

11202  
203



**Universidad Nacional Autónoma de México**

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Hospital Central Norte de Concentración

Nacional de Petróleos Mexicanos

**BROMURO DE VECURONIO**  
**REVISION BIBLIOGRAFIA Y APLICACION**  
**EN 12 CASOS**

**TESIS DE POSTGRADO**

Que para obtener el título de:

**ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA**

P r e s e n t a :

**Dr. Antonio Maurilio Amaya Hernández**

México, D. F.

TESIS CON  
FALLA DE COBRE

1987



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

## INDICE

Pág.

PARTE I. BROMURO DE VECURONIO, REVISION BIBLIOGRAFICA.	
1. INTRODUCCION. -----	1
2. ESTRUCTURA QUIMICA. -----	2
3. FORMULACION FARMACEUTICA. -----	5
4. POTENCIA. -----	8
Dosis para Intubación Traqueal. -----	10
Intubación Traqueal rápida con Vecuronio; El principio de preparación. -----	10
5. EFECTOS ACUMULATIVOS.-----	13
6. FARMACOCINETICA. -----	14
7. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE SU FARMACOCINETICA O FARMACODINAMIA. -----	16
a) Anestesia.-----	16
b) Edad. -----	17
c) Succinilcolina. -----	19
d) Equilibrio Acido-Base. -----	21
e) Interacción con otros fármacos. -----	21
8. EFECTOS CARDIOVASCULARES. -----	23
9. EFECTOS SOBRE LA PRESION OCULAR. -----	25
10. ANTAGONISMO. -----	26

11. SITUACIONES CLINICAS ESPECIALES. -----	27
Cirugía Cardíaca y Bypass Cardiopulmonar. -----	27
Remoción de Feocromocitoma. -----	28
Vecuronio para Relajación en Pacientes con Miastenia Gravis. -----	29
Cirugía Prolongada. -----	29
Obstetricia. -----	30
Enfermedad Renal. -----	32
Enfermedad Hepática. -----	32
12. COMPARACION CLINICA DE VECURONIO, ATRACURIO Y PANCURONIO. -----	33
13. RESUMEN. -----	38
PARTE II. BROMURO DE VECURONIO. APLICACION EN 12 CASOS.	
OBJETIVO. -----	40
MATERIAL Y METODOS. -----	40
RESULTADOS. -----	43
DISCUSION. -----	53
CONCLUSIONES. -----	56
BIBLIOGRAFIA. -----	57

## 1. INTRODUCCION

En 1975 un modelo de un relajante perfecto fue descrito en forma breve por Savarese y Kits como un agente con una acción bloqueadora neuromuscular no despolarizante, breve, no acumulativa, con rápido inicio de acción y recuperación, fácilmente reversible por un antagonista apropiado; sin causar liberación de histamina ni bloqueo ganglionar y con mínimos efectos cardiovasculares.

Savage y colaboradores (17), efectuaron las investigaciones en base al conocimiento de la química de los aminoesteroides para el desarrollo de un agente con un perfil farmacológico similar al del relajante ideal definido por Savarese y Kits.

Primero: Las reacciones químicas selectivas condujeron a la preparación de una serie de compuestos relacionados con el pancuronio, con diferentes sustituyentes de oxígeno en las posiciones 3 y 17, y con diferentes sustituyentes sobre los átomos de nitrógeno en las posiciones 2 y 16.

Segundo: Vieron la posibilidad de desarrollar agentes de estructura química específica que pudo ser aún más selectiva para la unión neuromuscular que el pancuronio, y que ten-

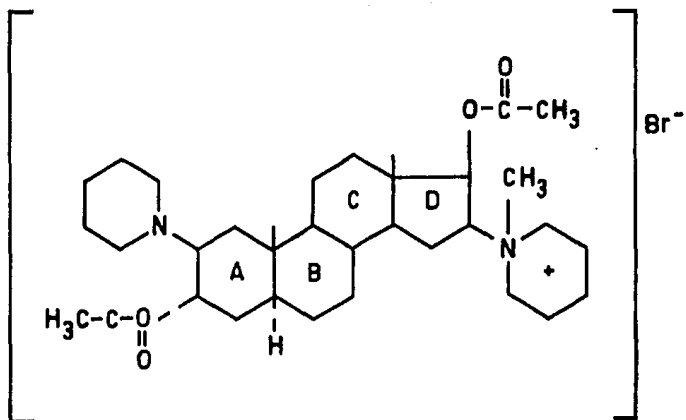
drían cambios en su inicio y duración de acción en el hombre - como consecuencia de diferentes susceptibilidades a degrada- - ción metabólica hacia compuestos menos activos y diferentes - propiedades farmacodinámicas en el receptor musculoesquelético nicotínico.

Durante estos estudios se observó un progreso en la se- rie de los 17- $\beta$ -acetoxi, 16 $\beta$  monocuaternarios. El compuesto- más efectivo que se encontró fue en los 3,17 diésteres: el diá- cetato Org NC45, cuya relación de selectividad fue de 63 en re- lación con la de pancuronio de 3.4 (relación de la dosis que - produce un bloqueo de la respuesta al estímulo vagal en un 50% y la que produce un bloqueo de la contracción aislada en un - 50%.

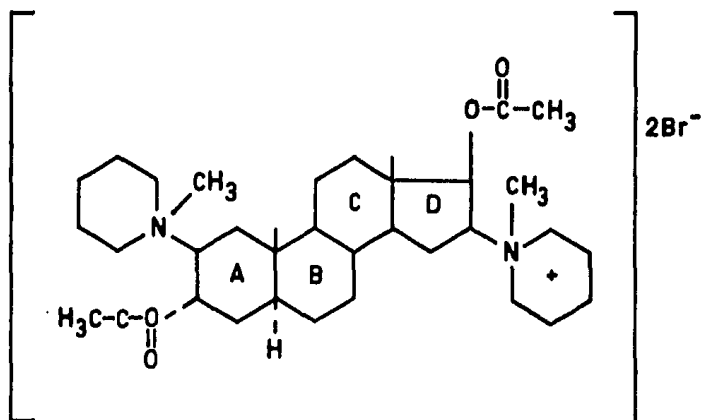
## 2. ESTRUCTURA QUÍMICA.

El Org NC45 o bromuro de vecuronio (Norcuron), química- mente es designado como: piperidinil 1-(2 beta, 3 alfa, 5 alfa, 16 beta, 17 beta)3, 17 bis (acetiloxi)-2-(1-piperidinil)-andro $\underline{s}$  tan-16-11)1-metil-bromuro.

Su fórmula química aparece en la figura 1 en compara- - ción con la del pancuronio.



Bromuro de Vecuronio



Bromuro de Pancuronio

Fig. 1

Comparando las estructuras de ambos, se observa una gran diferencia. Especialmente que el vecuronio carece del grupo N-metil en la posición 2. La carencia del segundo grupo cuaternario no afecta la potencia, pero el segundo átomo de nitrógeno es esencial para una mayor actividad.

El fragmento de acetilcolina del anillo cuaternario D del vecuronio está presente siempre (menos metabolizado) y se ha sugerido que este fragmento molecular específico está adaptado intrínsecamente a los receptores nicotínicos musculoesqueléticos y relativamente inadaptado a los receptores muscarínicos cardiacos.

Al igual que el pancuronio es un compuesto hidrofílico, aunque ligeramente más lipofílico por ser un compuesto monocuaternario. Esta última característica aumentaría su penetración en membranas y alteraría su ruta de eliminación en comparación con el pancuronio. Realmente no se disuelve en agua tan fácil como el pancuronio, sin embargo la proporción en solución aumenta con descenso del pH y la concomitante protonación de los átomos terciarios de nitrógeno 2, lo que explica la rápida solución del vecuronio cuando se añade a el solvente (agua) solución buffer ácida empleada en la formulación farmacéutica.



La presencia de una amina terciaria aumentaría dicha naturaleza lipoprotéica de la molécula haciéndola más susceptible a los microsomas hepáticos lo que contribuye a que su tiempo de acción sea más corto.

La falta de un grupo metilo en el área del anillo esteroide le confiere menos efecto vagolítico.

### 3. FORMULACION FARMACEUTICA.

Cada ampula contiene 4 mg de Org NC45, un amortiguador-citrato-fosfato para obtener un pH óptimo en la solución a ser liofilizada y proteger el principio activo en el conglutinado-liofilizado contra el ataque de humedad residual y manitol para actuar como un acarreador y también para obtener una solución isotónica tras la reconstitución con un mililitro de agua para inyección.

La composición de la mezcla es: Org NC45 4.0 mg., ácido cítrico 8.3 mg., fosfato disódico 6.5 mg., manitol 24.5 mg.

#### a) Preparación.

El vecuronio está disuelto en una solución acuosa previamente amortiguada a un pH de 4. Esta solución es esterilizada por filtración de membrana, vaciada asepticamente en ampu

las y liofilizada inmediatamente. Se añade un mililitro de agua para obtener la solución a administrarse.

El efecto estabilizante de este sistema buffer depende de 2 fenómenos fisicoquímicos:

(1) El sistema buffer mantiene un pH de 4 en la solución acuosa del vecuronio, ya que se ha mostrado que este es el pH óptimo para estabilidad, aunque limitada.

