

11702
20147

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO
MEDICO "LA RAZA"



INVESTIGACION CLINICA: RELAJANTES
MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

TESIS DE POSTGRADO

QUE PRESENTA EL

DR. HUGO IBARRA FUENTES

PARA OBTENER EL TITULO DE

ANESTESIOLOGO

MEXICO, D. F.

FEBRERO, 1987

FALLA DE ORIGEN
NO ES CON



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.

REVISION DE LOS TRABAJOS DE INVESTIGACION
REALIZADOS SOBRE RELAJANTES MUSCULARES NO
DESPOLARIZANTES. PERIODO 1979-1986 EN EL
CENTRO MEDICO LA RAZA, IMSS.

—0—

CRITERIO CLINICO PARA LA EVALUACION DEL
GRADO DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR.

Dr. Hugo Ibarra fuentes +

Dr. Mario V. Pineda Días ++

Dr. Luis Pérez Tamayo +++

Los agentes de bloqueo neuromuscular no-
despolarizante han estado en uso clínico duran-
te más de 40 años. No obstante, que la histo-
ria de la primera droga de este tipo data des-
de hace varios siglos, cuando el curare que -
es un término genérico del chondrodendrom to -

+ Médico Becario (RII) HECMR.

++ Médico de Base Anestesiologo HGCMR.

+++ Médico Jefe del Servicio de Anestesiolo-
gía HECMR.

mentosum fué utilizado por los indios de la zona alta del amazo- nas y orinoco para matar animales salvajes y humanos al envene- nar la punta de sus flecha's. Durante el descubrimiento de Amé- rica Sir Walter Raleigh y otros bótanicos se interesaron en és- ta sustancia logrando algunos estudios experimentales en anima- les de laboratorio; para 1857-1858 Claudio Bernard da a conocer el mecanismo de acción del curare (Cloruro de d-tubocurarina), - más tarde, West en 1932 lo emplea en pacientes con tétanos y -- transtornós espásticos, en 1935 King precisó la estructura quí- mica de la d-Tubocurarina. Bennet en 1940 utilizó el fármaco- para proteger a los pacientes de traumatismo durante la produc- ción de convulsiones con fines terapéuticos. Finalmente Grif- fiths y Johnson en 1939, realizan la primera prueba de la utili- dad del curare al provocar relajación muscular durante aneste- sia general.

Un derivado sintético, la metocurina, antes llamada di- metil d-tubocurarina, compuesto que posee alrededor del triple- de la potencia de la d-tubocurarina en el hombre. El más poten- te de los alcaloides del curare es la toxiferina.^{2,3}

Otros relajantes musculares no despolarizantes obteni- dos de semillas y arbustos está la eritroidina. Bovet en 1949, obtiene un producto de una serie de sustitutos sintéticos del - curare, y es la galamina, el fazadino recientemente desarrolla- do en Gran Bretaña.⁴

El pancuronio es miembro de una serie de esteroides de amonio cuaternario sintetizado en 1964 por Savage y Howet⁵ y -- dentro de este grupo esteroide años más tarde se sintetizó el -- vecuronio.⁶

Para 1979, Stenlake sintetiza el besilato de atracurio a partir de la planta *Leontice Leontopetalum* Linn de acción intermedia.⁷

Otros nuevos relajantes musculares no depolarizantes -- son el pipercuronio y el otro es un análogo del pancuronio, el -- BWA 1938 D, algunos investigadores trabajan en la síntesis de -- drogas de duración corta.⁸

En los últimos años la información referente a la farmacocinética y farmacodinamia ha aumentado cada vez más; en -- nuestro medio se han elaborado trabajos de investigación en relación a estas drogas. Por tal motivo, se consideró de interés revisar las experiencias obtenidas de los trabajos de investigación en relación a estas drogas durante los años de 1979 a -- 1986 en el Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social.

MATERIAL Y METODO

Para la elaboración de éste trabajo retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional; se realizó una revisión de los trabajos de investigación sobre los agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizante elaborados en los servicios de anestesiología en el Centro Médico la Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en los años de 1979 a 1986.

La fuente de información se obtuvo de diez trabajos, todos ellos terminados en el hospital de especialidades del Centro Médico la Raza. Las variables elegidas para estudio fueron aquellas relacionadas con la farmacocinética y farmacodinamia; Los resultados obtenidos de estas experiencias marcan el objetivo planteado para evaluar el progreso en el uso de éstos fármacos en nuestro medio.

Específicamente se tomaron en consideración la dosificación, tiempo de latencia, de acción y tipo de relajante muscular empleado en los estudios, además edad, sexo, peso corporal, estado físico, tipo de cirugía. Por otra parte, se tomaron en cuenta aquellos factores que modificaron la respuesta específica neuromuscular como la administración de antibióticos - aminoglucósidos, corticoesteroides, modificaciones en el equilibrio ácido-base del tipo de alcalosis respiratoria, en el drenaje biliar, cambios en el efecto por la potenciación de anesté--

sicos inhalatorios halogenados. Así, como aquellos factores--
condicionantes del estado físico de los pacientes; finalmente,-
las respuestas ante el antagonismo de los efectos de relajación
con los antídotos específicos.

RESULTADOS

En el cuadro I se aprecian los trabajos realizados en los diferentes años. Todos ellos fueron de carácter próspectivo, experimentales, comparativos y longitudinales; que permitieron diseñar las variables del factor causal.

Por frecuencia de participación de relajantes musculares no depolarizantes, el bromuro de pancuronio estuvo presente en todos, como grupo comparativo de relajantes se seleccionaron la dimetiltubocurarina, atracurio y succinilcolina.

Se encontraron como características comunes en los diferentes trabajos de investigación.

- a).- Muestreo aleatorio simple.
- b).- Ser estudios comparativos.
- c).- Poblaciones de pacientes adultos.
- d).- Riesgo Anestésico amplio I-IV.
- e).- Muestras pequeñas.
- f).- Cirugía mayor.
- g).- Cirugía electiva y de urgencia.
- h).- Factores que modifican la respuesta neuromuscular.

Los resultados obtenidos en cada uno de los trabajos se recopilaron en relación a la farmacocinética y farmacodinamia de los relajantes musculares no depolarizantes tanto en grupo testigo como en el de estudio. En el cuadro II se transcriben la dosificación, periodos de latencia y acción, la probabilidad en las diferencias que tuvieron, así como la variable que se comparó. Practicamente la farmacodinamia analizada corresponde al bromuro de pancuronio.

