 20.62 |
| | 2' 108.75 \pm 23.96 & | 115.62 \pm 20.30 |
| | 5' 102.29 \pm 24.22 & | 111.04 \pm 16.41 & |
| | 15' 101.87 \pm 18.69 & | 111.87 \pm 16.86*& |
| | 30' 111.25 \pm 24.90 | 116.25 \pm 18.60 |
| | 45' 112.50 \pm 19.39 | 126.45 \pm 21.18* |
| | 60' 115.45 \pm 12.84 | 129.16 \pm 22.29* |

Gráfica 1.- Se representa la frecuencia cardíaca en ambos grupos y como podemos ver, el grupo del ORG MC 45 - presentó una disminución significativa, cuando se compararon los dos grupos entre sí con $P < 0.05$.

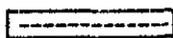
NORCURON / PAVULON



* $P < 0.05$



PAVULON



NORCURON

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

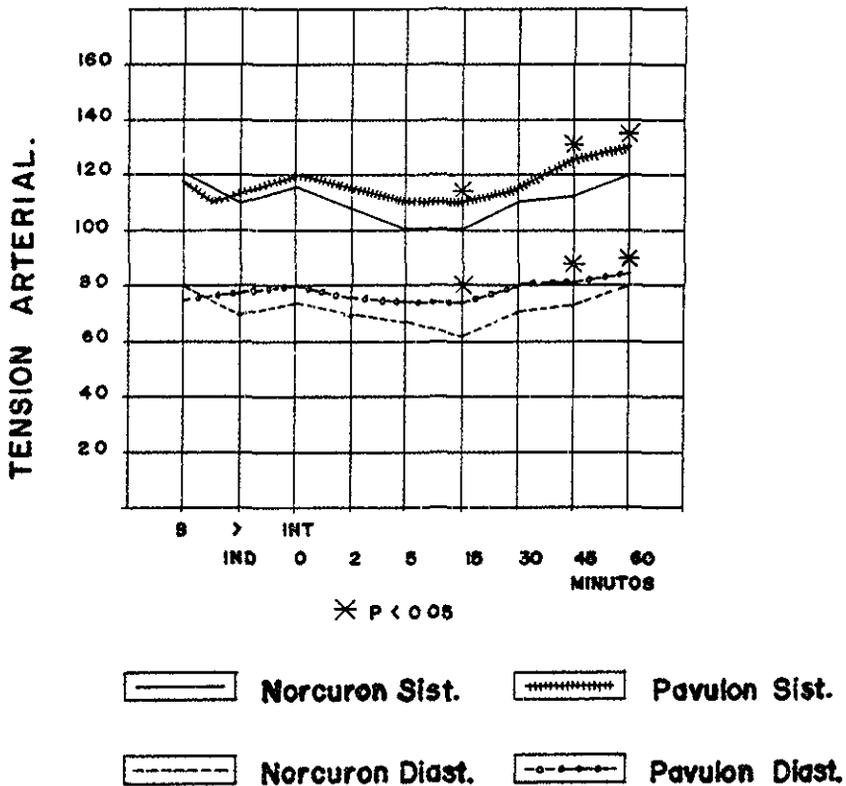
T A B L A IV

Presión arterial diastólica, estudio comparativo Org NC 45 con -
 Pancuronio * Significancia estadística con $P < 0.05$, comparando
 do los dos grupos entre sí. & significancia estadística con -
 $P < 0.05$ cuando se compara el mismo grupo entre sí

| | ORG NC 45 | PANCURONIO |
|--------------------------|---------------------|----------------|
| BASAL | 76.04 ± 11.75 | 74.16 ± 11.00 |
| DESPUES DE LA INDUCCION | 70.62 ± 10.86 | 73.75 ± 12.44 |
| DESPUES DE LA INTUBACION | 0' 75.00 ± 16.41 | 77.91 ± 12.93 |
| | 2' 71.41 ± 14.85 | 73.75 ± 12.79 |
| | 5' 67.50 ± 12.93 & | 71.87 ± 11.49 |
| | 15' 66.25 ± 13.12 & | 73.33 ± 11.67* |
| | 30' 72.08 ± 18.64 | 77.50 ± 12.59 |
| | 45' 72.50 ± 14.81 | 81.25 ± 10.34* |
| | 60' 76.04 ± 14.21 | 81.04 ± 11.60* |