(2) El fosfato disódico posee la capacidad intrínseca de unir 2-7 moléculas de agua. La incorporación de fosfato disódico es suficiente para unir fuertemente el contenido residual de humedad libre aún presente tras la congelación, secado y subsecuente cierre de las ampulas. En consecuencia la presión de vapor de agua en la ampula es reducida a un nivel en que el compuesto activo es protegido contra la degradación de sus grupos acetoxi.

Este proceso de preparación hace posible un producto con una vida media de almacenamiento hasta de 2 años.

b) Estabilidad.

Estabilidad de la solución preparada.- Los estudios de estabilidad muestran que las soluciones preparadas son sufi-

cientemente estables para uso en un día.

Estabilidad de la mezcla liofilizada en ampulas.- Pruebas cuantitativas, semicuantitativas y cualitativas así como de evaluación física indican una estabilidad de la preparación de hasta 2 años cuando se almacenó a temperatura ambiente en la oscuridad.

c) Métodos Analíticos.

El contenido de Org NC45 en la preparación liofilizada se determina de acuerdo a un procedimiento de cromatografía líquida específico y reproducible.

La evaluación física es realizada por inspección visual de la apariencia de la mezcla, características de disolución y sobre color y claridad de la solución reconstituida de acuerdo a requerimientos de la European Pharmacopoeia.

d) Compatibilidad con líquidos de infusión.

El vecuronio puede administrarse por infusión en cirugías prolongadas. Los estudios de compatibilidad con una concentración de 40-100 mg/litro en solución fisiológica, dextrosa al 5%, Ringer lactado y Ringer-glucosa mostraron soluciones físicas y químicamente estables por 24 horas a temperatura am-

biente y en luz de día.

#### 4. POTENCIA.

La potencia del vecuronio es igual o ligeramente mayor que la del pancuronio, esta proporción es de 1 a 1.74 (1, 7).

No existe diferencia clínica significativa entre ED90 y ED95 (dosis de relajante neuromuscular que deprime la contracción aislada en 90 o 95%).

La ED90 o ED95 varía dependiendo de varios factores, - incluyendo el anestésico y el método de estimulación nerviosa-periférica utilizado (ej.: contracción aislada, tren de cuatro). Así las ED90s varían en un rango de 0.023 a 0.044 mg/kg para - vecuronio (1, 29).

Para vecuronio el método de dosis-respuesta acumulativo produjo valores mayores de ED90 que los del método de bolo único. Esto es debido a que gran parte del efecto de la dosis - inicial ha disipado antes que la última dosis se ministre.

#### INICIO Y DURACION DE ACCION.

El tiempo de inicio de acción (tiempo desde la adminis-

tracción del relajante a su máximo efecto) y duración de acción (tiempo desde la administración del relajante muscular a una recuperación de la contracción aislada de control) son similares para vecuronio y atracurio. Las dosis que deprimen la contracción aislada menos del 100% tienen tiempo de inicio que varían de 4 a 8 minutos. Las dosis que deprimen dicha contracción en un 100% tienen tiempos de inicio menores. Ej.: 4 veces la ED95 de vecuronio tiene un tiempo de inicio de 1.3 minutos; 90 mcg/kg en  $3.9 \pm 0.3$  minutos (13).

Para dosis que deprimen la contracción aislada menos del 100% la duración de acción es de aproximadamente 15-30 minutos (25). Cuando se utilizó 3 veces la ED95 de vecuronio, la duración de acción fue de 53 a 60 minutos. El tiempo de recuperación (tiempo desde el 25 al 75% de recuperación de la contracción aislada de control) es menor (30-50%) que para el pancuronio (7) (9). Estos tiempos están en un rango de 9 a 12 minutos.

En un estudio en que se administraron dosis repetidas de vecuronio y pancuronio, la cantidad media de dichas sustancias que se necesitaba cada hora para mantener un bloqueo de por lo menos un 75% corresponde a una dosis de mantenimiento de pancuronio (0.025 mg/kg) y cuatro dosis de mantenimiento de vecuronio (0.1 mg/kg) (9).

Las concentraciones plasmáticas de vecuronio que causan una depresión de la contracción aislada de un 50% en adultos-anestesiados con halotano y óxido nítrico son de 94 ng/ml. El mantenimiento de la relajación puede alcanzarse con dosis de aproximadamente 1.28 mcg/kg/minuto (13).

#### DOSIS PARA INTUBACION TRAQUEAL.

La dosis para intubación traqueal se encuentra entre 70 y 140 mcg/kg (1)(23). Su inicio de acción es demasiado lento para una intubación rápida (4).

El tiempo de intubación que permite el vecuronio es de 96 segundos; mayor que el de la succinilcolina que es el medicamento actualmente más utilizado para la intubación traqueal. Sin embargo, la diferencia es poca. La ventaja de su utilización es: evitar las contracciones musculares, menor posibilidad de vómito y broncoaspiración y evitar salida de potasio intracelular.

#### INTUBACION TRAQUEAL RAPIDA CON VECURONIO: EL PRINCIPIO DE PREPARACION.

Con dosis moderadas de relajantes no despolarizantes, las condiciones adecuadas para intubación no se alcanzan en menos de 2-3 minutos. Una intubación rápida puede efectuarse -

por administración de un relajante muscular no despolarizante en dosis divididas. La primera, dosis "primaria", administrada a pacientes despiertos debería ser suficiente para causar una inhibición moderada de la transmisión neuromuscular, indicando más del 75% de ocupación de los receptores. El margen de seguridad de la transmisión permite dicha ocupación de receptores colinérgicos pero es suficientemente pequeña que no causa síntomas desagradables. Además se ha observado que la dosis de relajante muscular no despolarizante que disminuye la fuerza de prensión manual, indica más del 70% de ocupación de receptores sin causar síntomas desagradables en voluntarios conscientes. La segunda dosis, dosis de intubación administrada tras la inducción de la anestesia incrementaría rápidamente la ocupación de receptores al 90%, ocupación necesaria para un bloqueo profundo.

Posteriormente se estableció con vecuronio que la dosis primaria debería ser 15-20% y la dosis de intubación 50-60% de la dosis común (100 mcg/kg) usada para facilitar la intubación y que el intervalo de tiempo entre las dos dosis debería ser de 6 a 8 minutos. Usando una dosis primaria de 15 mcg/kg y una dosis de intubación de 50 mcg/kg, se desarrollaron excelentes condiciones para intubación traqueal en 19 pacientes en  $65 \pm 13$  segundos.

El principio de preparación para la facilitación de una intubación traqueal rápida es aplicable a otros relajantes no-despolarizantes (34).

Las ventajas de esta técnica son: disminución de la duración de acción de la dosis inicial en el caso del vecuronio de 35 a 25 minutos; disminución de la frecuencia y severidad de los efectos colaterales relacionados a la dosis, y la respuesta a la dosis primaria revelaría cualquier sensibilidad a los relajantes no despolarizantes (31) (32).

La dosis primaria sin efectos indeseables sobre pacientes medicados, despiertos, podría administrarse 3 a 4 minutos antes y la dosis de intubación 2 a 3 minutos tras la inducción de la anestesia. Con esta técnica pueden obtenerse condiciones comparables de intubación en el mismo tiempo con vecuronio como con cloruro de succinilcolina, aunque la duración clínica es mucho mayor con vecuronio.

En un estudio realizado por Lennon y colaboradores (33), se proponen incrementos en las dosis de atracurio y vecuronio para reducir el tiempo para el inicio del bloqueo neuromuscular, pero con dosis considerablemente mayores del rango de la ED95.



Con ambos relajantes se produjeron condiciones adecuadas (excelentes a satisfactorias) para intubación traqueal - en 60 segundos después de la administración de 1.5 mg/kg de atracurio o 0,25 mcg/kg de vecuronio. En el caso del vecuronio el bloqueo es de duración limitada relativa (110 minutos) y - con menos efectos colaterales. Así, el vecuronio puede preferirse para situaciones en las que la succinilcolina está contraindicada y en las que se requiera una intubación rápida.

#### 5. EFECTOS ACUMULATIVOS.

Clinicamente una carencia de efectos acumulativos, significa generalmente que la duración de acción de una dosis dada de relajante muscular no aumenta con dosis repetidas (1).

El vecuronio carece de efectos acumulativos o son leves (7) (13) (23) (25). Esto se explica sobre una base cinética: - después de una dosis única de vecuronio la concentración plasmática cae rápidamente debido a redistribución del compartimento central al periférico. Con dosis subsecuentes, el relajante muscular en el compartimento periférico limita su fase de distribución, y el descenso en su concentración plasmática - resulta de eliminación o metabolismo.

## 8. FARMACOCINETICA.

El vecuronio no depende excesivamente del riñón para su eliminación. Solamente 10 a 25% de una dosis inyectada de vecuronio se excreta en la orina, la vía predominante de eliminación probablemente sea la biliar (6). El vecuronio se metaboliza en sus 3-hidroxi, 17-hidroxi, y 3,17-hidroxi metabolitos detectados por cromatografía de capa delgada. Sin embargo, la extensión precisa en que el vecuronio es metabolizado no ha sido determinada. Aparentemente gran parte de la droga excretada en orina y biliar está inalterada.