El análisis anterior demuestra como existen una serie de factores que modifican la respuesta neuromuscular tanto en el período de latencia y de acción; sus diferencias en ambos grupos atestiguan la veracidad biostatística por las diferentes

pruebas, teniendo algunas gran significancia estadística.

Un trabajo fue realizado para la evaluación de las interacciones farmacológicas de dos relajantes musculares (bromuro de pancuronio y dimetiltubocurarina); primeramente en forma aislada y posteriormente combinados. En su tiempo resulto - - "ideal" dando como resultado una interacción deseable para pacientes de riesgo elevado provocando estabilidad cardiovascular, inhibiendo la taquicardia por el bromuro de pancuronio y la disminución de la misma por la dimetiltubocurarina, da un tiempo de latencia menor, relajación más prolongada y la dosis de cada una de las drogas se reduce en gran proporción. Su análisis -- farmacodinámico se observa en el cuadro III.

Dos trabajos de investigación sirvieron de marco para evaluar el grado de antagonismo del bloqueo neuromuscular entre la atropina y el glicopirrolato con neostigmina, así como las perturbaciones cardiovasculares provocadas por los mismos anti-colinérgicos; cuando se revirtieron los efectos de bloqueo con bromuro de pancuronio. En un primer estudio (V) realizado en pacientes de edad avanzada se buscó analizar cual guardaba mayor estabilidad cariovascular y rapidez de reversión. En el -- grupo de atropina neostigmina presentaron taquicardia un 48 por ciento de pacientes mayor que el grupo glicopirrolato-neostig--mina; la bradicardia postefecto de atropina se desarrolló más - lentamente en este último grupo. El 60 por ciento del grupo -

atropina-neostigmina presentaron arritmias pasajeras, en tanto que el grupo glicopirrolato-neostigmina fue del 50 por ciento. El mayor número de bradicardias severas (por abajo de 50 latidos por minuto) se presentó en el grupo de glicopirrolato-neostigmina.

En un segundo trabajo (IX) sobre antagonismo para relajante muscular no depolarizante se confirma en pacientes adultos sanos la mayor estabilidad cardiovascular que presenta la combinación glicopirrolato-neostigmina, así como su mayor eficacia respecto a la disminución de secreciones. Por lo que se refiere a la recuperación de la respuesta neuromuscular, se observó que con 2 mg. de neostigmina la recuperación aparecía a los 6 a 12 minutos con un grado de relajación menor del 50%; en cambio con más del 50 por ciento se esperó de 16 a 40 minutos.

Finalmente se realizó un estudio para evaluar la utilidad de un estimulador periférico para la respuesta neuromuscular, el cual probó su necesidad cuando no existe otro tipo de monitoreo. En el trabajo VII, nuevamente se utilizó como relajante de prueba el bromuro de pancuronio en el cuadro IV se aprecian los resultados de los valores obtenidos de dosificación, periodos de latencia y de acción, que coinciden con los valores encontrados por otros estimuladores periféricos mioneurales.

DISCUSION

Existen una serie de factores que pueden modificar la acción de las drogas y que deben tenerse en cuenta en el empleo terapéutico de las mismas. Leake en 1948⁹ ya expresa estos factores matemáticamente de la siguiente forma: I= es la intensidad de la acción farmacológica, F= "función de", D= dosis, A= velocidad de absorción, E= velocidad de excreción y V= variación individual en la respuesta a la droga.

$$I = F \left(D, \frac{A}{F}, V \right)$$

Estos conceptos vertidos hace varias décadas aún son válidos en la farmacología moderna; en el campo de la anestesiología donde se administran diariamente un sinnúmero de drogas.

En la presente revisión de trabajos durante ocho años (1979 a 1986) sobre relajantes musculares no despolarizantes, coincidentalmente se observó un detalle interesante, durante este período de tiempo el miorrelejante que estuvo presente en "todos" fue el bromuro de pancuronio que al analizar la gráfica de producción de trabajos fue en forma de campana, alcanzando su mayor productividad en los primeros años de los ochentas. Se comparó inicialmente con los miorrelejantes clásicos derivados del curare (metocurina) y en los estudios finales con los nuevos relajantes de acción intermedia. Podemos concluir, que-

esta revisión correspondió a la "época del bromuro de pancuronio".

La farmacodinamia en general estuvo dirigida hacia los períodos de latencia y acción, posología; cambios hemodinámicos con las diferentes variables de estudio; resultados que se confirmaron a través de los diferentes estudios.

Salinas,¹⁰ llevé a cabo el agonismo de la acción relajante muscular del bromuro de pancuronio con antibióticos aminoglucosidos, encontró en sus resultados entre el grupo control y el de estudio hasta 37.02 minutos de diferencia en la duración de acción con una $P < 0.0005$ con gran significancia estadística. Desde 1946, Melitón^{II} comprobó el efecto curarizante de los antibióticos, mediante una acción de interferencia en la síntesis y/o liberación de acetilcolina; hay una mayor potencia para la polimixina y algo menor para la neomicina, vincomicina y colimicina.^{12,13} Fegdall describió la potenciación de pancuronio con polimixina hasta después de 21 horas.

La amikacina es otro antibiótico relacionado con los aminoglucósidos, tiene una acción presináptica y se le ha encontrado agonismo al pancuronio y vecuronio,^{14,15} un caso recientemente reportado a la gentamicina y vecuronio con un bloqueo prolongado hasta de 49 horas.¹⁶

San Miguel,¹⁷ en su trabajo sobre el antagonismo del bloqueo neuromuscular producido por el bromuro de pancuronio con hidrocortisona, confirma una disminución del efecto de relajación consecutivo a la administración de esteroides con una diferencia importante al grupo control con una P 0.02. Estas interacciones entre relajantes musculares y corticoesteroides puede presentarse cuando éstos últimos han sido administrados en forma aguda o crónica tanto en animales,^{18,19,20,21} como en humanos.²² Ya Meyers,²³ Laflin²⁴ y Norman²⁵ habían confirmado estos hallazgos en 1977, emitiendo las hipótesis de que esta interacción con el bromuro de pancuronio era debida a la similitud de sus núcleos ciclopentano fenantreno; el sitio incluyera competencia a nivel de la unión mioneural de la proteína transportadora o inducción de biotransformación hepática; otra posibilidad considerada era la disminución de la potencia del relajante.