Gráfica 2 - Se representa la tensión arterial de ambos grupos y vemos que cuando se comparo los dos grupos entre sí hubo una diferencia estadística significativa - con $P < 0.05$

NORCURON / PAVULON
T.A. SISTÓLICA / T.A. DIASTÓLICA



**TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN**

El tiempo de máximo bloqueo o relajación clínica fue para el grupo de Org NC 45 de 274.50 ± 79.30 segundos y para el grupo del Pancuronio fue de 335.00 ± 154.16 segundos.

El tiempo transcurrido para obtener condiciones adecuadas de intubación fue para el grupo del Org NC 45 de 96.45 ± 20.02 , y para el grupo del Pancuronio fue de 137 ± 64.30 segundos. (Tabla V)

El intervalo en minutos entre la dosis de inducción para facilitar la intubación y la primera dosis de mantenimiento fue para el grupo del Org NC 45 de 39.20 ± 11.46 y para el grupo del Pancuronio fue de 85.77 ± 38.84 , y entre ésta y la segunda dosis de mantenimiento fue para el Org NC 45 de 33.56 ± 10.18 y para el grupo del Pancuronio fue de 60.37 ± 40.45 y entre la segunda y la tercera dosis fue para el grupo del Org NC 45 de 33.40 ± 13.44 y para el Pancuronio fue de 46.66 ± 11.09 (Tabla VI).

T A B L A V

Inicio de acción y tiempo en que se alcanzaron condiciones adecuadas de intubación, Org NC 45 y Pancuronio en segundos.

| | ORG NC 45 | PANCURONIO |
|-----------------------------|----------------|---------------|
| TIEMPO MAXIMO DE BLOQUEO | | |
| RELAJACION CLINICA COMPLETA | 274 50 ± 79 30 | 335 00 ± 154 |
| TIEMPO DE INTUBACION | 96 45 ± 20 02 | 137 75 ± 64 3 |

T A B L A VI

Tiempo transcurrido en minutos mas menos D E. entre la dosis de inducción y la primera dosis de mantenimiento y entre esta y la segunda dosis y entre la segunda y tercera dosis de mantenimiento de Org NC 45 y Pancuronio

| | ORG NC 45 | PANCURONIO |
|-----------|-------------------|-------------------|
| INDUCCION | | |
| PRIMERA | 39.20 \pm 11.46 | 85.77 \pm 38.84 |
| SEGUNDA | 33.56 \pm 10.18 | 60.37 \pm 40.45 |
| TERCERA | 33.40 \pm 13.44 | 46.66 \pm 11.09 |

La dosis de agente antagonista en el grupo de Org NC 45 - fue de 1.16 ± 0.40 mg. (6 pacientes). Y en el grupo del Pancuronio fue de 1.65 ± 0.85 mg (13 pacientes).

El porcentaje de depresión del estímulo único cuando se - administro agente antagonista fue en el grupo del Org NC 45 de - 50.00 ± 21.67 y en el grupo del pancuronio fue de 56.53 ± 29.11 .

El tiempo de reversión al 90% del control del estímulo - único después de que se aplico el agente antagonista fue para el grupo del Org NC 45 de 3.33 ± 1.63 minutos y para el grupo del - pancuronio fue de 10.84 ± 12.18 minutos.

