

28  
2ej 11202

BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES (COMPETITIVOS)  
PANCURONIO, ATRACURIUM, VECURONIO.  
(REVISION BIBLIOGRAFICA)

PARA OBTENER EL TITULO EN  
LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA  
PRESENTA  
DR. GONZALO LOPEZ BAUTISTA  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO  
MEDICO NACIONAL I.M.S.S.

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. MARIO VIDAL PINEDA DIAZ  
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL.  
HOSPITAL DE PEDIATRIA

FALLA DE ORIGEN



## **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

TITULO DEL PROYECTO.....	I
AREA ESPECIFICA DEL PROYECTO.....	II
PERSONAS QUE PARTICIPAN.....	III
FUNDAMENTACION DE LA ELECCION DEL TEMA.....	IV
A).- FUNDAMENTACION PERSONAL.	
B).- FUNDAMENTACION PROFESIONAL.	
C).- FUNDAMENTACION BIOPSIICOSOCIAL.	
1.- BIOLÓGICO.	
2.- PSICOLÓGICO.	
3.- SOCIAL.	
OBJETIVOS.....	V
A).- OBJETIVOS PRIMARIOS.	
B)._ OBJETIVOS SECUNDARIOS.	
HIPOTESIS DE TRABAJO.....	VI
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	VII
CRITERIOS.....	VIII
ORGANIZACION.....	IX
INTRODUCCION.....	X
ANALISIS.....	XI
SINTESIS.....	XII
BIBLIOGRAFIA DEL PROYECTO.....	XIII

I.-

RELAJANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES NUEVOS BROMURO DE  
PANCURONIO, BESILATO DE ATRACURIUM, VECURONIO.

II.-

SE ENCUENTRA PROYECTADA EN EL AREA FARMACOLOGICA Y APLICACIONES  
CLINICAS DENTRO DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA.

III.-

AUTOR DE LA TESIS:

DR. GONZALO LOPEZ BAUTISTA

RESIDENTE DEL 2° AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA,  
HOSPITAL GENERAL C.M.N.

ASESOR: DR. MARIO VIDAL PINEDA DIAZ

ADSCRIPCIÓN: HOSPITAL DE PEDIATRIA C.M.N.

HOSPITAL ESPECIALIDADES C.M.N.

#### IV.-

##### A).- FUNDAMENTACION PERSONAL.

Durante mucho tiempo se han empleado como medicamentos coadyuvantes en los procedimientos anestésicos un sin fin de sustancias para mejorar la relajación musculoesquelética, derivados del curare sin minimizar sus efectos colaterales indeseables, el interés desmedido de encontrar y conocer nuevos agentes sin los efectos colaterales indeseables ya conocidos, y aplicarlos en los procedimientos anestésicos, en beneficio de los pacientes. Disminuyendo así la morbimortalidad, y vislumbrando un futuro mejor en la recuperación clínica del paciente.

##### B).- FUNDAMENTACION PROFESIONAL.

Es de vital importancia el conocimiento pleno de los relajantes neuromusculares para el médico anesthesiologo ya que es un primordial coadyuvante en los actos anestésicos y quirúrgicos.

##### C).- FUNDAMENTACION BIOPSIICOSOCIAL.

Biológico: El hombre desde tiempos inmemorables ha buscado la manera de utilizar sustancias, en beneficio propio, o bien la aplicación de estas para la caza de animales, hasta la aplicación de estos elementos en la medicina.

Actualmente en diversos campos de las ciencias biológicas.

Psicológico; Se han efectuado estudios electroencefalograficos

para diferenciar los efectos de los relajantes neuromusculares, atracurium incrementa voltaje y frecuencia con un ritmo predominante rápido, alfa y beta, estos cambios son atribuibles al metabolismo llamado laudanocine dicha alteración EEG no implica manifestaciones clínicas.

Social: En el continuo e insesante aprendizaje y descubrimiento en las diferentes sustancias farmacológicas que hoy en día se utilizan para coadyuvar en el tratamiento de diferentes padecimientos en las civilizaciones en las que se desenvuelve el hombre actual, es prioritario enmarcar y -mencionar los relajantes neuromusculares.