Arce,²⁶ menciona la influencia de la obstrucción de vías biliares extra hepáticas sobre la duración de acción del bromuro de pancuronio. No obstante, que esta droga se metaboliza en el hígado hasta en un 30 por ciento a expensa del núcleo amino esteroideo, la principal ruta de eliminación es la renal en un 41 a 50 por ciento; en un 75 a 80 por ciento en forma inalterada y del 15 al 20 por ciento como metabolitos monoacetilados.^{27,28} En este trabajo Arce y cols, en sus resultados ob-

tenidos no encontró diferencias significativas; en contraposición con Somogie, al medir los niveles de pancuronio libre en plasma, encontró disminuido en más del 50 por ciento de los encontrados sin obstrucción de vías biliares. Por otro lado, la vida media final se prolongó en forma significativa. Estos cambios en la farmacocinética estuvieron asociados con una prolongación del bloqueo neuromuscular.²⁹

López³⁰ realiza una valoración de la duración del bloqueo neuromuscular con bromuro de pancuronio en el desequilibrio ácido-base en virtud de que en los últimos años se habían encontrado resultados variables con este relajante muscular. Así Dan³¹ en 1971 no encontró diferencias entre la hiperventilación y la normoventilación. Norman y Karz³² refieren en 1971 que la ácido respiratoria reduce el grado de recuperación del bloqueo y la alcalosis respiratoria lo aumenta. Mille³³ en animales no encontró diferencias significativas entre el desequilibrio ácido-base y la acción del bromuro de pancuronio.

Se ha mencionado que la alcalosis respiratoria facilita la recuperación del bloqueo neuromuscular y que la acidosis respiratoria la prolonga. Miller 1978 difiere en este concepto e indica que no hay diferencias con respecto a los cambios de CO_2 y pH y que la alcalosis respiratoria no ocasiona cambios en la unión de las proteínas plasmáticas con el bromuro de pancuronio; por lo tanto, no pueden alterar la duración o el grado de-

bloqueo. En contraposición a esteo, Feldman³⁴ indica que la velocidad de la recuperación del bloquo producido por el pancuronio no depende de su concentración sanguínea sino de la asociación fármaco-receptor.

Finalmente Katz refirió que para que los cambios del pH logran variar la potencia de un fármaco deber ser mayores a 0.4 Torr.

En la presente investigación las variaciones del pH fueron de 0.12 Torr y la diferencia en el tiempo de acción entre normoventilados e hiperventilados fué de 30.7 minutos con significancia estadística.

Loya,³⁵ en su trabajo realizado sobre el uso clínico de los relajantes musculares no despolarizantes (bromuro de pancuronio y dimetiltubocurarina) encuentra un sinergismo medicamento al realizar combinaciones entre ambos fármacos, de tal manera que minimiza los efectos colinérgicos y adrenérgicos. Estos hallazgos los descubrió Lebowits³⁶ en 1980 considerando la combinación ideal para el paciente de alto riesgo. En la actualidad con el advenimiento de relajantes de acción intermedia con ventajas en el terreno hemodinámico, pueden ser utilizados en bolo o en infusión como el bromuro de vecuronio y el besilato de atracurio.³⁷

Rueda³⁸ al valorar el efecto del isoflurano, enflurano y halotano sobre la relajación neuromuscular buscó el grado de relajación en forma comparativa ante el bromuro de pancuronio. La investigación de los anestésicos volátiles ha perseguido los siguientes objetivos: No inflamables, evitar la sensibilidad al miocardio a las catecolaminas, impedir o limitar su metabolismo, inducción y recuperación en forma rápida, sea agradable y que favorezca la relajación neuromuscular.

Miller³⁹ al utilizar pancuronio, gallamina, succinilcolina y d-tubocurarina encontró prolongación del bloqueo con isoflurano comparados con los que recibieron halotano, sin embargo, Rueda encontró diferencias significativas en relación a la latencia y duración del bloqueo con halotano. Este se explica en base al mayor coeficiente de distribución sangre-gas (halotano 2.30, isoflurano 1.4) y grasa-gas (halotano 224, isoflurano 97.8) que muestra el halotano. Sin embargo, el enflurano presentó mayor potencia relajante, y de acuerdo a las conclusiones obtenidas el orden de potencia fue: enflurano, halotano e isoflurano.

Respecto al antagonismo de los relajantes musculares no despolarizantes, Hernández GJM,⁴⁰ y Hernández GLE,⁴¹ evaluaron dos estudios entre las combinaciones de drogas atropina-neostigmina y glicopirrolato-neostigmina, en vista de que la administración de estas drogas no están exentas de riesgos y -

que en algunas ocasiones en el terreno hemodinámico cardiovascular se presentan anomalías en el ritmo que pueden provocar la muerte del paciente. En el primer trabajo, Hernández GJM refiere que un organismo sano puede tolerar sin consecuencia la taquicardia o bradicardia extremas, situación que difiere en el organismo con reservas fisiológicas disminuidas; el paciente de edad avanzada es particularmente sensible a desarrollar arritmias, porque su habilidad para responder a situaciones de "Stress" está disminuida, lo que se debe al mismo proceso de envejecimiento y al deterioro fisiológico de sus distintos sistemas por enfermedades concomitantes que son básicamente circulatorias o metabólicas.⁴² En este estudio se concluyó que la asociación glicopirrolato-atropina ofrece estabilidad cardiovascular mayor que la asociación atropina-neostigmina, sin embargo estadísticamente sin significancia. Además el efecto inhibitor de secreciones del glicopirrolato es más intenso que el de la atropina. Hernández GLE en su trabajo en pacientes adultos sanos, confirma hallazgos y resume que el anticolinérgico glicopirrolato es seguro y constituye una alternativa durante la reversión del efecto de los relajantes musculares no despolarizantes sin tener ventajas definitivas, ni drámaticas al ser usados en pacientes cardiovasculares sanos.⁴³

Finalizando, esta discusión, ante el advenimiento de la tecnología moderna para el monitoreo del paciente que va a ser sometido a algún procedimiento en salas de operaciones. Se

pensó también en realizar trabajos, creando aparatos sencillos para obtener de algún modo resultados sobre la respuesta neuromuscular. Para esto, Pacheco⁴⁴ la realiza mediante la creación de un dinamómetro obteniendo resultados veraces y satisfactorios que se apegan a resultados de otros autores.⁴⁵

CRITERIO CLINICO PARA LA EVALUACION DEL GRADO DE BLOQUEO NEURO
MUSCULAR.