El tiempo de recuperación espontánea al 90% del estímulo - único control; es decir, que no se uso antagonista Después de - la última dosis de Org NC 45 fue de 38.66 ± 9.84 minutos y para - el grupo del pancuronio fue de 68.09 ± 40.75 minutos (Tabla VII).

En la tabla VIII se muestran los porcentajes y se compa-- ran éstos en lo que respecta a que:

- 1 - Contesto preguntas
- 2 - Respondio órdenes
- 3 - Respondio a estímulos dolorosos
- 4 - Abrio los ojos ampliamente
- 5 - Tosio
- 6.- Saco la lengua.
- 7 - Mantuvo la cabeza levantada por mas de 5 segundos al finalizar el procedimiento anestésico. No encontrándose diferen-- cias estadísticas significativas.

T A B L A VII

En esta tabla se compara el Org NC 45 con el Pancuronio, - en lo referente a, Porcentaje de depresión del Twicth (estímulo-único) cuando se administro el agente antagonista, dosis de agente antagonista para alcanzar 90% de recuperación, recuperación - al 90% del twicth control y recuperación espontánea al 90% del - twicth control es decir que no se administro agente antagonista

| | ORG NC 45 | PANCURONIO |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------|----------------|
| DOSIS DE AGENTE ANTAGONISTA EN mg. | 1 16 ± 0 40 | 1 65 ± 0 85 |
| PORCENTAJE DE DEPRESION DEL TWICTH CUANDO SE DIO AGENTE ANTAGONISTA | 50 00 ± 21 67 | 56 53 ± 29 11 |
| RECUPERACION ESPONTANEA AL 90% DEL TWICTH CONTROL | 38 66 ± 9 84' | 68 09 ± 40 75' |
| TIEMPO DE REVERSION AL 90% DESPUES DE ADMINISTRAR AGENTE ANTAGONISTA | 3 33 ± 1 63' | 10 84 ± 12 18' |

T A B L A VIII

En esta tabla se compara la evaluación post-operatoria de los pacientes, no encontrándose diferencias estadísticas significativas entre los dos grupos mediante χ^2 .

| | ORG NC 45 % | PANCURONIO % |
|------------------------------------------------|----------------|-----------------|
| CONTESTA PREGUNTAS | 95.8 | 100 |
| RESPONDE A ORDENES | 95.8 | 100 |
| RESPONDE A ESTIMULOS DOLOROSOS | 95.8 | 100 |
| ABRE LOS OJOS AMPLIAMENTE | 100 | 95.8 |
| PUEDE TOSER | 87.5 | 70.9 |
| PUEDE PROTUIR LA LENGUA | 83.3 | 87.5 |
| MANTIENE LA CABEZA LEVANTADA POR 5 SEGUNDOS | 83.3 | 87.5 |

ANEXO I

INVESTIGACION CLINICA ORG NC 45/PANCURONIO

Investigador _____ Fecha cirugía _____
 Relajante _____ Dosis Inicial _____
 Iniciales del paciente _____ No _____ Sexo _____ Edad _____
 Datos de cirugía _____

 Peso _____ Diagnósticos adicionales _____

 Medicación Pre-anestésica _____

 Medicación durante la anestesia (mantenimiento) _____

 Tiempo al máximo bloqueo (o relajación clínica completa) después
 de la dosis inicial del relajante _____ método para valorar:
 Clínico () "twich" () otro _____
 Tiempo de intubación _____
 Método para decidir las dosis del relajante mantenimiento:
 Clínico () "twich" () otro _____

Dosis de mantenimiento del relajante _____

1.- tiempo _____ 5 - tiempo _____

2 - tiempo _____ 6.- tiempo _____

3 - tiempo _____ 7 - tiempo _____

4 - tiempo _____ 8 - tiempo _____

Duración hasta recuperación al 90% del "twicth" control ()

o hasta la recuperación clínica completa () _____

Tiempo de recuperación se utilizo "twicth" _____

% de depresión de la altura del "twicth" cuando se administro un

agente antagonista del bloqueo _____

Dosis total de agentes utilizados para antagonizar _____

Tiempo de reversión _____ altura del "twicth" al 90%

del control () obtención de ventilación espontánea adecuada()