Se supone que los grupos 3 acetato en las moléculas de vecuronio en las que el 2-Nitrógeno es terciario serán más fácilmente deacetilados independientemente de la colinesterasa a 3-ol (Org 7268) en un pH fisiológico de 7.4. En estudios sobre estabilidad comparativa entre el Org NC45 monocuaternario y su metabolito mayor el 17-monoacetato Org 7268, se observó importante conversión por deacetilación tras 0.5 horas a Org 7268 y el diol Org 7402 respectivamente. Esto es importante porque el diol (Org 7402) que se cree es el metabolito terminal, es 60 veces menos potente que el vecuronio. Esto sugiere que el vecuronio es sujeto a conversión química hacia metabolitos relativamente inactivos en una proporción que promueve una recuperación rápida del bloqueo neuromuscular. Esto no exclu-

ye la posibilidad de degradación metabólica. Por lo que se concluye que son mínimos los problemas con relación a efectos acumulativos y bloqueo neuromuscular prolongado.

Por otro lado, sus metabolitos tienen escasos o nulos efectos cardiovasculares y neuromusculares. En el hombre el vecuronio tiene una depuración más rápida ( $5.2 \pm 0.7$  ml/kg/minuto, media  $\pm$  SD) y vida media de eliminación menor que el pancuronio (6) (35).

La recuperación del 10% de la actividad neuromuscular fue vista a  $35.1 \pm 4.0$  minutos (media SD) y 50% a  $45.5 \pm 5.3$  minutos y las correspondientes concentraciones plasmáticas (ED90 y ED50) fueron 0.173 y 0.111 mcg/ml (35).

El vecuronio y sus metabolitos 3-OH fueron excretados en las siguientes proporciones según un estudio de Sohn y colaboradores (35).

	% De la dosis administrada			
	<u>1 hr.</u>	<u>2 hrs.</u>	<u>4 hrs.</u>	<u>24 hrs.</u>
Vecuronio	2.1	10.6	14.1	18.4
	$\pm$ 1.7	$\pm$ 3.8	$\pm$ 6.8	$\pm$ 4.6
3-OH	0.1	0.3	1.8	4.8
	$\pm$ 0.1	$\pm$ 0.3	$\pm$ 1.2	$\pm$ 2.2

Su gran depuración ocurre a pesar de una baja proporción urinaria y es debido a un gran volumen de distribución (Tercer compartimento en tejidos de órganos como hígado y a una gran excreción biliar. Esta última corresponde a un 27 a 45% de la dosis administrada en 18 horas, siendo excretada una mayor porción en 4 a 6 horas (35).

## 7. FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE SU FARMACOCINETICA O FARMACODINAMIA.

### a) ANESTESIA.

Los anestésicos potencializan un bloqueo neuromuscular no despolarizante en el siguiente orden: Oxido nitroso-narcóticos < halotano < isofluorano y enflurano. La potencia del vecuronio parece influenciada menos por la selección y concentración del anestésico en relación al pancuronio y d-Tubocurarina. El aumento de un bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio, por enflurano e isofluorano es solamente mayor 20-30% que el producido por halotano o anestesia por narcóticos y óxido nítrico.

Al aumentar la concentración de una CAM de 1.2 a 2.2, -desciende la ED50 del vecuronio 51%, 33% y 18% durante la anestesia con enflurano, isofluorano y halotano respectivamente.-

Así el enflorano es el anestésico volátil que más potencia un bloqueo neuromuscular por vecuronio (5).

El vecuronio provee condiciones aplicables para intubación traqueal y mantenimiento de relajación durante neuroleptoanestesia.

b) EDAD.

Lactantes y Niños.

La potencia del vecuronio es similar en pacientes pediátricos y adultos. Durante la anestesia con óxido nitroso - halotano la ED50 de vecuronio fue 16,5 mcg/kg en lactantes (menores de un año), 19 mcg/kg para niños de 1-8 años y 15 mcg/kg para adultos.

Otros autores han encontrado valores de ED50 de 33 - mcg/kg y 23 mcg/kg para niños de 2-9 años y adolescentes (10 - 17 años) respectivamente.

Otro estudio (7) reporta 75 mcg/kg como (ED50) dosis efectiva para una intubación atraumática requiriendo 1.1 minutos+30 segundos para obtener apnea.

Su uso para cirugía ocular por Vilardi y colaboradores (47) en dosis de 0.1-0.15 mcg/kg mostró que son mayores los tiempos de inicio, duración de acción y tiempo de recuperación que en adultos.

La duración de un bloqueo neuromuscular por vecuronio (70 mcg/kg) parece ser mayor en lactantes ( $73 \pm 27$  minutos) que en niños mayores ( $35 \pm 6$  minutos) o en adultos ( $53 \pm 7$  minutos).

Con un gran volumen de distribución en niños, mayor en lactantes que en preescolares, gran parte del vecuronio estaría en el compartimento periférico, inaccesible a los órganos de depuración. También los cambios relacionados con la edad en la depuración biliar pueden contribuir a una duración de acción mayor del vecuronio.

La concentración plasmática que resulta en una depresión 50% de la tensión de la contracción de control es menor en lactantes (46).

En conclusión el vecuronio puede ser utilizado con seguridad en preescolares y adolescentes anestesiados con halotano sin observarse alteración en la función hepática y renal evaluada por exámenes de laboratorio.

## Ancianos.

Se requiere menos vecuronio para una estabilidad en la relajación, y la recuperación de bloqueo ha sido más prolongada en pacientes ancianos (mayores de 60 años) que en jóvenes - (36).

En otro estudio (37) de farmacocinética y farmacodinamia en ancianos (mayores de 70 años), la concentración plasmática de vecuronio requerida para deprimir la contracción aislada 50% no cambió con la edad. Inversamente, la depuración plasmática y el volumen de distribución descendió, probablemente por un líquido extracelular y masa muscular disminuidos. El descenso en la depuración plasmática es compatible con el descenso del flujo sanguíneo hepático y renal en el anciano.

La vida media de eliminación no cambió, lo que sugiere que el bloqueo no se prolongaría en el adulto.

### c) SUCCINILCOLINA.

La administración previa de succinilcolina probablemente potencia el bloqueo neuromuscular de vecuronio.

d'Hollander y colaboradores observaron que la succinil

colina aumentó tanto la magnitud como la duración de un bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio. Este aumento ocurriría si el vecuronio se administra dentro de los 30 minutos posteriores a la administración de la succinilcolina.

#### Combinación con otros relajantes.

En estudios de dosis-respuesta con pancuronio, vecuronio y su combinación, se ha observado que las curvas de dosis-respuesta para estas tres modalidades de uso no difieren entre sí y no se demostró potenciación con su combinación (10).

#### Precurarización.

Como con otros relajantes no despolarizantes, siempre debemos tener en cuenta la posibilidad de hipersensibilidad al vecuronio utilizado en esta forma y monitorizar estrechamente la ventilación, asimismo tener en cuenta el peso y condición del paciente cuando se calcule la dosis del relajante (11). Otra observación comparativa del vecuronio con otros relajantes no despolarizantes, concluye que a dosis de 10 mcg/kg 4 minutos previos a la succinilcolina previno las fasciculaciones, no se observó elevación en el potasio sérico, aunque disminuyó la duración del bloqueo de succinilcolina, no se observó gran incidencia de mialgias postoperatorias.



#### d) EQUILIBRIO ACIDO-BASE.

En humanos se ha encontrado que la duración de los cambios en la  $PCO_2$  fue importante en su influencia sobre vecuronio (38).

Durante una  $PCO_2$  de 25, 41, o 56 mm de Hg, ni la magnitud ni el tiempo de recuperación de un bloqueo inducido por vecuronio cambió. Sin embargo, cuando se administró el vecuronio en una infusión constante y se cambió la  $PCO_2$ , la acidosis respiratoria aumentó y la alcalosis respiratoria disminuyó la contracción aislada. Así, puede resultar un intenso y prolongado bloqueo si ocurre una acidosis respiratoria durante una relajación muscular con vecuronio. Ya que los metabolitos del vecuronio tienen escasas propiedades neuromusculares, los cambios ácido-base pueden cambiar no solo la proporción de hidrólisis de vecuronio sino también su potencia y duración de acción. Ya que el vecuronio tiene una duración de acción intermedia, su potenciación por hipercarbia puede no ser de importancia clínica. Pero cuando son administradas grandes dosis de vecuronio produciendo un efecto prolongado, la hipercarbia induce potenciación del efecto del vecuronio y aumenta el riesgo de bloqueo residual.

#### e) INTERACCION CON OTROS FARMACOS.

### Acilaminopenicilinas.

Se ha observado una duración de acción prolongada después de una dosis establecida de vecuronio en humanos. Asimismo se observa una depresión importante de la respuesta electromiográfica que clínicamente habla de interacción importante. Por lo que se debe ser cauto si se administran acilaminopenicilinas en el período postoperatorio inmediato (44).

### Bloqueadores de canales de calcio.

En un estudio en animales (45) tanto con la nisoldipina como con la nifedipina administrados por vía oral, se observó depresión de la tensión de control y se potencializó la duración de la relajación muscular inducida por vecuronio.

### Metronidazol.

En experimentos en animales (16) se observó una interacción específica, aparentemente potenciante, entre el vecuronio y el metronidazol, la cual se observó una hora después de su administración, lo que puede indicar que su efecto se ejerce por un metabolito más que por el medicamento en sí.

El mismo experimento mostró que los anestésicos de ad--

ministración intravenosa redujeron la dosis de vecuronio para el bloqueo neuromuscular.

## 8. EFECTOS CARDIOVASCULARES.

El vecuronio tiene escasos o nulos efectos cardiovasculares (4)(7)(25). Sus metabolitos esencialmente están libres de efectos cardiovasculares.