Sin duda alguna el análisis de los trabajos de investigación realizados en nuestro medio, así como de la literatura mundial nos ha permitido conocer características farmacocinéticas y farmacodinámicas útiles para el uso accional de estos fármacos; unido al progreso en la monitorización del grado de bloqueo neuromuscular por la disponibilidad de equipo que cuantifica la intensidad de bloqueo neuromuscular. En nuestro medio se han utilizado estimuladores de nervios periféricos y dinamómetro para cuantificar el grado de bloqueo neuromuscular formando regímenes de dosificación acordes a cada paciente, sin embargo la mayoría de las veces no tenemos a la mano éste equipo por lo que nos es básico saber evaluar clínicamente el grado de bloqueo neuromuscular.

Por tal motivo nos propusimos evaluar clínicamente la tética, curso, intensidad y recuperación de la actividad muscular con agentes de tipo no despolarizante. En el cuadro V se muestran las escalas clínicas de los diferentes grupos musculares.

MATERIAL Y METODO

Para la elaboración de este trabajo, se tomo al azar - una muestra de 30 pacientes, de ambos sexos, con edades comprendidas de 20 a 60 años de edad, para cirugía electiva o de urgencia en el Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza del IMSS, con estado físico I-II (ASA).

Todos los pacientes fueron valorados antes del estudio, y se les administro como mediación preanestésica diazepam a dosis de 0.01 a 0.02 mg/kg. IM. y atropina a dosis de 0.01 - mg/kg. IM. 30 minutos antes de la cirugía. Se eligió una técnica anestésica general balanceada, se administro como narcosis basal 2 mcg./kg. de fentanyl iv, y posteriormente para la inducción tiopental sodico a dosis respuesta por vía intravenosa. - Los pacientes fueron divididos en dos grupos I y II (ver cuadro VI); El grupo I con 18 pacientes fue subdividido en tres grupos 1, 2 y 3 con 6 pacientes cada uno recibiendo bromuro de pancuronio a dosis de 60, 80 y 100 mcg. X kg IV respectivamente y cuando fue necesario utilizar un segundo bolo fué a dosis de -- 0.02 a 0.04 mg/kg iv. En el grupo II formado por 12 pacientes, subdivididos en dos grupos de 6 pacientes cada uno, se administro una dosis de 600 mcg./kg. iv. y en los restantes 6 pacientes se administró una dosis de 300 mcg./kg. iv., cuando fue requerida una dosis adicional se dosifico a 200 a 300 mcg./kg. iv.

El mantenimiento anestésico por vía inhalatoria con una mezcla de gases, halotano a concentraciones de 0.75% a 1% en un circuito semicerrado con ventilación manual controlada a una frecuencia de 12 por minuto y con una presión de 20 cm. de agua; - Además oxígeno y óxido nitroso al 50%. Como complemento de esta técnica se administro citrato de fentayl a dosis de 1 a 2 mcg/kg. de peso iv.

Durante todo el procedimiento anestésico se mantuvo registro continuo de los parametros fisiológicos, con estetoscopio esofágico, monitor para trazo electrocardiográfico y baumanómetro.

Al final de la operación, habiendo suspendido los gases anestésicos, se evaluó la emersión anestésica, tanto del estado de conciencia, como del estado hemodinámico. El tiempo de latencia, grado de bloqueo neuromuscular y recuperación de la actividad muscular fué evaluado clínicamente, ver cuadro V.

RESULTADOS

El tiempo de latencia para todos los pacientes estudiados se considero como el tiempo transcurrido, desde su administración hasta el momento en el cual se encontraban bloqueados los musculos respiratorios, faciales y laringeos, manifestado por ausencia de movimientos diafragmaticos, buena visualización de laringe y cuerdas vocales abducidas; en el grupo I de 18 pacientes, subdivididos a su vez en tres subgrupos de 6 pacientes cada uno los tiempos de latencia encontrados fueron los siguientes; para el grupo que recibió 60mcg/kg iv se encontró un tiempo de latencia de 4.56 minutos como media, el subgrupo 2 con una dosis de 80 mcg/kg iv. tuvo un tiempo de latencia de 3.20 min como media y el subgrupo 3 con dosis de 100 mcg/kg iv. un tiempo de latencia de 2.30 minutos como media; los tiempos de latencia encontrados en el grupo manejado con besilato de atracurio fueron los siguientes el subgrupo 4 con dosis de 600 mcg/kg iv, se encontró una media de 2.1 minutos y el restante grupo manejado con dosis de 300 mcg/kg iv se encontró una media de 2.50 minutos; el grado de bloqueo neuromuscular máximo fue el transcurrido hasta la recuperación del tono de los musculos de la pared abdominal; los resultados obtenidos son los siguientes: Para el subgrupo I de 75 minutos como media, para el subgrupo 11 de 93 min. como media, para el subgrupo 3 de 122 minutos como media, el subgrupo 4 con una media de 46 minutos y el sub-

grupo 5 con una media de 34 minutos; la actividad neuromuscular subsiguiente fué medida en base al retorno en la funcionalidad e intensidad de los diferentes grupos musculares, (ver gráficas 1 y 11).

CONCLUSIONES

- LOS TRABAJOS DE INVESTIGACION REALIZADOS SOBRE RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES HAN MEJORADO EL USO DE ESTOS FARMACOS EN NUESTRO MEDIO, TANTO EN LOS PROGRAMAS DE DOSIFICACION COMO DE MONITORIZACION.
- LA FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA NOS PROPORCIONA PRINCIPIOS-- Y CONCEPTOS BASICOS PARA ANALIZAR, INICIO, CURSO, INTENSIDAD Y-- EL TIEMPO DE RECUPERACION DE LA ACTIVIDAD.
- LA EVALUACION CLINICA ES UTIL, PARA DETERMINAR OBJETIVAMENTE, -- LATENCIA, CURSO INTENSIDAD Y RECUPERACION DE LA ACTIVIDAD MUSCULAR.