Duración de la anestesia _____ duración cirugía _____

Administración de líquidos (tipo y ml) _____

Complicaciones de anestesia y cirugía _____

Reacciones secundarias _____

AGENTES UTILIZADOS PARA ANTAGONIZAR

Tiempo _____

Dosis _____

Agente _____

| | Frecuencia cardíaca | Tensión arterial |
|--------------------------|---------------------|------------------|
| Antes de la inducción | ----- | ----- |
| Después de la inducción | ----- | ----- |
| Después de la intubación | ----- | ----- |
| 0 minutos | ----- | ----- |
| 2 minutos | ----- | ----- |
| 5 minutos | ----- | ----- |
| 15 minutos | ----- | ----- |
| 30 minutos | ----- | ----- |
| 45 minutos | ----- | ----- |
| 60 minutos | ----- | ----- |

Datos del paciente en el post-operatorio inmediato:

| | SI | NO |
|---------------------------------------------------------|-----|-----|
| 1 - Contesta preguntas | () | () |
| 2 - Responde a órdenes | () | () |
| 3 - Reacciona a estímulos dolorosos | () | () |
| 4 - Abre los ojos ampliamente | () | () |
| 5 - Puede toser | () | () |
| 6 - Puede protruir la lengua | () | () |
| 7 - Mantiene la cabeza levantada durante cinco segundos | () | () |

Fecha _____

Firma _____

10 7.- DISCUSION:

El ORG NC 45, un homologo monocuaternario del Bromuro de pancuronio. El estudio confirma que los efectos farmacológicos - del Org NC 45, son semejantes a los observados en estudios en - animales y en voluntarios sanos. (37,38,45,46).

El ORG NC 45 tiene en comparación al pancuronio un inicio de acción mas rápido, cerca del 20%, lo que permite que este medicamento pueda ser utilizado para la intubación endotraqueal, - ya que una de las limitaciones del pancuronio es el largo tiempo que se requiere para tener condiciones adecuadas para la intubación. (39,40,42)

El tiempo de intubación del ORG NC 45 fue de 96 segundos - lo que aun es mayor que la de la succinilcolina que es el medicamento actualmente utilizado para la intubación endotraqueal, sin embargo la diferencia es poca y la ventaja de usar un relajante - no depolarizante y evitar las contracciones musculares, con menores posibilidades de vómito y broncoaspiración, de evitar el dolor muscular postoperatorio, ademas de evitar la salida intracelular de potasio hacen muy atractiva esta droga (41,43,44)

El tiempo de acción de la droga ORG NC 45 de 40 minutos - o sea 50% menor de la del pancuronio permiten que esta droga pueda

da ser usada para procedimientos cortos, los cuales actualmente se hacen con succinilcolina en infusión, con los problemas inherentes a esta técnica, y usar una sola dosis para intubación y mantenimiento (46)

La administración de dosis repetidas no produjo modificaciones en el tiempo de acción, lo cual es una ventaja ya que se puede tener seguridad del tiempo de acción (45,46,49)

En lo que respecta a la frecuencia cardíaca con el ORG NC 45 se encontró una disminución significativa a los 5,15,30, 45,60 minutos, y con el pancuronio no hubo diferencias significativas cuando se comparó el mismo grupo entre sí. Cuando se comparó los dos grupos entre sí, hubo diferencias estadísticas significativas a los 2,5,15,30,45,60 minutos, siendo siempre menores para el ORG NC 45. En lo que respecta a la presión arterial sistólica, cuando se comparó los dos grupos se encontró diferencia estadística significativa con $P < 0.05$ a los 15,45 y 60 minutos. Y cuando se comparó el grupo del ORG NC 45 entre sí, la basal con los demás datos hubo diferencia estadística con $P < 0.05$ a los 2,5,15 minutos, y en el grupo del pancuronio a los 5,15 minutos comparando la basal con los demás datos. En cuanto a la presión arterial diastólica cuando se comparó los dos grupos entre sí hubo diferencia estadística significativa con $P < 0.05$ a los 15,45 y 60 minutos, cuando se