#### V.-

Al efectuar esta revisión bibliográfica se pensó en los siguientes objetivos.

##### A).- Objetivo primario.

Determinar las nuevas tendencias en cuanto a sus - propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los relajantes neuromusculares, puesto que el ejercicio de la anestesiología buscamos eliminar en cuanto sea posible, los efectos colaterales indeseables.

##### B).- Objetivo secundario.

- 1.- Conocimiento bien definido de los relajantes neuromusculares ya mencionados.
- 2.- Valorar nuevos descubrimientos, trabajos clínicos - y farmacológicos.
- 3.- Proporcionar seguridad a los pacientes y una amplia variedad de alternativas en la anestesia.
- 4.- Para ser una motivación para las futuras generaciones de anestesiólogos.

## VI

La revisión bibliográfica de relajantes neuromusculares no despolarizantes es útil porque beneficia, actualiza, proporciona pauta sobre el manejo en anestesiología.

## VII

Durante mucho tiempo, desde el descubrimiento de los relajantes neuromusculares, curáre, D-tubocirarina, succinilcolina, etc.

Se ha tratado de eliminar los efectos colaterales indeseables, sin lograr suprimirlos, en perjuicio del paciente. Por lo cuál se investigará, revisará los descubrimientos en este campo de la anestesiología.

## VIII

### I.- Selección:

- a).- Información primaria.- Sera a través del Index - Médicus, de diferentes artículos de revistas bibliográficas de anestesiología.
- b).- Información secundaria.- Por medio de libros de texto de anestesiología sobre el tema correspondiente.

## INTRODUCCION

Los datos históricos de los cuales tenemos referencias, se remontan a los indios que vivían a orillas del Río Amazonas y Orinoco.

La droga tiene una larga y romántica historia. La técnica para preparar el curare solo la conocían los brujos y hechiceros, -- curanderos de las tribus. Desde entonces las aplicaciones de esta sustancia y sus derivados a sido diversa y amplia en el estudio de la medicina.

Se han buscado y usado coadyuvantes anestésicos con ciertas ventajas y desventajas pero que sin embargo han contribuido a mejorar las condiciones clínicas del acto anestésico quirúrgico.

Sin embargo los estudios farmacológicos y farmacodinámicos que se han realizado incesantemente analizando las estructuras químicas de ciertos medicamentos tan importantes como son los bloqueadores neuromusculares para optimizar el efecto deseado y -- anular los efectos colaterales indeseables de los mismos. Gracias a los adelantos y a la alta tecnología Farmaco-Químico-Médica se han realizado modificaciones interesantes en las estructuras farmacológicas de las ya existentes.

El resultado ha sido en beneficio de los pacientes que han sido sometidos en los últimos años, a actos anestésicos-quirúrgicos. Principalmente en aquellas en los cuáles las funciones hemodinámicas y metabólicas se encuentran con algún tipo de fisiopatología.

Esto traerá como consecuencia lógica una disminución de la morbi-mortalidad a nivel estadístico y obviamente en una evolución trans-postanestésico más satisfactoria, dependiendo de la patología quirúrgica.

Me es conferida la motivación de revisar los nuevos agentes no-despolarizantes, en el transcurso de la residencia de anestesiología en C.M.N.

Ya que su aplicación de estos se lleva a cabo en U.S.A y C.M.N. para investigación clínica en el mismo C.M.N, como ya se referirá más adelante.

## XI.-

### ANALISIS

Se realizaron las traducciones correspondientes de la información primaria, en la cual se analizó los diferentes puntos de vista de los autores de artículos de tipo experimental y clínico.

se obtendrán conclusiones personales las cuales se aplicarán al proyecto.

Se complementará con resúmenes de información secundaria.

## XII.-

### SINTESIS

Se recopilará la información en fichas de trabajo las cuales se organizaron sistemáticamente dándoles un orden de acuerdo a la importancia de cada una de ellas.