El vecuronio no libera histamina o lo hace en escasa proporción (14).

Basta (40) en su estudio observó que mientras la d-Tubocurarina, metocurine y atracurio causan incremento en los niveles de histamina al 200% del control o más a 1, 2 y 3 veces la ED95 para bloqueo neuromuscular respectivamente, el vecuronio no alteró las concentraciones de histamina en suero a 1.7 o 3.5 veces la ED95. De acuerdo con estas observaciones, el vecuronio no causó cambios cardiovasculares importantes mientras la d-Tubocurarina, metocurine y atracurio causaron aproximadamente un 20% de descenso en la presión arterial media a 1, 2 y 3 veces la ED95. El vecuronio no altera los niveles de histamina en suero, a una dosificación superior a 3.5 veces la ED95 (0.2 mg/kg), una dosis que debe considerarse la extrema superior del rango de dosis clínica.

Algunos investigadores concluyen que su carencia de actividad vagolítica puede dar una bradicardia inducida por la droga que refleja que ocurre más fácilmente durante anestesia y cirugía.

En pacientes sin enfermedad cardiovascular que son anestesiados con halotano o enflurano, el pancuronio generalmente produce taquicardia, mientras que el Org NC45 produce mínimos cambios de signos cardiovasculares, ya que está libre de actividad neural autonómica y puede ser más seguro que el pancuronio cuando un incremento en la frecuencia cardíaca está contraindicado (42).

Con 12 veces ED90 no se observaron cambios en frecuencia cardíaca y presión sanguínea; el gasto cardíaco disminuyó 9% y la resistencia vascular descendió 12% (26).

En experimentos animales (43), el vecuronio afecta el sistema atrial solamente a muy altas concentraciones y no afecta la liberación de mediador de las terminales de nervio vago. Lo que confirma el que la presencia o ausencia de acción vagolítica va mano a mano con taquicardia o su ausencia clínicamente.

## 9. EFECTOS SOBRE LA PRESION OCULAR.

Sia y Villardi han realizado estudios que concluyen que el vecuronio es capaz de disminuir en forma significativa la presión ocular en pacientes adultos anestesiados para efectuarles una cirugía ocular en cuyo padecimiento no modifica la presión intraocular. También concluyen que esta presión se incrementa significativamente durante la intubación de tráquea a pesar del vecuronio.

En nuestro medio, en un estudio comparativo del pancuronio y vecuronio en su influencia sobre la presión ocular, se encontró que ambos relajantes musculares no influyen significativamente sobre la presión ocular (24).

Cuando el vecuronio se utiliza posterior a la caída en la presión ocular inducida por el tiopental, invierte en forma parcial esta caída.

El mecanismo de este cambio no se conoce aunque una posibilidad es que el vecuronio pueda alterar el tono del músculo liso dentro del ojo por interferencia con la captación extraneural de noradrenalina (Salt y colaboradores 1980).

## 10. ANTAGONISMO.

No han habido reportes de dificultad para antagonizar - un bloqueo neuromuscular por vecuronio con drogas anticolinesterasa.

Se encontró que se requirió menos neostigmina para antagonizar un bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio, que uno por pancuronio (6)(13)(23); el antagonismo se alcanzó más rápido.

Sin embargo, esta conclusión se basó en datos obtenidos de la administración de bolos de neostigmina. Otros autores (1) han encontrado que vecuronio y pancuronio son antagonizados con la misma efectividad (independientemente de su farmacocinética) por la neostigmina. Por otro lado se ha visto que - el edrofonio en dosis de 0.5-1.0 mg/kg IV restaura rápidamente (1-2 minutos) una contracción deprimida hasta un 80% de la tensión de control, pero 6-8 minutos adicionales se requirieron - para una completa restauración de la actividad muscular, esto analizado por la respuesta al tren de cuatro.

Se ha observado su efecto en combinación con atropina, - sobre la frecuencia cardíaca y ritmo: bradicardia y bloqueo - A-V y Wandering Pacemaker. Probablemente debido a un más rápido inicio de acción del edrofonio comparado con atropina (30).

En experimentos en animales se observó que la neostigmina, piridostigmina y 4-aminopiridina antagonizan en forma efectiva un bloqueo neuromuscular de Org NC45. La neostigmina y piridostigmina interactúan con la 4-aminopiridina en forma sinérgica, pero se requieren pruebas clínicas para valorar si esta combinación tiene alguna ventaja sobre el uso de las drogas solas (22).

#### 11. SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES.

El hecho de no tener efecto sobre el aparato cardiovascular significa una gran ventaja, sobre todo para aquellos pacientes con compromiso en este sistema.

##### CIRUGIA CARDIACA Y BYPASS CARDIOPULMONAR.

El vecuronio puede ser un relajante muscular apropiado para cirugía cardíaca (26). Grandes dosis de vecuronio pueden administrarse sin efectos cardiovasculares (Ej.: 0.28 mg/kg).

Esta carencia de efectos cardiovasculares pueden ser una desventaja cuando se administran grandes dosis de fentanyl, especialmente en anestesia para cirugía cardíaca, la frecuencia a menudo desciende (19).

Igualmente se observa un descenso ligero en el índice - cardíaco y producto frecuencia cardíaca-presión arterial. Muchos pacientes con reserva vascular coronaria limitada pueden beneficiarse con el efecto cronotrópico negativo del vecuronio (19).

El abrupto descenso de las presiones de llenado y el aumento en la capacitancia venosa que se observa en estos casos - puede estar en relación con la eliminación de la rigidez muscular característica de la anestesia con grandes dosis de fentanyl.

El bypass cardiopulmonar hipotérmico se asocia con un - incremento marcado en la duración de la relajación muscular - producida por vecuronio (19).

#### EN REMOCION DE FEOCROMOCITOMA.

Se han reportado pequeños incrementos en las concentraciones de catecolaminas en plasma con el uso de vecuronio en - cirugía de feocromocitoma, pero sin producir cambios en las variables cardiovasculares medidas. Lo anterior, junto con la - ventaja de tener escasos efectos cardiovasculares indican que - puede ser el relajante muscular apropiado para utilizarse en - pacientes con feocromocitoma (28).



## VECURONIO PARA RELAJACION EN PACIENTES CON MIASTENIA - GRAVIS.

En comparación con individuos sanos, aquellos pacientes con miastenia gravis requirieron un promedio de reducción en la dosis de 61% y 57% para una depresión de la tensión aislada en 50% y 90% respectivamente. El tiempo de recuperación muestra una variación individual marcada y fue tres veces mayor en pacientes miasténicos que en pacientes normales según un estudio de Buzello y colaboradores (41), que concluyen que el vecuronio puede usarse con seguridad en pacientes con miastenia - gravis.

Su dosificación debería titularse con ayuda de un estimulador de nervios periféricos. La duración del bloqueo puede, no obstante, prolongarse. El monitoreo de la tensión aislada es más sensible en el reflejo de un bloqueo neuromuscular que el E.M.G. (Preparación de electromiograma evocado).

## CIRUGIA PROLONGADA.

El vecuronio constituye un verdadero relajante muscular no despolarizante de acción intermedia. Su falta de acumulación propicia el mantenimiento de un bloqueo neuromuscular - profundo hasta casi el fin de la cirugía, sin el riesgo de cau

sar un periodo de recuperación demasiado prolongado (9).

Al compararse la infusión continua de vecuronio (0.075-mg/kg/hora), su administración intermitente, (0.015 mg/kg cuando la tensión de contracción recuperó 25% del control) previa-dosis de carga de 75 mcg/kg, se observó que la infusión continua de vecuronio produjo un bloqueo neuromuscular constante - con un nivel promedio del 87% de depresión de la contracción.- Observándose una prolongación del periodo entre la recupera- - ción del 25% al 75% (26 minutos contra 12 minutos en el caso - de la administración intermitente) (15).

Noelidge y colaboradores (15) sugieren una dosis equivalente a 1,5 veces la ED90 (0.07 mg/kg), seguida por una infusión de la misma dosis cada hora; esta infusión deberfa ini- - ciarse dentro de los 10 minutos posteriores a la administra- - ción de la dosis de carga.

#### OBSTETRICIA.

En un estudio realizado por Baraka (20) se administró - vecuronio, 0.05 mg/kg, a pacientes bajo cesárea después de la recuperación de una dosis inicial de succinilcolina. La duración del bloqueo en promedio fue de 19 minutos. Además la calificación de Apgar no difirió en los recién nacidos antes de-

la administración de vecuronio (n=9) y aquellos que nacieron - tras su administración (n=19).

Se ha confirmado que el vecuronio tiene dificultad para cruzar la barrera placentaria, como se demuestra por las bajas concentraciones de vecuronio (8,5-26,4 ng/ml) encontradas en - la sangre de la vena umbilical. Además se observó una aparente carencia de efectos clínicos neuromusculares sobre el recién nacido (8). Ya que las concentraciones observadas en recién nacidos son escasas, no resultarán en una depresión neuro muscular importante.

Además de ser una droga altamente ionizada se ha visto que la depuración plasmática de vecuronio es más rápida en pacientes embarazadas debido, probablemente, a cambios cardiovasculares y en líquidos corporales durante el embarazo. Primero, durante la cesárea las pérdidas agudas de sangre (un litro - aproximadamente) y el subsecuente reemplazo de volumen, resulta en una dilución de la droga en el cuerpo. Parte del relaxante que se encuentra a nivel placentario y del recién nacido, no se metaboliza por los mecanismos comunes, pues es retirado de la madre al nacimiento.