R E S U M E N

Se revisaron diez trabajos de investigación elaborados en el Hospital de Especialidades del Centro Médico la Raza de 1979 a 1986 sobre relajantes musculares de tipo no despolarizante (RMND), las variables elegidas para estudio fueron aquellas relacionadas con la farmacocinética y farmacodinamia. Específicamente se tomaron en consideración, la dosificación, tiempo de latencia, de acción y tipo de relajante muscular empleado.

El análisis de los trabajos de investigación, sirvieron de marco para evaluar clínicamente en 30 pacientes divididos en dos grupos, latencia, curso, intensidad y recuperación de la actividad muscular con RMND (bromuro de pancuronio y besilato de atracurio).

SUMMARY

We presented here a revisión about ten investigation-works made in the Medical Center La Raza Specialitie's Hospital from 1979 to 1986 on muscular relaxing non-despolarizing agents (RMND), the variates chosed to this study were the points related With the pharmacocinetic and pharmacodynamic. In specific we have considered, the dose, latency-time, action-time and muscular-relaxing agent tipe utilized.

The analisis of work investigations were the basis to-make the clinical evaluation on 30 patients, within two groups, the factors of latency, course, intensivity and recuperation of muscular activit y on RMND.

CUADRO 1

TRABAJOS DE INVESTIGACION ELABORADOS EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO LA RAZA DE 1979 A 1986.

TRABAJO	AÑO	TITULO DEL TRABAJO
I	1979	- Agonismo de la acción relajante muscular del bromuro de pancuronio con el uso previo de antibioticos aminoglicosidos.
II	1980	- Antagonismo del bloqueo neuromuscular producido por el bromuro de pancuronio con hidrocortisona.
III	1980	- Influencia de la obstrucción de vias biliares extra-hepáticas sobre la duración de acción del bromuro de pancuronio
IV	1980	- Valorización de la duración del bloqueo neuromuscular no despolarizante en el equilibrio acido-base.
V	1981	- Estabilidad cardiovascular durante la reversión del bloqueo neuromuscular no despolarizante en el paciente de edad avanzada.
VI	1981	- Uso clínico de los relajantes musculares no despolarizantes (bromuro de pancuronio y dimetiltubocurarina).
VII	1982	- Evaluación de la relajación muscular por medio de un dinamómetro.
VIII	1982	- Efecto del isoflurano, enflurano, y halotano sobre la relajación muscular.
IX	1984	- Antagonismo del bloqueo neuromuscular no despolarizante con atropina-neostigmina y glicopirrolato-neostigmina.
X	1986	- Potenciación del atracurio y bromuro de pancuronio con anestésicos volátiles en neurocirugía.

Fuente: Trabajos de investigación. Curso de Especialización en Anestesiología. AMRGA. México, D.F.

CUADRO II

FARMACODINAMIA DE LOS RELAJANTES MUSCULARES ESTUDIADOS

TRABAJO	VARIABLE EN ESTUDIO	GRUPO	DOSIS (mg)	PERIODO DE LATENCIA (mins)	PERIODO DE ACCION (mins)	PROBABILIDAD.
I	ANTIBIOTICOS	CONTROL ESTUDIO	0.06	3.51 ± 0.79 2.73 ± 0.96	36.51 ± 0.79 73.87 ± 1.91	< 0.0005
II	HIDROCORTISONA	CONTROL ESTUDIO	0.10	4.26 Mins. 4.4 Mins.	152 Mins. 74 Mins.	< 0.001
III	OBSTRUCCION DE VIAS BIL.	CONTROL ESTUDIO	0.05	5-18 \bar{x} 10.12 1-14 \bar{x} 6.76	2-71 \bar{x} 39.54 20-80 \bar{x} 49.80	> 0.05
IV	ALCALOSIS RESP.	CONTROL ESTUDIO	0.06	4-9 \bar{x} 5.6 3-15 \bar{x} 6.3	76.70 ± 12.5 46.0 ± 13.1	< 0.001
VIII	HALOGENADOS ISO-ENFLUHALOTANO	I-CONTROL	0.08	1-8 ± 0.09	106.3 ± 23.26	—
		H-ESTUDIO		2 ± 0.08	130.5 ± 19.35	< 0.05
		E-ESTUDIO		3 ± 0.09	116.6 ± 38.16	< 0.05
X	HALOGENADOS PANCURONIO ATRACURIO	P-CONTROL	0.10	2-5 \bar{x} 3.5	300	< 0.05
		A-ESTUDIO	0.60	2-3 \bar{x} 2.5	30-55	< 0.05

CUADRO III

FARMACODINAMIA DE DOS RELAJANTES MUSCULARES

TRABAJO	VARIABLE EN ESTUDIO	GRUPO	DOSIS Mg.	PERIODO DE LATENCIA	PERIODO DE ACCION	FREC. CARDIACA	TENSION ARTERIAL	PROBABILIDAD.
	PANCURONIO	C	0.08	4- 8	69 - 188	↑	↑	—
VI	D-T-CURARINA	C	0.20	8- 15	45 - 70	↓	↓	—
	PANC - DTC.	E	0.025+	2- 5	59 - 185	=	↓ =	< 0.05
			0.05					

CUADRO IV

VALORES ENCONTRADOS POR MEDIO DE UN DINAMOMETRO

TRABAJO	VARIABLE EN ESTUDIO	DOSIS Mg.	PERIODO DE LATENCIA (Mins.)	PERIODO DE ACCION (Mins.)
	RELAJANTE	0.05	4-10 \bar{x} 7.0	45-90 \bar{x} 75.
VII	MUSCULAR	0.08	3-7 \bar{x} 4.0	106-165 \bar{x} 142
	PANCURONIO	0.10	2-3 \bar{x} 2.0	165-240 \bar{x} 189.