IX.-

- CAPITULO I : HISTORIA .- Descubrimiento y evolución.
- CAPITULO II: DESCRIPCION DE SUS CARACTERISTICAS  
FISICO-QUIMICAS  
FARMACICINETICA Y FARMACODINAMIA
- CAPITULO III: MECANISMO DE ACCION Y TOXICIDAD
- CAPITULO IV: APLICACIONES CLINICAS
- CAPITULO V: ANTAGONISTAS ESPECIFICOS
- CAPITULO VI: INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS

## CAPITULO I.-

La experimentación con el veneno sudamericano depositado en flechas, denominado curare, fue uno de los primeros ejemplos de -- trabajo científico en farmacología. Magendie y su discípulo -- Claude Bernard estudiaron los efectos de este tóxico, sobre pre -- paraciones neuromusculares en el siglo XIX. Claude Bernard, pu -- do demostrar que el fármaco impedía la respuesta del músculo al estímulo nervioso y que no impedía que el músculo respondiera a la estimulación directa, ni bloqueaba la conducción en el ner -- vio, por lo tanto parecía ejercer su acción a nivel de la unión neuromuscular.

El principio activo del curare es la d-tubocurarina, ésta -- es una molécula grande, en la cual existen dos estructuras de -- amonio cuaternario separadas por una distancia calculada en 14Å.

Alexander Crum Brown y Thomas Richard Fraser (1868 y 1869), realizaron investigaciones que permitieron conocer que la acción curarizante (bloqueadora neuromuscular) de algunos compuestos, -- se debía a la inclusión en su molécula de amonios cuaternarios.

Boehm, en 1894 explicó que los alcaloides cuaternarios del -- curare eran más activos que los terciarios, comprobándose tam -- bién que las sustancias con más de un grupo cuaternario pueden -- ocupar dos de los receptores colinérgicos de la placa neuromus -- cular, con tal de que la distancia entre ambos amonios estén -- entre 7 Å (como en el caso de la succinilcolina) y 14 Å (como -- en el caso de la d-tubocurarina).

La introducción de compuestos de curare purificados en la -- anestesiología, estimuló el interés por el desarrollo de medi -- camentos curariformes sintéticos. El principio que guiaba esta -- síntesis fue el conocimiento de que los compuestos han de tener -- una estructura de amonio cuaternario y que estos nitrógenos de -- ben estar separados por una distancia óptima de 14 Å. Los com -- puestos resultantes fueron el trietioduro de galamina (Flaxe -- dyl), el cloruro de benzoquinonio (Mytolon), el bromuro de deca -- metonio (Syncurare) y el cloruro de succinilcolina (Anectine).

El 1956 Mc Shefferty y en 1964 Mc Corkindale estudiaron los constituyentes químicos de la planta *Leontice leortopetalum* - - Linn, encontrando que uno de sus principales alcaloides era el denominado petalina, que es una sal cuaternaria, cuyo nombre -- químico es la 1-benziltetrahydroisoquinolina, no relacionada -- con la molécula de la d-tubocurarina, siendo la primera estructura química con propiedades bloqueadoras neuromusculares que - se degrada en un medio alcalino, por la conocida eliminación -- Hofmann. El siguiente paso fue la síntesis a partir de esta -- sal monocuaternaria, de un compuesto bicuaternario con una es-- tructura que proporcionara un bloqueo neuromuscular competitivo de alta selectividad y que se degradara por la eliminación Hofmann.

Las dos primeras series de estos medicamentos, perdieron su potencia, además de que no eran totalmente fragmentados por el efecto Hofmann. El problema se resolvió sustrayendo de la molécula primaria el grupo Bi-fenocil. Esto último se experimentó en tres series de compuestos logrando mayor potencia, con degradación completa por Eliminación Hofmann, pero poseían un indeseable bloqueo vagal.

La cuarta serie constituida por cuatro compuestos, permitió una potencia útil en clínica humana, sin bloqueo vagal, con eliminación completa tipo Hofmann y una adecuada solubilidad en agua.

En 1981 Hughes hace una descripción farmacológica del atracurium y posteriormente Payne, realiza la primera experiencia clínica con atracurium en seres humanos anestesiados.