Durante el embarazo, los altos niveles de progesterona - pueden estimular la función del sistema oxidativo de los micro

somas hepáticos y por lo tanto se incrementa su biotransformación (8). No se ha observado efecto del vecuronio sobre la actividad de la colinesterasa plasmática (20).

#### ENFERMEDAD RENAL.

Ya que no depende del riñón para su eliminación, la duración del bloqueo neuromuscular por vecuronio no estaría prolongada en pacientes con enfermedad renal (6). Esto ha sido confirmado con grandes dosis de vecuronio (0,28 mg/kg). Asimismo se ha confirmado lo anterior a través de su administración en niños con insuficiencia renal crónica, sometidos a cirugía y se observó que los efectos secundarios son mínimos (4).

No se han encontrado diferencias importantes en los parámetros farmacocinéticos para el vecuronio estimados para pacientes con función renal normal en comparación con aquellos con enfermedad renal (6).

#### ENFERMEDAD HEPATICA.

Ya que el vecuronio es eliminado en forma importante en la bilis, se puede predecir que una enfermedad hepática prolonga el bloqueo neuromuscular. En datos de un estudio no pu

blicado (Lebrault, Berger, d'Hollander): después de la administración de una dosis de 0.2 mg/kg de vecuronio a pacientes con cirrosis, la vida media de eliminación aumentó de 58 a 84 minutos y la depuración plasmática descendió 50%. También aumentó la duración del bloqueo neuromuscular de 62 a 130 minutos.- Sin embargo, su unión a proteínas no se alteró.

## 12. COMPARACION CLINICA DE VECURONIO, ATRACURIO Y PANCURONIO.

El vecuronio y el atracurio son dos agentes bloqueadores neuromusculares con una duración de acción intermedia. La recuperación es relativamente rápida y los efectos cardiovasculares son escasos o ausentes. Se han determinado las potencias de vecuronio, atracurio y pancuronio, con una técnica acumulativa. Con estos resultados se compararon los tiempos de inicio y duración de acción. Una vez estimada la ED95 para los tres relajantes, se probó con bolos únicos, y los requerimientos de dosificación subsecuente para bloqueo de 90% y 50% durante una infusión continua I.V.

### Relaciones Dosis-Respuesta.

Las medias de la respuesta de las tres drogas se presenta en la Fig. 2. Las líneas de regresión en log-investigadas -

se hicieron para mostrar la relación acumulativa dosis respuesta para cada droga. Los valores calculados de dosis-respuesta se presentan en la Tabla 1. Para dosis de bloqueo de 95% las potencias relativas de atracurio, vecuronio y pancuronio fueron 1:5:4.3. La inclinación de las líneas de regresión no se desvió en forma importante de paralelismo. Con pancuronio se han visto valores mayores en presión arterial y frecuencia cardíaca que con atracurio y vecuronio.

#### Tiempos de inicio y duración de acción.

Por extrapolación de las curvas dosis-respuesta se determinaron las dosis equipotentes a saber: pancuronio 75 mcg/kg atracurio 330 mcg/kg, y vecuronio 66 mcg/kg.

En la Tabla II se observa que no hay diferencia entre los tiempos de inicio de los tres relajantes. El pancuronio tiene una duración de acción aproximadamente 2 veces mayor que vecuronio y atracurio. El tiempo de recuperación (intervalo de recuperación del 10% al 25%) es 2 y 2.5 veces más rápido para atracurio y vecuronio que para pancuronio.

#### Administración en bolos e infusión.

En el régimen de administración en bolo el grado de blo

queo no difiere en forma importante entre los tres relajantes - en relación a su respuesta acumulativa.

Los requerimientos relativos de vecuronio y atracurio - durante una infusión continua I.V. fue casi 1:4 para una depresión de contracción de 90% y 50%.

El tiempo de recuperación 25-75% es menor para vecuronio que para atracurio.

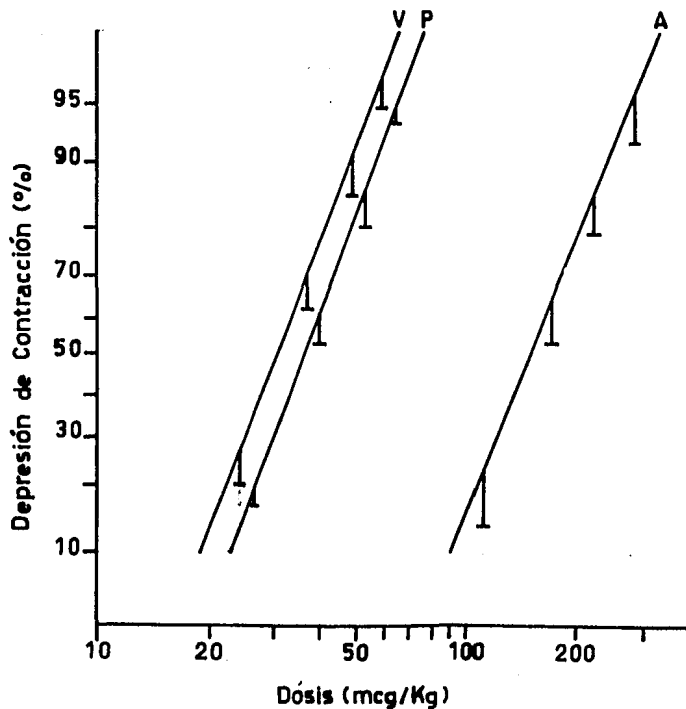


Fig. 2: Media de curvas acumulativas dosis-respuesta para vecuronio (V), pancuronio (P) y atracurio (A). Depresión de la contracción  $\pm$  SEM tras cada incremento en la dosis es indicado.



Tabla I: Media calculada de valores dosis-respuesta y sus límites de confiabilidad 95%.

Relajante	ED50 (mcg/kg)	ED95 (mcg/kg)	Desviación de la curva. (Log-investigado)
Atracurio	147.7 (116.7-186.9)	279.3 (235.5-331.1)	5.95 (5.02-6.87)
Vecuronio	30.3 (25.6-35.8)	56.2 (48.4-65.2)	6.12 (5.19-7.05)
Pancuronio	35.7 (31.9-39.8)	64.4 (57.7-71.8)	6.41 (5.78-7.05)

Tabla II: Tiempo de inicio, duración de acción a recuperación del 25% de la tensión de control e intervalo desde 10% a 25% de recuperación (media ESM) = P 0,01 comparado con atracurio; P= 0.001 comparado con atracurio y vecuronio.

Relajante	Latencia (Seg)	Tiempo de inicio a un bloqueo de 95% - (Seg).	Duración de acción. (min)	Tiempo de recuperación. 10-25% (min).
Atracurio	47±2.1	161±10.3(n=9)	27.6±1.4	4.8±0.3
Vecuronio	51±2.3	168±9.2	21.9±1.4	3.8±0.4
Pancuronio	45±1.7	215±24.0	45.1±4.2	9.6±1.0

### 13. RESUMEN.

Su corta duración de acción, su carencia de efectos cardiovasculares importantes, y de dependencia del riñón para su eliminación, son ventajas clínicas o una alternativa para el uso del vecuronio en relación con otros relajantes musculares-no despolarizantes.

El vecuronio por su corto periodo de inicio de acción puede utilizarse como relajante para la intubación traqueal.

Por su duración de acción y la ausencia de efectos acumulativos, puede usarse para procedimientos cortos, o para finalizar procedimientos de larga duración.

Por no producir taquicardia e hipertensión es útil en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

Es más fácilmente antagonizado por drogas anticolinérgicas, lo que se logra con menos dosis, que en el caso del pancuronio.

En pacientes mayores de 60 años se requiere menos vecuronio para una estabilidad en la relajación y su recuperación ha sido más prolongada que en jóvenes.

No influye en forma importante sobre la presión ocular.

Puede usarse con seguridad en preescolares y adolescentes sin observar alteración en la función hepática y renal.

En obstetricia puede usarse con seguridad, lo que se demuestra por las bajas concentraciones de vecuronio encontradas en vena umbilical, y la aparente carencia de efectos clínicos-neuromusculares sobre el recién nacido, y por índice de Apgar en recién nacidos tras su administración sin diferencia en relación con aquellos nacidos antes de la misma. Además no tiene efecto sobre la actividad de colinesterasa plasmática.

Ya que es eliminado en forma importante por la bilis, - una enfermedad hepática prolongaría el bloqueo neuromuscular.

La potencia del vecuronio es igual o ligeramente mayor que la del pancuronio. Esta proporción es de 1 a 1.74.

Su forma de biodegradación con metabolitos inactivos da oportunidad en casos de insuficiencia renal a su excreción por otras vías sin efecto acumulativo.

BROMURO DE VECURONIO  
APLICACION EN 12 CASOS

OBJETIVO.

Verificación de los conocimientos que en relación al Bromuro de Vecuronio se tengan, con su aplicación clínica.

MATERIAL Y METODOS.

Se estudiaron 12 pacientes ASA I y II del sexo femenino, sometidas a diferentes procedimientos quirúrgicos abdominales (Cuadro III), de peso comprendido entre 53 kg y 60 kg., con promedio aritmético de 58.816 kg y edades de 19 a 38 años con promedio aritmético de 28.58 años. Se monitorizó frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica y diastólica, y espirometrías que se realizaron al inicio y al final de cada caso con el espirómetro Wright.