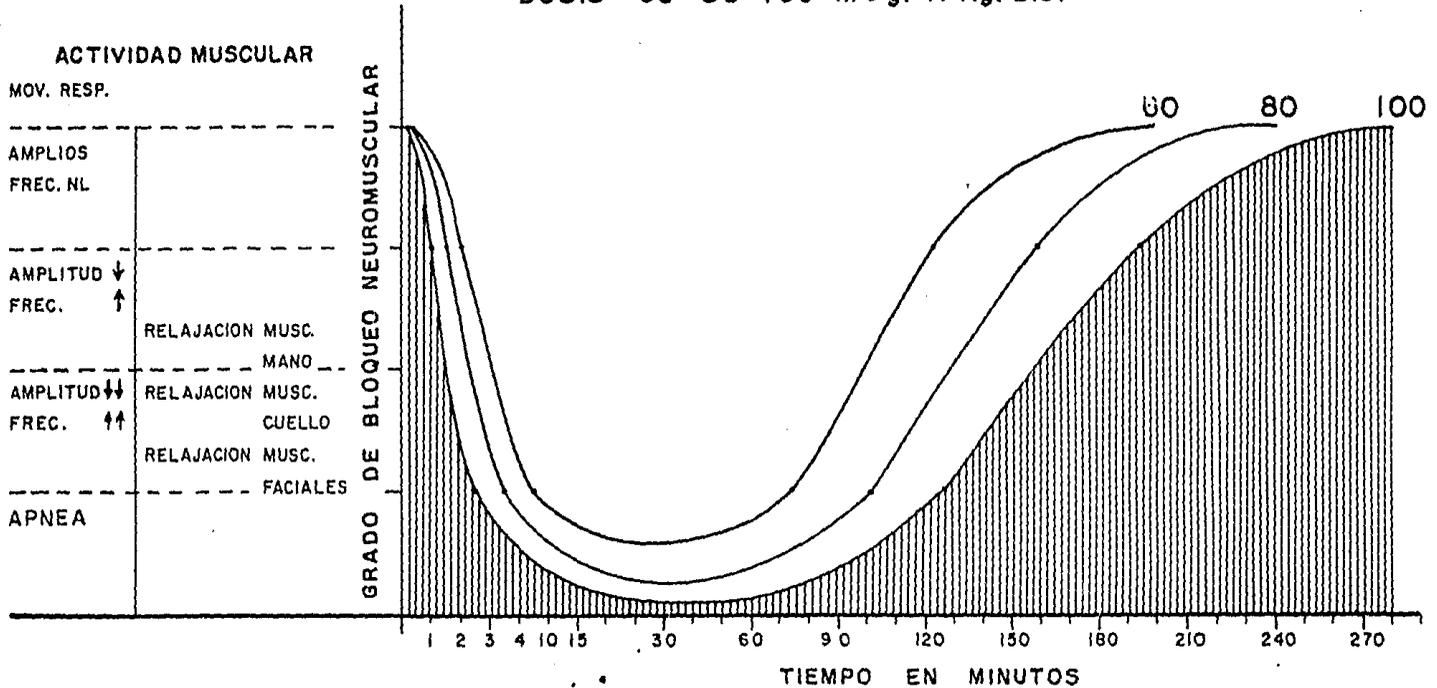
CUADRO V.
CRITERIO CLINICO PARA EVALUAR EL GRADO DE BLOQUEO
NEUROMUSCULAR

- I. MOVIMIENTOS RESPIRATORIOS
- 0.- APNEA
 - 1.- MOVIMIENTOS MINIMOS, DIAFRAGMA
(PROFUNDIDAD Y FRECUENCIA)
 - 2.- RESPIRACION DIAFRAGMATICA
(LA AMPLITUD AUMENTA Y DISMINUYE LA
FRECUENCIA)
 - 3.- ACCION DE MUSCULOS INTERCOSTALES:
(AUMENTA LA PROFUNDIDAD Y DISMINUYE MAS
LA FRECUENCIA)
 - 4.- ACCION DE MUSCULOS ACCESORIOS
(MOVIMIENTOS PROFUNDOS Y AMPLIOS)
 - 5.- EL PACIENTE ES CAPAZ DE TOSER ENERGICAMENTE
- II. MOVIMIENTOS MUSCULARES DE LA EXTREMIDAD SUPERIOR
- 0.- RELAJACION TOTAL
 - 1.- INTENTA MOVIMIENTOS AL ESTIMULO DOLOROSO
 - 2.- REALIZA MOVIMIENTOS INTERMITENTES
 - 3.- REALIZA MOVIMIENTOS SOSTENIDOS
 - 4.- MOVIMIENTOS SOSTENIDOS Y FUERTES
- III. MOVIMIENTOS MUSCULARES DEL CUELLO
- 0.- RELAJADOS
 - 1.- INTENTA LEVANTAR LA CABEZA
 - 2.- LEVANTA TEMPORALMENTE
 - 3.- LEVANTA EN FORMA SOSTENIDA
- IV. MOVILIDAD DE MUSCULOS FACIALES Y LARINGEOS
- 0.- RELAJADOS
 - 1.- MOVILIDAD FACIAL AL ESTIMULO DOLOROSO
IARINGOTRAQUEAL
 - 2.- TOS O TRISMUS ESTIMULO IARINGOTRAQUEAL