Por otra parte desde 1959, se inició la investigación de -- moléculas de origen esteroide con efectos terapéuticos no hormonales, de entre los cuales destacaba el bloqueo neuromuscular.<sup>9</sup> Estas moléculas (androstanos y pregnanos), fueron conocidas detalladamente lográndose introducir dentro de su estructura química, algunos radicales que imprimieron a su conducta farmacológica tiempos de latencia y acción idóneos para situaciones clínicas, además de mayor potencia relajante muscular y menos efectos indeseables. La inclusión del radical 1,2-amino alcohol --

(1964), facilitó la síntesis en pocas semanas del bromuro de pancuronio (derivado bicuaternario).

Durant,<sup>11</sup> realizó importantes investigaciones sobre 16 derivados monocuaternarios del bromuro de pancuronio, estas observaciones definieron la actividad bloqueadora neuromuscular de estos derivados durante la fase experimental y con respecto a su precursor químico.

En 1973 Buckett, Hewitt y Savage, describieron la síntesis y farmacología experimental de los derivados monocuaternarios 2 beta, 16 beta dipiridino-5 alpha, 17 beta-diacetoxi-5 alpha androstanos, dando a conocer el compuesto más potente de esta serie, el ORG NC 45, sin embargo en ese momento se consideró que este compuesto no tenía ventajas con respecto al bromuro de pancuronio y se abandonó su investigación.

Durant en 1974, reportó que el ORG NC 45 no tiene efectos cardiovasculares indeseables cuando se emplea en gatos, en contraposición con la acción vagolítica del bromuro de pancuronio. En consecuencia en 1980,<sup>10</sup> publica su ya clásico artículo en el que describe las características farmacológicas del bromuro de vecuronio (ORG NC 45), ya que son a saber: inestable en agua y que en relación al pancuronio, al suprimirse el grupo metilo del anillo esteroide disminuye su acción vagolítica, debiendo a su naturaleza lipoproteica a la presencia de una amina terciaria, haciéndolo más susceptible a los microsomas hepáticos, razón por la cual su tiempo de acción es más breve, así mismo las sustituciones en el anillo B, mantienen su alta especificidad sobre el receptor colinérgico de la placa neuromuscular.

El primer trabajo reportado del empleo de vecuronio en seres humanos anestesiados lo realizó Agostom.

Tanto el atracurium como el vecuronio, son bloqueadores neuromusculares que representan un avance sustancial en el grupo de relajantes ya que tienen menos efectos indeseables, tiempo de latencia y acción cortos permitiendo planear mejores y más racionales estrategias transanestésicas de relajación muscular.

Tienen también un amplio campo de posibilidades terapéuti-

cas fuera de los eventos anestésicos. Y por último sus caminos biodegradativos resultan ser más inocuos para pacientes con -- trastornos hepáticos y renales. 1-7-8-9-24-31

## CAPITULO II

### PANCURONIO:

El pancuronio es un esteroide con dos grupos de amonio cuaternario fijos en la molécula, pero sin acción esteroide. El pancuronio es un relajante no despolarizante, y el bloqueo que produce es invertido con rapidez mediante anticolinesterasas. Es cinco veces más potente que la D-tubocurarina, no produce bloqueo ganglionar ni liberación de histamina, y no tiene toxicidad en dosis de 25,000 veces la de bloqueo en el gato cuando se da apoyo ventilatorio.

El pancuronio suele administrarse en dosis relacionadas con el peso del paciente. Tanto la intensidad como la duración del bloqueo son modificadas por los factores ya señalados y por el grado de relajación que se requiere. Las dosis de 0.02 a 0.04 mg por Kg de peso producen un bloqueo neuromuscular mínimo o moderado, y los de 0.06 a 0.1 mg por Kg producen bloqueo profundo (cuadro). Se puede usar la dosis más alta para proporcionar condiciones de intubación comparativas a las que se usan con succinilcolina.

La duración del bloqueo es algo más prolongada que la producida por la D-tubocurarina, pero cuando se valora la duración mediante estimulación nerviosa periférica, esta es semejante con cantidades equipotentes de D-tubocurarina. Hay variaciones notables en intensidad también. Por lo común, cuanto más grande la intensidad de bloqueo, mayor la duración. Las dosis iguales-subsecuentes de pancuronio aumentan ligeramente la intensidad y mucho la duración del bloqueo.