Todas las pacientes fueron medicadas con diazepam en dosis de 0.3 mg por kg de peso I.M., sin exceder de 15 mg., y atropina a razón de 20 mcg/kg I.M., 30 minutos antes de iniciar la cirugía.

Se empleó una técnica anestésica general inhalatoria, -

CUADRO III  
Procedimientos Quirúrgicos

---

1. Recanalización tubaria
  2. Plastia inguinal derecha
  3. Histerectomía total abdominal
  4. Oclusión tubaria por laparoscopia
  5. Laparoscopia diagnóstica
  6. Salpingoclasia
  7. Salpingoclasia
  8. Apendicectomía
  9. Oclusión tubaria
  10. Laparatomía exploradora
  11. Colectomía
  12. Salpingoclasia y exéresis de quiste ovárico.
-

realizándose la inducción con tiopental en dosis de 5 a 7 mg - por kg vfa I.V.; el mantenimiento de la anestesia se efectuó - con halotano y oxígeno en concentración variable y con circui- to cerrado y semicerrado, bajo ventilación asistida y poste- riormente controlada.

Se efectuó valoración clínica del tiempo transcurrido - hasta la apnea, efectuándose laringoscopia e intubación endo- traqueal 2 minutos posteriores a la administración del bromuro de vecuronio en dosis de 100 mcg/kg calificando las condicio- nes de intubación por índice de Fahey.

Los signos vitales se registraron al ingresar el pacien- te al quirófano, postinducción, posterior a la administración- del bloqueador neuromuscular, inmediatamente después de la in- tubación y subsecuentemente cada 5 minutos.

Asimismo se realizó espirometría al ingreso al quirófa- no, previa a la extubación y en recuperación.

Se aplicó una nueva dosis de Bromuro de Vecuronio cada- 40 minutos o en caso de recuperación de ventilación espontánea.

Al final de la cirugía se esperó recuperación espontá- nea y en caso contrario o de ventilación insatisfactoria se -

efectuó reversión de efecto relajante con prostigmina previa - atropinización. Se administró 0.5 mg de atropina seguidos por 0.5 mg de prostigmina, valorando tiempo de recuperación posterior a la administración del antagonista, así como condiciones para extubación mediante espirometría. Los pacientes se extubaron hasta obtener un 80% de su volumen corriente calculado.

Se efectuó calificación de recuperación según valoración de Aldrete.

Se realizó análisis estadístico descriptivo (media, valor mínimo, valor máximo, desviación standar y error standar) de la frecuencia cardíaca, tensiones arteriales sistólica y diastólica y que incluyó todos los casos en los períodos basal, postinducción, postintubación, a los 2, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos.

#### RESULTADOS.

El tiempo transcurrido para obtener apnea se determinó en 45 segundos como promedio. La calificación de las condiciones de intubación de acuerdo al índice de Fahey se observa en el Cuadro IV y su explicación se anota en el Cuadro IVA.

En 4 pacientes se obtuvo buena relajación de cuerdas y o

## CUADRO IV

Calificación	No. de Casos
0	4
1	4
2	2
3	2

## CUADRO IVA

Calificación	Condiciones de Intubación traqueal.
0	Cuerdas vocales abducidas, - buena visualización y sin movimientos del paciente.
1	Cuerdas vocales abducidas, - buena movilización pero con movimientos diafragmáticos a la intubación.
2	Cuerdas vocales aducidas ligeramente, visualización pobre y tos a la intubación - traqueal.
3	Cuerdas vocales aducidas ligeramente, visualización difícil con movimientos gruesos de las extremidades y tos a la intubación traqueal.



cales (0) que representan el 33.3%, 4 casos con regular relajación (1) que representan el 33.3%, 2 pacientes con índice (2) que representan el 16.6% y 2 casos sin relajación (3) representando el 16.6%.

La repercusión cardiovascular se analizó mediante la tensión arterial sistólica y diastólica.

La frecuencia cardíaca durante los diferentes períodos del acto anestésico tuvo, en general, pocas variaciones con elevación de la misma posterior a la intubación como se observa en el Cuadro V y figura anexa.

El promedio de la tensión arterial sistólica y diastólica se observa en los cuadros correspondientes (VI y VII).

El tiempo de recuperación de ventilación espontánea, en los casos en que se determinó fue en promedio de 35.5 minutos, y en dosis subsiguientes fue de 44 minutos. Sólo en 2 casos fue necesaria una dosis subsiguiente por la duración de la cirugía (Cuadro VIII).

El tiempo requerido para la obtención de un volumen corriente aceptable (80% del calculado) posterior a última dosis de relajante fue en promedio de 66.6 minutos (Cuadro IX).

### CUADRO V

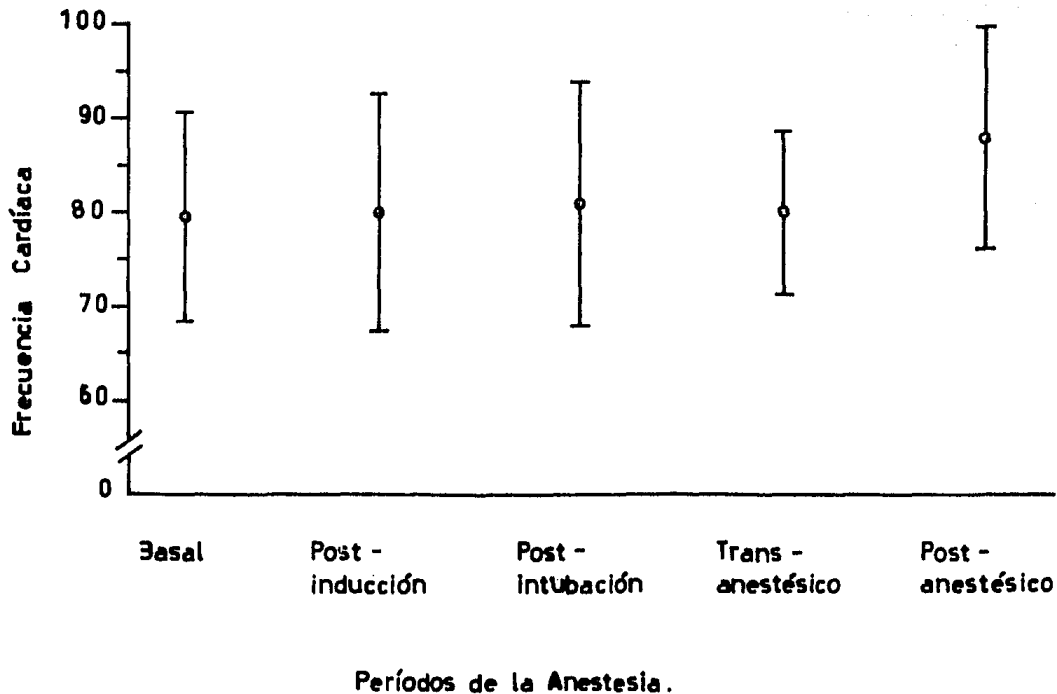
Evaluación estadística de la frecuencia cardíaca en los diferentes períodos de la anestesia con Bromuro de Vecuronio.

Períodos de la anestesia	Promedio aritmético	Desviación standar	Error standar
Basal	79,5	±11,20	± 10,03
Postinducción	80	±12,54	± 11,25
Postintubación	81,08	±13,02	± 11,69
Transanestésico	80,01	± 8,62	± 7,74
Postanestésico inmediato	87,91	±11,66	±10,47

n=12

t de student

Figura del Cuadro V



CUADRO VI

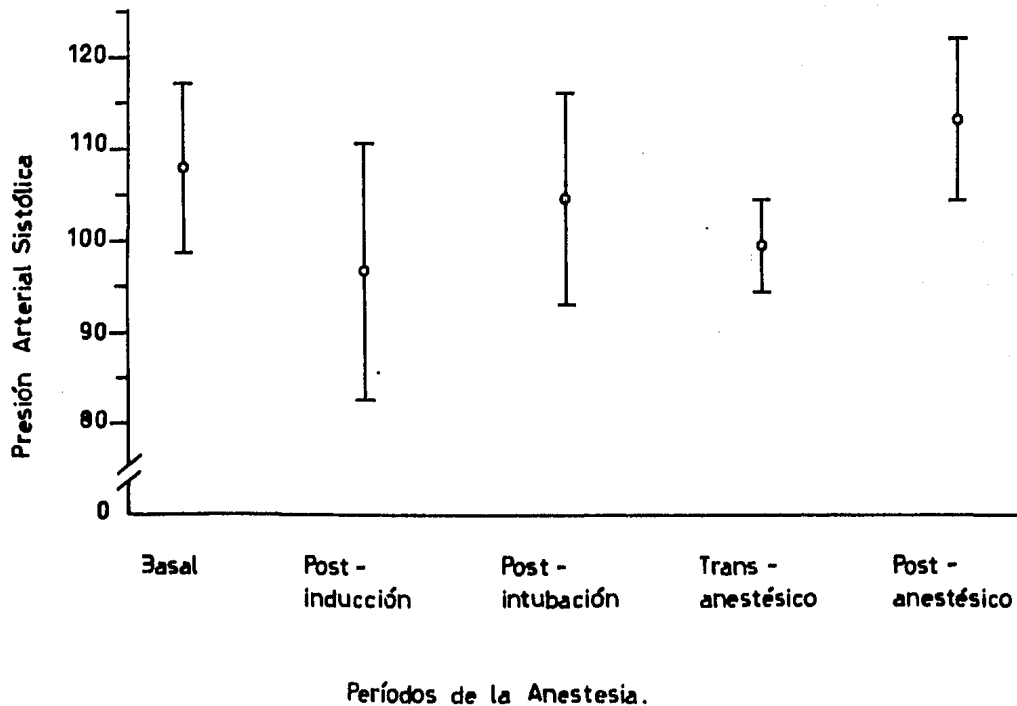
Evaluación estadística de presión arterial sistólica en los diferentes períodos de la anestesia con Bromuro de Vecuronio.