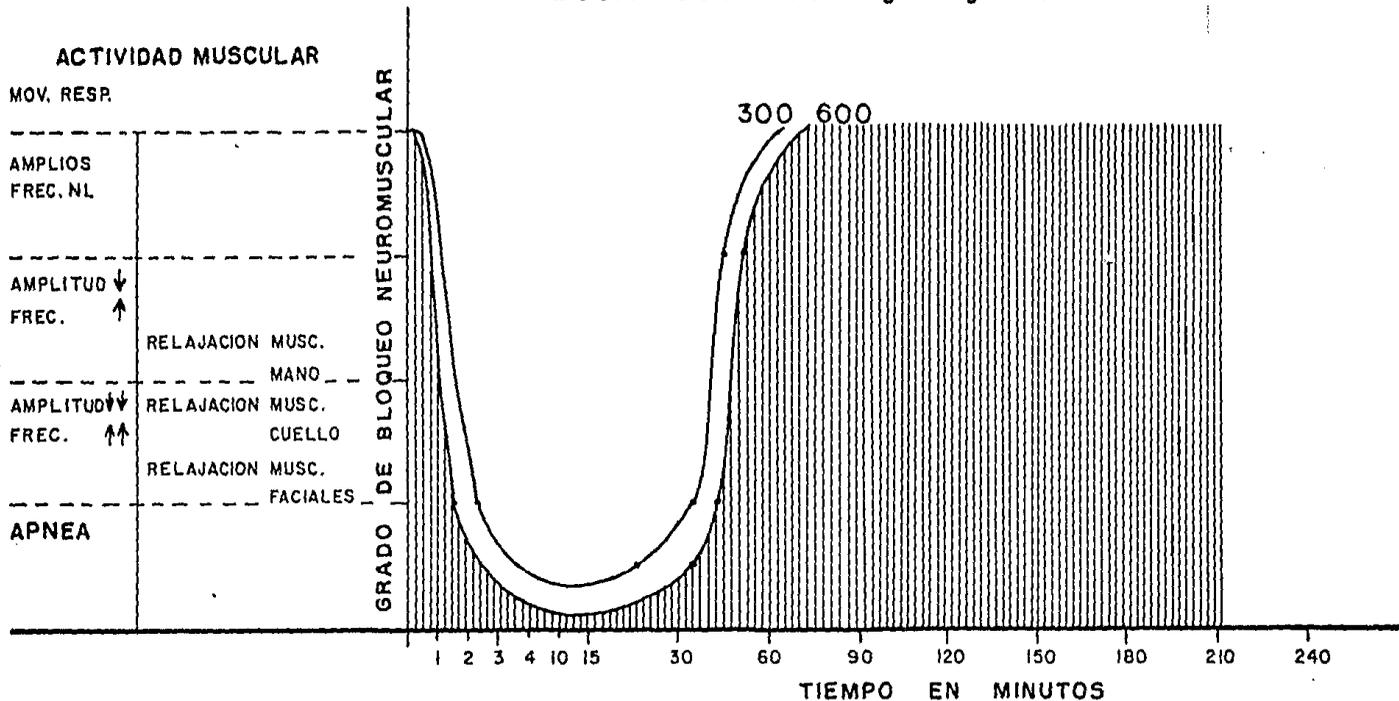
CUADRO VI

GRUPO	NUMERO DE PACIENTES	VARIABLE EN ESTUDIO	DOSIS (MG)	EDAD (AÑOS)	SEXO	ESTADO FISICO	TIPO DE CIRUGIA
I	1) 6	PANCURONIO	0.06	20 a 60	AMBOS	I - II	ABDOMINAL
	2) 6	PANCURONIO	0.08	=	=	=	=
	3) 6	PANCURONIO	0.10	=	=	=	=
II	1) 6	ATRACURIO	0.6	20 a 60	AMBOS	I - II	ABDOMINAL
	2) 6	ATRACURIO	0.3	=	=	=	=

GRAFICA I
GRUPO I (PANCURONIO)
DOSIS 60-80-100 mcg. X Kg. D.U.



GRAFICA II
 GRUPO II (ATRACURIO)
 DOSIS 300-600 mcg. X Kg.D.U.



R E F E R E N C I A S.

- 1.- GOODMAN LS, GILMAN A: Las Bases Farmacológicas de la Terapeútica: Agentes bloqueadores Neuromusculares Sexta Edición. Editorial Interamericana, Viamonte 2164. Buenos Aires, Argentina 1981; Capítulo 11: 229-230.
- 2.- STOELTING VK, GRAF JP, VIERA Z: Dimethyl-ether-of d-tubocurarine ioide as an adjunct to anesthesia. Proc. Soc. Exp. Biol. Méd. 1948; 69:565-566.
- 3.- SAVARESE JJ, HASSAN HA, ANTONIO RP: The clinical pharmacology of metacurine: dimethyltubocurarine. Revisted Anesthesiology 1977; 47:277-284.
- 4.- SIKER ES, WOLFSON B, SCHANER PH: "Muscle relaxants" Advances in the last década. Clinical Anesthe 1969; 3:416--459.
- 5.- DOBKIN AB: Pancuronium bromide (Pavolon. Evaluation of its cline. pharmacology) Scand Anaesth Soc. J. 1971; 18:512-535.
- 6.- SAVAGE DS, SLEIGH T, CARLYL E: The emergence of Org NC-45 1-(2B, 3alfa, y alga, 16 beta)-3,17 Bis (acetoxyl)-2--(piperidil)-androstan-16 y 1)-1-methyl-piperidium bromide, from the pancuronium series Br. J. Anaesth 1980; 52,35-48.
- 7.- STENLAKE JB: Atracurium, a contribution to anesthetic practice. Pharmaceutical Journal 1982; 31: 116-120.

- 8.- SAVARESE JJ: New Muscle Relaxants; ASA, Annual meeting -- 1983, Lecture 304: 1-7.
- 9.- LEAKE CD: General principles in practical clinical application: Current pharmacology. JAMA 1948; 138:730-737.
- 10.- SALINAS RR, TREVIÑO CM, PEREZ TL: Agonismo de la acción-relajante muscular del bromuro de pancuronio con antibióticos aminoglucósidos, Trabajos de Investigación. Curso - de Especialización en anestesiología del CMR. México, D.F. 1983; I:404-420.
- 11.- LEEC, CHEN D, NAGEL EL: Neuromuscular block by antibiotics: Polimixin B. Anesth. Analg 1977; 56:373-377.
- 12.- FOGDALLRP, MILLER RD: Prolongation on a pancuronium-induced neuromuscular blockade by polimyxin B. Anesthesiology 1974; 40:84-87.
- 13.- SMALL GA: Respiratory paralysis after a large dose of -- inthaperitoneal polimyxin B. and bacitracin. Anesth Analg 1964; 43:137-139.
- 14.- HASHIMOTO Y, SHIMAT, MATSUKAWAS, SATUO M: A possible hazard of prolonged neuromuscular blockade by amikacim. - Anesthesiology, 1978; 49: 219-220.
- 15.- CRONENFELD MA, THOMAS SJ, TURNDORF H: Recurrence of neuromuscular blockade after reversal of recuronio in a patient reiciving Polimixin/Amikacim sternal irrigation - - Anesthesiology 1986; 65:93-94.
- 16.- SHANKS AB, LONGT, AITKENHEAD AR: Prolonged neuromuscular blockade follorumg vecuronio Br J. Anaesth 1985; 57:807--810.