Aunque el mecanismo de bloqueo y la eliminación del pancuronio son semejantes a los producidos con D-tubocurarina en casi todos los aspectos, los efectos cardiovasculares difieren. El pancuronio aumenta la frecuencia cardiaca en 16 a 50 por ciento, posiblemente por un efecto vagolítico. El mayor aumento de la frecuencia cardiaca se observa en pacientes con frecuencias cardiacas más bajas antes de administrar pancuronio. La presión --

arterial sistólica puede aumentar poco, y aumenta el gasto cardíaco. En ocasiones se observan extrasístoles ventriculares o discociación A-V por lo común como acompañantes del empleo de un agente anestésico volátil como halothane. Los cambios en la frecuencia cardíaca o en la presión arterial no se relacionan con la cantidad o la concentración anestésica de pancuronio.

El pancuronio es un nuevo agente importante en la lista de fármacos de bloqueo muscular. Están claras las ventajas de utilizar un agente de acción prolongada cuyos efectos puedan invertirse al terminar la cirugía en vez de aplicar una infusión continua de succinilcolina. De los agentes no despolarizantes disponibles, la D-tubocurarina produce hipertensión por bloqueo ganglionar y en ocasiones liberación de histamina. La galamina, aunque no produce depresión cardiovascular, no tiene una vía excretoria alterna además de la eliminación renal, y hay pruebas que sugieren que los efectos del medicamento son difíciles de invertir. El pancuronio se vuelve cada vez más el agente de bloqueo neuromuscular único que se usa durante la anestesia. La falta de depresión cardiovascular lo convierte en el agente de bloqueo de elección en el paciente hipovolémico, o cuando se administran anestésicos vasodilatadores. Los efectos colaterales despolarizantes de la succinilcolina se pueden evitar si se logra la intubación con ayuda del pancuronio.

La utilización de la molécula esteroide como armazón básico al que poder añadir grupos biológicamente reactivos ha originado la producción de dos series de sustancias químicas con propiedades relajantes musculares. Una serie incorpora grupos amonio cuaternario al mismo anillo de la estructura; la otra resulta de incorporar grupos onio reactivos al esqueleto de la molécula esteroide. Esta última serie ha dado origen al pancuronio (Bukett y Bonta, 1966) y al dacturonio (Feldman y Tyrreyy, 1970). El pancuronio fue introducido en la práctica clínica por Baird y Reid (1967). En los cinco años siguientes tuvo gran aceptación como relajante no despolarizante potente, seguro relativamente de efectos secundarios. (A continuación se indica la estructura química del fármaco).

### Propiedades Farmacológicas.

El bromuro de pancuronio es un relajante muscular no despolarizante de efecto rápido y cuya acción, después de administrar una dosis que origine exactamente una parálisis del 100%, es ligeramente más corta que la del curare. Se ha demostrado -- que la rapidez con que se inicia la acción está en función de -- la dosis administrada y, por lo consiguiente, del gradiente de concentración entre la sangre y el receptor. Administrando una dosis que produzca una parálisis del 75%, la rapidez con que -- esta se inicia es similar a la del curare.

La principal ventaja del pancuronio es la ausencia de efectos sobre el sistema cardiovascular (Baird, 1968; Sellick, 1968; McDowall y Clarke, 1969), en un estudio por Stoetlin (1972) con firmó que el pancuronio no provoca reducción del volúmen sistólico y que el volúmen minuto puede aumentar a consecuencia del incremento de la frecuencia cardíaca. A diferencia del curare, el pancuronio tiende a aumentar la presión sanguínea arterial.

La taquicardia que se observa después de administrar este fármaco es menor que la producida por una dosis paralizante de galamina. En los experimentos con corazón aislado de conejo, la dosis necesaria para antagonizar la acetilcolina fue equivalente al nivel sanguíneo que se alcanzaría después de administrar una gran dosis de pancuronio a un paciente, suponiendo que no existiera redistribución.