Períodos de la anestesia	Promedio aritmético	Desviación standar	Error standar
Basal	107.91	± 9.40	± 8.44
Postinducción	96.66	± 13.93	± 12.50
Postintubación	104.58	± 11.60	± 10.41
Transanestésico	99.53	± 5.01	± 4.50
Postanestésico inmediato	113.33	± 8.87	± 7.96

n=12

t de student

Figura del Cuadro VI



CUADRO VII

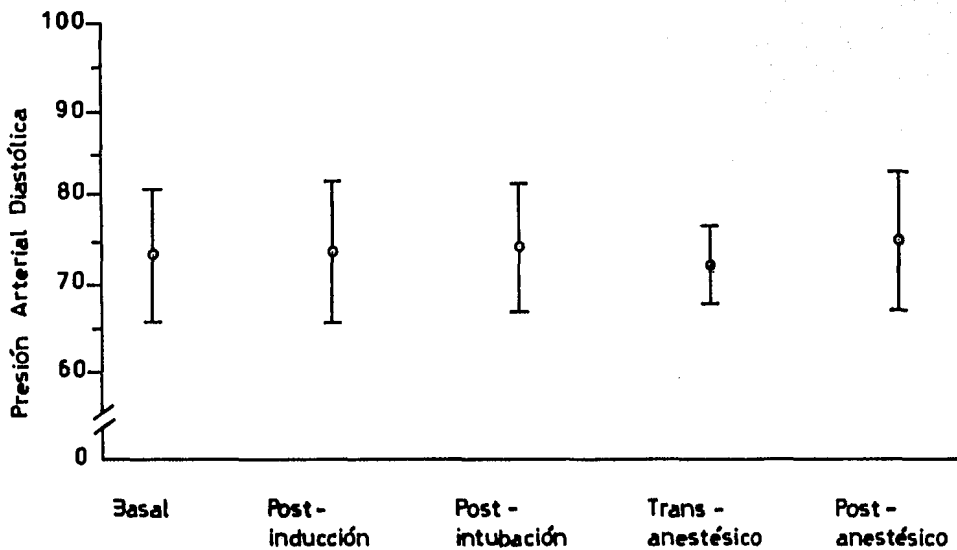
Evaluación estadística de presión arterial diastólica en los diferentes períodos de la anestesia con Bromuro de Vecuronio.

Períodos de la anestesia	Promedio aritmético	Desviación standar	Error standar
Basal	73.75	± 7.72	± 6.93
Postinducción	74.16	± 7.92	± 7.11
Postintubación	74.58	± 7.21	± 6.47
Transanestésico	72.76	± 4.39	± 3.94
Postanestésico inmediato	75	± 7.57	± 7.16

n= 12

t de student

Figura del Cuadro VII



Períodos de la Anestesia.

## CUADRO VIII

Tiempo de recuperación de ventilación espontánea

	Primera dosis	Dosis subsecuentes
Promedio	35.5 minutos	44 minutos

## CUADRO IX

Tiempo de obtención de volumen corriente aceptable para extubación (80% del calculado) posterior a dl t<sup>ma</sup> dosis de relajante.

Promedio aritmético	Desviación standar	Error standar
66.6 minutos	+ 16.28 minutos	+ 14.61 minutos



Fue necesario el antagonismo para el relajante muscular no despolarizante en 3 casos. En 2 casos se administró el antagonista en presencia de ventilación espontánea no satisfactoria y en un caso sin fuerza inspiratoria, obteniéndose un volumen corriente aceptable a los 10 minutos en los 2 primeros casos y a los 20 minutos en el último.

El estado físico postoperatorio según la calificación de Aldrete fue el siguiente:

Al término de la anestesia un promedio aritmético de 7.75; a los 15 minutos un promedio aritmético de 8.9; y 10 en promedio en los 15 minutos siguientes.

#### DISCUSION.

En la dosis administrada para intubación traqueal (100-mcg/kg) se obtuvieron condiciones adecuadas para la misma en un 66.6% de casos. En los casos restantes no fueron satisfactorias las condiciones de intubación. El tiempo de inicio de acción se ha determinado en el rango de 1.3 minutos a  $3.9 \pm 0.3$  minutos. A este respecto es conveniente recordar el hecho de que el efecto relajante es potenciado por los halogenados, además de que se ha descrito una técnica para la facilitación de una intubación traqueal rápida llamada principio de preparación (32,33,34).

En el presente trabajo el haber utilizado un inductor - de acción ultracorta, previo al relajante, favoreció en un momento la dificultad que se observó en algunos casos para la intubación, la cual se realizó a los 2 minutos después de la administración del relajante.

Se confirma que desde el punto de vista hemodinámico el vecuronio no tiene efectos sobre el aparato cardiovascular.

El tiempo de recuperación de ventilación espontánea, recordando la determinación del volumen corriente como un método clínico para medir los efectos de los agentes de bloqueo neuromuscular en pacientes anestesiados (52), se observó entre 35 y 45 minutos. Aquí cabe la consideración de que los anestésicos inhalados potencializan el grado de bloqueo y este puede ser un factor para determinar la falta de respuesta ventilatoria-observada en algunos de los casos estudiados, en los que se administró una dosis subsecuente del vecuronio a los 40 minutos de la dosis previa y sin observar esfuerzo respiratorio en forma clínica.

La duración de acción se determina de una manera precisa solamente mediante el uso de un estimulador de nervios periféricos para monitoreo de la función neuromuscular. Al respecto sabemos que 30 minutos después de la dosis existe una recu-

peración de función neuromuscular pero con un 90% de depresión del tren de cuatro, 40 minutos después el tren de cuatro se ha recuperado al 50% y 50 minutos después y sin necesidad de reversión se observa una recuperación del 90%. Así en el presente estudio se tomaron en cuenta las consideraciones anteriores para aplicación de las dosis subsecuentes a los 40 minutos - cuando no hubiera otro parámetro que indicara recuperación de la función neuromuscular.

El antagonismo del efecto del vecuronio con prostigmina previa atropinización se observó en 10 minutos pero esta reversión solo fue valorada indirectamente por medio de espirómetros, las cuales fueron satisfactorias en los casos estudiados en los que hubo recuperación espontánea. Consideramos esta respuesta de antagonista farmacológico como una prueba clínica para valoración del relajante.

El estado físico postoperatorio fue satisfactorio en todos los casos a los 5 minutos posteriores a la terminación del acto anestésico, y sin necesidad de antagonismo farmacológico en la mayoría de los casos.

## CONCLUSIONES.

El Bromuro de Vecuronio es un relajante muscular no des - polarizante, con un inicio de acción rápido que permite uso pa - ra intubación traqueal, de duración intermedia, con escasa o - nula acumulación y que tiene mínimos efectos cardiovasculares.

Su potencia de acción es similar a la del pancuronio.

Su corta duración de efecto permite una recuperación - espontánea sin antagonismo o reversión mediante el uso de neos - tigmina.

Se observa una recuperación excelente de acuerdo a los - índices de Aldrete. Constituye una alternativa para uso en - relación con otros relajantes no despolarizantes.

Después de concluida la presnete revisión, considero - que tomando en cuenta su forma de biodegradación hepatobiliar, con metabolitos inactivos, son necesarios más estudios encami - nados a la repercusión que pueda tener el empleo de este rela - jante en casos de enfermedad hepática.

## BIBLIOGRAFIA

1. Fahey R.M., Morris R.B., Miller R.D., Sohn Y.J., Gencarelli P. Clinical pharmacology of Org NC45 (Norcuron): A new non-depolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 1981; 55; 6-11.
2. Hassan H.A.; Savarese J.J., Lebowitz P.W., Ramsey F.M. - Twitch tetanus and train of four as indices of recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981; 54:294-297.
3. Miller R.D., Rupp S.M., Fisher D.M., Cronelly R., Fahey M.-R., Sohn Y.J. Clinical Pharmacology of vecuronium and Atracurium. *Anesthesiology* 1984; 61; 444-453.
4. Pineda M.D., Galindo E.L., Moreno C.R., Ayala S., Trejo L. Bromuro de vecuronio (Org NC45) en el paciente pediátrico - con insuficiencia renal crónica. *Rev. Méx. Anest.* 1986; 9:65-72.
5. Rupp S.M., Miller R.D., Gencarelli P.J. Vecuronium-induced-neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1984;60:102-105.