compara el grupo del ORG NC 45 entre si hubo diferencia a los - 5,15 minutos con $P < 0.05$ y cuando se compara el grupo del pancuronio entre si no se encontro diferencia estadística significativa. La disminución en la frecuencia cardíaca en el grupo del ORG-NC 45 probablemente sea debido al uso del fentanyl en la técnica anestésica el cual se ha visto que bloquea la respuesta simpática, que se ha considerado que es la causa de la hipertensión y - taquicardia vista con el pancuronio, aunque en este estudio no - hubo aumento significativo cuando se comparo el grupo del pancuronio entre si (45,42,48,50)

Algunos autores han descrito que el ORG NC 45 se antagoniza mas facilmente que el pancuronio. En este estudio al momento de aplicar el agente antagonista el grado de bloqueo neuromuscular fue ligeramente mayor en el grupo del pancuronio (50-56%) de bloqueo, así mismo se requirio menor cantidad de agente antagonista en el grupo del ORG NC 45 (1.16 mg) que en el grupo del pancuronio (1.65 mg), alcanzándose más facilmente el antagonismo y en menor tiempo, ORG NC 45 (3,33') y en grupo del pancuronio (10.84') despues de administrado el agente antagonista (47,49)

En la evaluación postoperatoria al ingresar a la sala de recuperación anestésica, al comparar en conjunto los parámetros observados no se encontro diferencia estadística significativa, sin embargo hubo diferencia en la capacidad para toser, siendo -

mejor en los pacientes con ORG NC 45, a pesar de que los dos grupos no tenían bloqueo muscular residual no tenemos una explicación satisfactoria.

11 - C O N C L U S I O N E S

PRIMERA: El ORG NC 45 por su corto inicio de acción puede ser utilizado como relajante para la intubación endotraqueal.

SEGUNDA: Por su corta duración de acción se puede emplear en cirugías de corta duración, sin efecto acumulativo en caso de que se requieran dosis repetidas, así mismo pudiera ser utilizado para finalizar procedimientos quirúrgicos de larga duración.

TERCERA: Por no producir taquicardia e hipertensión es de utilidad en pacientes con riesgo cardiovascular elevado ya que no, nos aumenta el consumo de oxígeno del miocardio

CUARTA: Mas facilmente antagonizado por drogas anticolinesterásicas y en menor tiempo

12 - B I B L I O G R A F I A

- 1.- NN Durant and RH. Katz (1982)
Suxamethonium
Br J Anaesth 55, 195.
- 2 - RS Cormack (1979)
Awareness during surgery-a new approach
Br. J Anaesth 51,711
- 3 - RD Miller (1981)
Pharmacology of Muscle Relaxants their Antagonists
and Monitoring of Neuromuscular Function
Anesthesia, edited by RD Miller, Publishers (Churchill
Livingstone Inc) 487
- 4 - Ali HH, Savarese JJ (1976)
Monitoring of neuromuscular function
Anesthesiology 45,216
- 5 - S Agoston, (1983)
Clinical experience with Norcuron
Excerpta Medica, Amsterdam

- 6 - FG Standaert, (1982)
Release of transmitter at the neuromuscular junction
Br J Anaesth 54,131
- 7.- F. Dreyer (1982)
Acetylcholine Receptor
Br J Anaesth 54,115
- 8 - Waud BE., Waud DR (1971)
The relation between tetanic fade and receptor occlu- -
sion in the presence of competitive neuromuscular block
Anesthesiology 35,456
- 9 - J Viby-Mogensen (1982)
Clinical assessment of neuromuscular transmission
Br J Anaesth 54,209
- 10 - Waud BE , Wuad DR (1972)
The relation between the response to "train-of-four"
stimulation and receptor occlusion during competitive
neuromuscular block
Anesthesiology 37,413