A las dosis usadas en la clínica el pancuronio no presenta propiedades gangliopéjicas significativas. No parece que provoque liberación de histamina y no se han descrito respuestas -- alérgicas (?).

### DISTRIBUCION METABOLISMO Y EXCRESION:

El fármaco pasa rápidamente al líquido extracelular y se -- concentra en el hígado y los riñones. La mayor parte de la dosis inyectada puede recuperarse en la orina de los animales en 24 horas. Sin embargo existen abundantes pruebas que parte del-

pancuronio administrado se metaboliza en el hígado. De tal forma que el 30 por ciento se inactiva después de pasar por el hígado. No se sabe de forma fehaciente si esto se debe a una alteración biológica en el anillo lateral o a la escisión del núcleo esteroide. Sin embargo, por analogía con otros agentes esteroideos parece más probable que la pérdida de las propiedades relajantes se deba a una modificación biológica de las cadenas laterales.

No se ha comprobado que el pancuronio presente ninguna de las propiedades biológicas de los esteroideos de origen natural.

El pancuronio es un relajante muscular eficaz, sin las desventajas del curare. Sin embargo, mientras no se conozca totalmente su destino del organismo se utilizará con precauciones, restringiendo la dosis total al mínimo imprescindible. Se han comunicado casos de parálisis prolongada al igual que con los demás relajantes no despolarizantes. Hasta que no se conozca el destino del pancuronio, resulta imposible estar seguros de la causa de éstas dificultades.

La sustancia activa de pavulon es el bromuro de pancuronio, un aminoesteroide que bloquea la transmisión de los impulsos nerviosos motores a los receptores musculares estriados. No provoca despolarización de la placa terminal. No posee actividad hormonal.

Una dosis inicial de 0.08 mg/kg por vía endovenosa tiene un periodo de latencia de 45 segundos, con un efecto máximo al cabo de 90 a 120 segundos y una duración media de 60 minutos de acción. La proporción entre las potencias de pavulon-D-tubocurina es de 6 7:1.

Entre las propiedades particulares presenta:

- Tiene una instauración más rápida de la acción que otros relajantes musculares no despolarizantes; dosis más elevadas pueden crear las condiciones más satisfactorias para intubación.
- No existen fasciculaciones asociadas con los relajantes musculares despolarizantes.

- El efecto liberador de histamina no existe; por lo que no es de esperar la broncoconstricción no otro síntoma alérgico (?).
- No existe actividad bloqueante de los ganglios, por lo que, por la falta de liberación de histamina, no se presenta hipotensión sino todo lo contrario.
- La acción vagolítica del miocardio es mínima. Hay elevación de la frecuencia cardiaca y una elevación ligera de la presión arterial media.
- Disminuye la presión intraocular e induce la miosis siendo -- favorables en cirugía oftálmica intraocular.
- Es más tolerable en pacientes para cirugía geriátrica y en -- los elevados de riesgo quirúrgico.
- Es adecuado en pacientes con función renal reducida e insuficiencia hepática, aún cuando deba regularse la dosis.
- La acción se invierte de un modo rápido y completo por los -- inhibidores de la colinesterasa (neostigmina, piridostigmina, - - etc.). 46-18-1

#### Indicaciones:

Está indicado en la anestesia general como coadyuvante con el fin de obtener relajación muscular, de modo que se faciliten las maniobras, manipulaciones quirúrgicas y de intubación tanto en adultos como en niños. 7-8-9-24-31

El besylato de atracurium sintetizado en 1982. es un relajante muscular no despolarizante derivado de la planta LEONTICE LEONTOPETALUM LINN. La molécula con nitrógeno cuaternario presenta una vía de degradación espontánea puramente química (no enzimática) activada únicamente por un medio alcalino, un pH -- fisiológico y temperatura corporal normal sin la intervención de mecanismos hepáticos o renales. Esta degradación química de las sales cuaternarias del amonio cuaternario primeramente la descubrió A. W. Hoffman en 1851 por lo que recibe el nombre de "eliminación Hoffman". La Eliminación Hoffman es promovida por la combinación de sus propiedades electroestáticas de los grupos carbonilester y de las cargas positivas de su nitrógeno; el electrón funciona como abridor, esto resulta en la destrucción