6. Fahey M.R., Morris R.B., Miller R.U., Nguyen T.L., Upton R.A. Pharmacokinetics of Org NC45 (Norcuron) in patients with and without renal failure. Br. J. Anaesth. 1981;53: 1049-1053.
7. Melman E., Rosales Y., Charles J.U., Pérez E., Tandazo W. Estudio comparativo del bromuro de pancuronio con el bromuro de vecuronio en pediatria. Rev. Mèx. Anest. 1984;7:211-217.
8. Dayley P.A., Fisher D.M., Shnider S.M., Baysinger C.L., Shinohara Y., Miller R.D., Abboud T.K., Kim K.C. Pharmacokinetics, placental transfer, and neonatal effects of vecuronium and pancuronium administered during Cesàrean section. Anesthesiology 1984;60:569-574.
9. Buzello W. and Noldge G. Repetitive administration of pancuronium and vecuronium (Org NC45, Norcuron) in patients undergoing long lasting operations. Br. J. Anaesth 1982;54: 1151-1157.
10. Ferres C.J., Mirakhor R.K., Pandit S.K., Clarke R.S.J. and Gibson F.M. Dose-response studies with pancuronium vecuronium, and their combination. Br. J. Clin. Pharmac. 1984;18: 947-950.

ESTA TESIS NO DEBE SER RE LA BIBLIOTECA 59

11. Engbaek J, Mogensen. Precurarization-a Hazard to the patient? Acta Anaesthesiol. Scand. 1984;28:61-62.
12. Erkola O., Salmenpera and Kuoppamaki R. Five non-depolarizing muscle relaxants in precurarization. Acta Anaesthesiol Scand. 1983;27:427:432.
13. Williams A., Gyasi H., Melloni C. and Beyan D.R. Clinical-experience with Org NC45 (Norcuron) as the sole muscle relaxant. Can. Anaesth. Soc. J. 1982, Vol. 29, No. 6:567-571.
14. Spence A.G., and Barnetson R. Reaction to vecuronium bromide The Lancet, 1985, Abril 27:979-980.
15. Noeldge G., Hinrskan H, and Buzello W, Comparison between the continuous infusion of vecuronium and the intermitent-administration of pancuronium and vecuronium. Br. J. Anaesth. 1981;53:785-792.
16. McIndewar I.C. and Marshall R.J. Interactions between the neuromuscular blocking drug Org NC45 and some anaesthetic, analgesic and antimicrobial agents. Br. J. Anesth 1981;53: 785-792.

17. Savage D.S., Sleig T., Carlyle I. The emergence of Org NC45, 1-(2, 3, 5, 16, 17)-3, 17-Bis (Acetiloxi)-2-(1-piperinidil) Androstan-16-il)-1. methylpiperidium bromide, from the pancuronium series. Br. J. Anaesth. 1980;52:3s.9s.
18. Buzello W., Bischoff G., Kuhls E. and Noldge G. The new - nondepolarizing muscle relaxant org NC45 in clinical anaesthesia: preliminary results. British Journal of Anaesthesia 1980;52, (Suppl 1):62s-64s.
19. Salmenpera M., Peltola K., Takunen O., Heinonen J. Cardiovascular effects of pancuronium and vecuronium during high dose fentanyl anesthesia. Anesth. Analg. 1983;62:1059-1064.
20. Baraka A., Hoveihed R., Sinno H., Wakid N., Agoston S. Succinylcholine-vecuronium (Org NC45) sequence for cesarean section. Anesth Analg 1983;62:909-913.
21. Goudsouzian N.G., Martyn J.J.A., Liu L.M.P., Gionfrido M. Safety and efficacy of vecuronium in adolescents and children. Anesth Analg 1983;62:1083-1088.
22. Booij L.H.D.J., Van der Pol F., Crul J.F., Miller R.D. Antagonism of Org NC45 neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and 4-aminopyridine. Anesth Analg 1980 59:31-34.



23. Laredo A.M., Jiménez B.J., Ramírez A.J, Org NC45, Relajante muscular no despolarizante. Rev. Méx, de Anestesiología 1984;7:133-137.
24. Ayala S.S., Pineda D.M.V., Moreno A.C.R., Pérez M.G., Pérez F.I. Estudio comparativo del pancuronio y vecuronio en su influencia sobre la presión ocular. Rev. Méx. de Anestesiología 1985;8:81-89.
25. Sánchez M.R., Ochoa G.P. Valoración de un nuevo agente bloqueador neuromuscular. El bromuro de vecuronio. Rev.Méx.de Anestesiología. 1984;7:87-90.
26. Morris R.B., Cahalan H.K. The cardiovascular effects of vecorinium (Org NC45) and pancuronium in patients undergoing - coronary artery bypass grafting. Anesthesiology 1983;58: 438-440.
27. Fisher D.M., Miller R.D. Neuromuscular effects of vecuronium (Org NC45) in infants and children during N2O, halothane anesthesia. Anesthesiology 1983;58:519-523.
28. Gencarelli P.J., Roizen M.F, Org NC45 (Norcuron) and pheochromocytoma, A report of three cases. Anesthesiology 1981: 55:690-693.

29. Nagashima H., Yun H., Radnay P.A., Duncaif D., Kaplan R., Foldes F.F. Influence of anesthesia on human dose-response of Org NC45. *Anesthesiology* 1981;55:A202.
30. Foldes F.F., Yun H., Radnay P.A. Badola R.P., Kaplan R., Nagashima M.D. Antagonism of the NM effect of Org NC45 by edrophonium. *Anesthesiology* 1981;55;3:A201.
31. Foldes F. Rapid tracheal intubation with nondepolarizing neuromuscular blocking drugs: The priming principle (letter to editor). *Br. J. Anaesth* 1984;56:663.
32. Schwars S., Ilias W., Lackner F., Mayrhifer O., Foldes F.F. Rapid tracheal intubation with vecuronium: The priming principle *Anesthesiology* 1985;62:388-391.
33. Lennon R.L., Olson R.A., Gronert G.A. Atracurium or vecuronium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesthesiology* 1986;64:510-513.
34. Mehta M.P., Choi W.W., Gergis S.D., Sakoll M.D., Adolphson A.J. Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 1985;392-395.

35. Sohn Y.J., Bencini A., Scaf A.H.J., Kersten U.W., Gregoret-  
tti S., Agoston S. Pharmacokinetics of vecuronium in man.  
Anesthesiology 1982;57:3:A256.
36. D'Holander A., Massaux F., Nevelsteen M., Agoston S. Age-de-  
pendent dose-response relationship of Org NC45 in anesthe-  
tized patients. Br. J. Anaesth 1982;54:653-657.
37. Rupp S.M., Fisher D.H., Miller R.D., Castagnoli K. Pharma-  
cokinetics and Pharmacodynamics of vecuronium in the elder-  
ly. Anesthesiology 1983;59:3:A270.
38. Gencarelli P.J., Swen J., Koot H.W.J., Miller R.D. The  
effects of hypercarbia and hypocarbia on pancuronium and -  
vecuronium neuromuscular blockades in anesthetized humans,  
Anesthesiology 1983;59:376-380.
39. Sja R.L., Rashkovsky O.M. Org NC45 and intraocular pressu-  
re during anesthesia. Acta Anaesth. Scand. 1981;25:219-221.
40. Basta S.J., Savaresse J.J., Ali H.H., Sunder M., Moss J.,  
Gionfriddo H., Embree P. Vecuronium does not alter serum -  
histamine within the clinical dose range. Anesthesiology -  
1983;59:3:A273.

41. Buzello W., Noeldge G., Krieg N., Brobmann G.F. Vecuronium for muscle relaxation in patients with miastenia gravis. *Anesthesiology* 1986;64:507-509.
42. Gregoreti S.M., Sohn Y.J., Sia R.L. Heart rate and blood - pressure changes after Org HC45 (Vecuronium) and pancuro--nium during halothane and enflurane anesthesia. *Anesthesio*logy 1982;56:392-395.
43. Son S.L., Waud B.E., Waud D.R., Phil D.A. Comparison of - the neuromuscular blocking and vagolytic effects of Org - NC45 and pancuronium. *Anesthesiology* 1981;55:12-18.
44. Tryba M. Potentiation of the effect of nondepolarizing muscle relaxants by acylaminopenicillins. *Studies on the exam*ple of vecuronium. *Anaesthesist* 1985, Dec., 34(12):651-655.
45. Ilias W., Steinbereithner K. Interaction of the calcium antagonists nifedipine and nisoldipine with the nondepolarizing muscle relaxant vecuronium bromide in an vivo rat preparation *Anaesthesist* 1985, Nov., 34(11):588-590.
46. Fisher D.M., Castagnoli K., Miller R.D. Vecuronium Kinetics and dynamics in anesthetized infants and children. *Clin. - Pharmacol. Ther.* 1985, (Apr), 37:402-406.

47. Villard V., Sanfilippo M., Pelaia P. The use of vecuronium-bromide norcuron in Pediatric Anesthesia. *Acta Anaesthesiol Ital* 1985;36:5:715-718.
48. Tanniers-Ruffie M.L., Yourc'h G. Place du vecuronium par rapport aux curares utilises en clinique humaine. *Ann Fr-Anesth Reanim* 1983;2(1):35-38.
49. Gramstad L., Lilleasen P. Dose-response relation for atracurium, Org NC45 and Pancuronium. *Br. J. Anesth.* 1982; 54:647.
50. Wylie W.D., Churchill-Davidson H.C. Bloqueo Neuromuscular. *Anestesiología.* Cap. 25, p-626-652. Tercera edición. Salvat Editores S.A. Barcelona, España. 1983.
51. Collins V.J. Relajantes: Consideraciones Clínicas. *Anestesiología.* Cap. 27, Pág. 415-441. Segunda edición. Nueva Editorial Interamericana, D.F. México 1980.