- 17.- SAN MIGUEL AM, PASTRANA MJ, PEREZ TL, ZETINA VB, ALVARADO HH: Antagonismo del bloqueo neuromuscular producido por el bromuro de pancuronio con hidrocortisona. Trabajos de investigación. Curso de Especialización en Anestesiología del CMR, México, D.F., 1980; II:262-278.
- 18.- ARTS WF, OOSTERHUIS HJ: Effects of prednisona on neuromuscular blocking in mice in vivo. Neurology 1975; 25:1088-1090.
- 19.- LEEWIN RS, WOLTERS ECMJ: Effects of corticosteroids on sciatic nerve-tibialis anterior muscle of rats treated -- with hemicholinium-3 Neurology 1977; 27:171-177.
- 20.- LEEUWIN RS, VELDSEMA-CURRIE RD, WILGENBURG HV, OTTENHOF M: Effects of corticosteroids on neuromuscular blocking actions of d-tubocurarine. Eur. Pharmacol 1981; 69:165-173.
- 21.- DURANT NN, BRISCOE JR, KATZ RL: The effects of acute and chronic hidrocortisone treatment on neuromuscular blockade in the anesthetized cat. Anesthesiology 1984; 61:144-150.
- 22.- SHWARTZ AE, MATTEO RS, ORNSTEIN E, SILVERBERG PA: Acute Steroid Therapy does not alter nondepolarizing muscle relaxant effects in humans. Anesthesiology 1986; 65:326-327.
- 23.- MEYERS EF, Partial recovery from pancuronium neuromuscular blockade following hidrocortisone administration. - Anesthesiology 1977; 46:148-150.
- 24.- LAFLIN MJ: Interaction of pancuronium and corticosteroids. Anesthesiology 1977; 45:471-475.

- 25.- NORMAN J: The neuromuscular blocking action of pancuro--
nium in man during anesthesia. *Anesthesiology* 1977; 42:-
702-710.
- 26.- ARCE BJ, CHONG OL, PEREZ TL, PASTRANA MJ, TERRONES NJA: -
Influencia de la obstrucción de vías biliares extra-hepá-
ticas sobre la duración de acción del bromuro de pancuro-
nio. *Trabajos de Investigación, Curso de Especialización*
en Anestesiología del CMR. México, D.F., 1984; 42-62.
- 27.- SOMOGGYI A: A clinical pharmacokinetics of pancuronium -
bromide. *Eur. J. Clin. Pharmacol* 1975; 10:367-372.
- 28.- BUCKETT W.R.: La Farmacología del bromuro de pancuronio;
un nuevo y potente agente esteroide en el bloqueo neuro--
muscular. *Rev. Mex. Anest.* 1972; 21(4): 287-294.
- 29.- SOMOGYE AA: Disposition Kinetics of pancuronium bromide-
in patients with total biliary obstruction. *Br. J. Anesth*
1977; 49:1103-1105.
- 30.- LOPEZ HGU, PEREZ TL, DECTOR JT, FLORES CN: Valoración de-
la duración del bloqueo neuromuscular con bromuro de pan-
curio en el desequilibrio ácido-base. *Trabajos de Inves-
tigación. Curso de especialización en Anestesiología del*
CMLR, México, D.F., 1984; II: 229-261.
- 31.- DAN WL: The effects of different levels of ventilation-
on the action of pancuronium in man. *Br. J. Anaesth* 1971;
43: 959-962.
- 32.- KATZ RL: The neuromuscular blocking action of pancuro- -
nium in man during anaesthesia *Br. J. Anaesth* 1970; 42: -
702-710.

- 33.- MILLER RD.: Acid Base balance and neostigmine antagonism - of pancuronium neuromuscular block. *Br. J. Anaesth* 1978; 50:317-324.
- 34.- FELDMAN SA: Efecto de la temperatura, pH y flujo sanguíneo sobre la acción de los relajantes musculares I. Edición. Editorial Salvat. Capítulo II Barcelona, España 1975; 111-121.
- 35.- LOYA PH, TREVIÑO CM, DECTOR JT, PERETL. Uso clínico de los relajantes musculares no despolarizantes (Bromuro de pancuronio y dimetilto-bocuranina). *Trabajos de Investigación. Curso de Especialización en Anestesiología del CMLR, México, D.F., 1984; III: 203-239.*
- 36.- MEIJER DKF, WESTERING JC: Comparative pharmacokinetics of detubocurarine and metacurine. *Survey of Anesthesiology* 1980; 24:354.
- 37.- SHANKS CA: Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology* 1986; 64:72-86.
- 38.- RUEDA ROF, PEREZ TL, VILLAREJO DM, ZETINA VB: Efecto del Isoflurano, enflurano y halothano sobre la relajación miocural. *Trabajos de Investigación. Curso de Especialización en Anestesiología del CMLR, México, D.F., 1986; V:625-643.*
- 39.- MILLER RD, WALL WL, DOLAN WM, STEVENS WC, EGER EL II: Comparative neuromuscular effects of pancuronium, gallamine and succinyl choline during forane and halothane anesthesia in man. *Anesthesiology* 1971; 35:509-514.

ESTA TESTS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 40.- HERNANDEZ GJM, PEREZ TL, ZETINA VB, RAMOS AJ: Estabili--
dad cardeovasuar durante la reversión del bloqueo neuro
muscular no despolarizante en el paciente de edad avanza
da. Trabajos de Investigación. Curso de Especialización
en Anestesiología del CMLR, México, D.F. 1984; II:55-68.
- 41.- HERNANDEZ GLE, ZETINA VB, PEREZ TL: Antagonismo del blo
queo neuromuscular no depolarizante con atropina neostig
mina y glicopirrolato-neostigmina. Trabajos de Investiga
ción. Curso de Especialización en Anestesiología del CMR,
México, D.F.: 1986; V: 355-375.
- 42.- OWENS WD, WALD BRAUM LS, STEPHEN CR: Cardiac dysrhythmia--
following reversal of neuromuscular blocking in geriatric
patients, Anesth. Analg 1978; 57:186-190.
- 43.- MIRAKLUR RK: Glycopirrolate-neostigmine mixture for anta
gonism of neuromuscular block. Comparison with atropine--
neostigmine mixture. Br. J. Anaesth 1977; 49:827-830.
- 44.- PACHECO MA, CARDOSO GLE, ZETINA VB, PEREZ TL.: Evalua--
ción de la relajación muscular por medio de un dinamóme--
tro. Trabajos de Investigación, Curso de Especialización
en Anestesiología del CMLR, México, D.F., 1985; IV:105--
-117.
- 45.- HASSEN HA, SAVARESE SJ: Monitoring of neuromuscular fuc--
tion. Anesthesiology 1976; 45: 218-223.