de la estructura bicuaternaria esencial para la actividad de -- bloqueo neuromuscular. La fragmentación molecular da un metabolismo principal la LAUDANOSINA y el MONOACRILATO CUATERNARIO -- sin efectos cardiovasculares ni neuromusculares; por otra parte se acompaña también por una hidrólisis éster cuyos fragmentos -- son inactivos ( ACIDO CAUTERNARIO Y ALCOHOL CUATERNARIO ). Las -- tazas de colinesterasas, la función hepática o renal no influen -- yen en la potencia y degradación del atracurium, sin embargo, -- si influyen con el pH y la temperatura. Cuando se desciende la -- temperatura se disminuye la velocidad de inactivación como ven -- taja, su aumento acelera la velocidad de inactivación. El pH al -- calino, acelera su inactivación, cuando el pH aumenta por alcalo -- sis respiratoria o metabólica; contrariamente el bloqueo aumenta -- cuando el pH se reduce. Esto es importante cuando se utiliza -- como agente de infusión de 300-600 mcgr/kg. 11

Los metabolitos se han administrado a dosis de 10 veces por -- encima de la dosis terapéutica del atracurium y solamente esca -- sos efectos se observaron; todos los metabolitos se encontra -- ron en orina y bilis en un 90 por ciento a las 7 horas. Por lo -- tanto la dosis de 0.3 a 0.6 mg de atracurium no tiene importan -- cia farmacológica en pacientes sanos o con insuficiencia renal. La farmacocinética y farmacodinamia del atracurium ha sido des -- crita en niños sanos y con enfermedad renal; no se ha encontra -- do diferencias en los resultados. La respuesta hemodinámica de -- halogenados a pesar del estado anormal preoperatorio los cam -- bios son de una manera semejantes en niños sanos y anefríticos, -- sin significancia estadística (halothane, enflurano e iso -- flurano), sin embargo prolongan el bloqueo del atracurium, prin -- cipalmente el halothane. Un peligro potencial de nefrotoxicidad -- en la presencia de metabolitos fluorinados de los halogenos, so -- bre todo en anestias prolongadas o en pacientes con transplan -- te renal; en procedimientos cortos o moderados no alcanzan las -- cifras consideradas como tope que son de 50 a 100 micromolas -- cúbicas, el enflurano en niños sanos alcanza apenas de  $33.6 \pm 28$  -- ( $\mu\text{M}^3$ ). La secuencia de nefrotoxicidad es la siguiente: metoxi--

fluorano, en flurano, isoflurano y halothano, todos incrementan el aclaramiento de creatinina. 14-12

Los pacientes pediátricos con hipotensión severa o disminución del flujo sanguíneo, la inactivación del atracurium no se afecta, por lo tanto no depende de la función renal o hepática, o de una función disminuida para transportar la droga a esos órganos de los sitios de acción de los músculos. Esto deduce, que el atracurium puede utilizarse en pacientes graves con circulación disminuida con poco riesgo de prolongación de bloqueo o de recurización.<sup>1</sup>

El bromuro de vecuronio (norcuron),- es un análogo esterooidal del pancuronio sin metilación del 2 piperidino, este cambio en la estructura hace a la molécula inestable en solución, lo que se ha evocado como responsable de su duración intermedia, la remoción del grupo metilo en la posición 2 controbuye a su eliminación biliar; presenta un ligero efecto acumulativo, la duración intermedia de acción es debida a su rápido aclaramiento plasmático. La cinética estudiada en pacientes con insuficiencia renal demuestra que la eliminación de su vida media es prolongada únicamente en un 20 por ciento y que el aclaramiento está reducido en un 3 por ciento comparada con individuos normales. La duración de acción en niños es también prolongada debido a un mayor volumen de distribución o de inmadurez hepática.