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 11.- Lee, C. (1975)
Train-of-four quantitation of competitive neuromuscular
block
Anesth Analg (Cleve), 54,649
- 12 - Katz (1971)
Clinical neuromuscular pharmacology of pancuronio
Anesthesiology 34,550
- 13 - Katz RL (1967)
Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium
bromide and neostigmine in man
Anesthesiology 28,327
- 14 - Ham J Miller RD, Shneider, Et al (1979)
Dosage schedule independence of d-tubocurarine pharmaco
kinetics and Pharmacodynamics and recovery of neuromus-
cular function
Anesthesiology 50,538.
- 15 - Somogyi AA, Shanks, Triggs EJ (1977)
Disposition kinetics of pancuronium bromide in patients
with total biliary obstruction
Br. J Anaesth 49,1103.

**ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA**

- 16.- Duvaldestin P, Agoston S, Henzel E (1978)
Pancuronium Pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis.
Br J Anaesth 50,1131
- 17 - Miller RD, Agoston S, Booij LDHJ, (1978)
The comparative potency and pharmacokinetics of pancuronium and its metabolites in anesthetized man
Anesthesiology 207,539
- 18 - Miller RD, Agoston S, Vanderpol F. (1978)
Hypothermia and pharmacokinetics and pharmacodynamics - of pancuronium in the cat
J. Pharmacol Exp Ther 207,532
- 19.- McLeod K, Hull CJ, Watson MJ (1979)
Effects of aging on the pharmacokinetics of pancuronium
Br J Anaesth 51,435
- 20 - Thompson JM (1976)
Pancuronium binding by serum proteins
Anaesthesia 31,219.
- 21 - Matteo Rs, Pua EK, Khambatta, (1977)
Cerebrospinal fluid levels of d-tubocurarine in man

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Anesthesiology 46,396

- 22.- RD. Miller (1982)
Pharmacokinetics of competitive muscle relaxants
Br J. Anaesth 54,161
- 23 - CJ Hull (1982)
Pharmacodynamics of non-depolarizing neuromuscular blocking agents
Br J Anaesth 54,169
- 24 - Basta JW, Lightiger M (1977)
Comparison of metocurine and pancuronium, myocardial tension-time index during endotraqueal intubation
Anesthesiology 46,366
- 25 - Savarese JJ (1979)
The autonomic margins of safety of metocurine and d-tubocurarine in the cat
Anesthesiology 50,40
- 26 - NC Bowman (1982)
Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs
Br J Anaesth 54,147

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 27 - Johnstone, M Mahmoud and Mrozinski (1978)
Cardiovascular effects of tubocurarine in man
Anaesthesia 33,587
- 28 - Marshall, Ojewole (1979)
Comparison of the autonomic effects of some currently
used neuromuscular blocking agents
Br J Pharmacol 66,77P
- 29 - Boonj, Edwards, Sohn and Miller (1980)
Cardiovascular and neuromuscular, effects of Org NC 45,
pancuronium, metocurine and d-tubocurarine in dogs
Anest Analg (Cleve) 59,26
- 30 - R Cronnelly and RB Morris (1982)
Antagonium of neuromuscular blockade
Br J Anaesth 54,183
- 31 - Morris R, Cronnelly R, Miller RD (1981)
Pharmacokinetics of edrophonium and neostigmine when an
tagonizing d-tubocurarine neuromuscular blockade in man
Anesthesiology 54,399.
- 32 - Morris R, Cronnelly R, Miller RD (1981)
Pharmacokinetics of edrophonium in anephric and renal

transplant patients
Br J Anaesth 53,1311

- 33 - Katz RL (1967)
Neuromuscular effects d-tubocurarine, edrophonium and
neostigmine in man
Anesthesiology 28,327
- 34 - Acoston S, Feldman SA, and Miller RD (1979)
Plasma concentrations of pancuronium and neuromuscular
blockade after injection into the isolated arm, bolus
injection, and continuous infusion
Anesthesiology 51,119
- 35 - Durant MN, Myrshall, Savage DS (1979)
The neuromuscular and autonomic blocking activities of
pancuronium, Org NC 45 and other pancuronium analogues
in the cat
J Pharm Pharmacol 31,831
- 36 - Hunt TM, Hughes R, Payne JP (1980)
Preliminary studies with Atracurium in Anesthetized man
Br J Anaesth 52,238

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- 37.- OS Savege, T. Sleigh and I. Carlyle (1980)
The Emergence of ORG-NC-45, From the Pancuronium Serie.
Br. J Anesth. Suppl I, 52, 35.
- 38.- I G. Marshall, S Agoston, L.H D.J. Booij N.N Durant -
(1980)
Pharmacology of ORG NC 45 compared with other nondespo-
larizing
Neuromuscular Bloking Drugs
Br. J. Anaesth Suppl I, 52,175
- 39 - F. VanderVeen and A Bencini (1980)
Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ORG NC 45 in
Human (1980)
Br. J Anaesth. Suppl. I, 52;375
- 40 - S. Agoston, P. Salt, O Newton, A Bencini (1980)
The Neuromuscular Blocking action of Org-NC-45, a new -
Pancuronium
Derivate, in Anesthetized patients
Br. J Anaesth Suppl I-52, 535.
- 41.- I G. Marshall. Vagal Blocking Action of Pancuronium -
(1982)
Bromide, Its Metabolites, and Vecorunium Bromide -

(Org-NC 45) and its Potential Metabolites in the Anaesthetized cat

Br J Anesth 55,703.

42.- R.K Mirakur, C.J. Ferres, R.S.J. Clarke (1983)

Clinical Evaluation of Org NC 45

Br. J Anaesthesia 55,119

43.- J Engbaek, H Ø Raing B SØ rensen (1983)

Cardiac Effects of Vecuronium and Pancuronium During Halothane Anesthesia

Br. J Of Anaesth. 55,501.

44 - B Thomas, S. Rolly, S Huylen Broekk (1982)

Clinical Use of Vecuroium (Org NC 45)

In Balanced Anesthesia

Acta Anaesth Belg. 33,167.

45.- L.H D J Booij, R.P. Edwards, V J. John

And R D. Miller (1980)

Cardio vascular and neuromuscular Effects of ORG NC 45 Pancuronio, Metocurine, and D-Tubocurarine in Dogs.

Anesth. Anal. Vol. 57, Nov. 26.

- 46.- L. Granstad P. Lilleaasen and B Minssas (1982)
Onset Time And Duration of Accion for, Atracurium, ORG-
NC 45 and Pancuronium.
Br. J Anaesth. 54,827
- 47 - P J Bencarelli and R D. Miller (1982)
Antagonism of ORG NC 45 (Vecuronium) and Pancuronium
Neuromuscular Blockade by Neostigmine
Br. J Anaesth 54,54
- 48 - W J Kerr, And L M Nairo (1982)
Clinical Studies on ORG NC 45: comparison with Pancuro-
nium Br J Anaesth 54,1159
- 49.- W. Buzzelo and F Noldge (1982)
Repetitive administration of Pancuronium and vecuronium
(ORG NC 45, Norcuron) in patients undergoing long las-
ting operations
Br J. Anaesth 54,1151.
50. - P.K Barnes, G Brindle (1982)
Comparison of the Effects of ORG NC 45 y Pancuronium
Bromide on Heart Rate y Arterial Pressure in Anaesthe--
tized Man
Br J. Anaesth 54,435