Finalmente el niño tiene aumento en la relativa cantidad de músculo como una proporción de peso corporal, hay cambios en la función renal y en el tamaño en el comportamiento del líquido extracelular y en el aparente volumen de distribución. Estos factores influyen, en parte en la relación dosis respuesta en niños y adultos. Puesto que el volumen del líquido extracelular varía con la edad y peso, pero no con la superficie corporal. El uso de mg por metro cuadrado provoca marcada diferencia en el volumen de distribución de los relajantes en pacientes de edades diversas y según la anestesia con la misma técnica. Las curvas dosis respuesta para el atracurium en microgramos por kilogramo o de microgramos por metro cuadrado son paralelas, no

hay diferenciación, ya sea en bolos o en infusión de 90 = 90 --  
mcgr/kgr Dosis mantenimiento 0.03 - 0.05 mg/kg. 1

CARACTERÍSTICAS QUÍMICAS

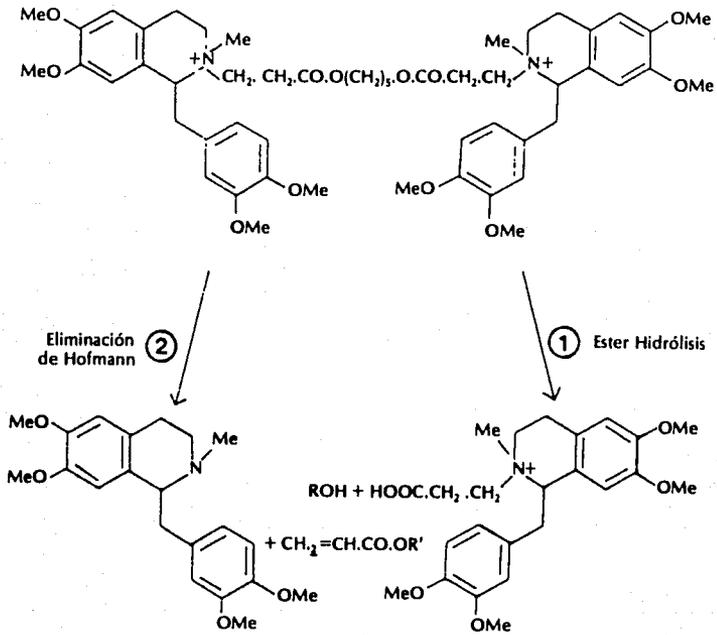
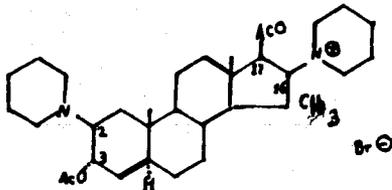


FIGURA 1. Estructura Química del atracurio; las flechas indican las posibles vías metabólicas.



Estructura Química del vecuronio .

## FARMACODINAMICA - FARMACOCINETICA

**METABOLISMO Y CINETICA DE ATRACURIO.** Una sobrerrevisión.

El atracurio es destruido en el organismo por dos mecanismos. - Eliminación de Hoffmann y la hidrólisis de esteres. La degradación Hoffmann química es rápida a temperaturas y PH fisiológico. La hidrólisis es catalizada por enzimas pero por otras enzimas que pseudocolinesterasas. Los productos de estas reacciones esta bien demostrado que carecen de efectos bloqueadores neuromusculares y cardiovasculares, con las concentraciones encontradas despues de la administración de las dosis terapeuticas de atracurio. Estudios con radio marcadores en gatos anestesiados que el atracurio y sus metabolitos son excretados en bilis y en orina. La cinetica plasmatica es inalaterada por la ligación bilateral de los vasos sanguíneos renales. Preliminares estudios demostraron que el atracurio no cruza la barrera placentaria - en grado significativo y que la droga puede ser usada en operación Cesárea con amplia seguridad.15

Combinación de estudios de farmacocinética y farmacodinamia de una dosis simple de atracurio en bolo.

Mediaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas simultaneas fueron hechas en seis pacientes seguidas de 0.3 mgs / kgs de atracurio. Buena correlación entre concentraciones plasmaticas; y respuesta para todos los pacientes que recibieron una EC 50 de  $0.29 \pm 0.04$  (SD) yg ml l, y un coeficiente elevado de  $4.6 \pm 0.5$  (SD). 16

Farmacocinética y farmacodinámica y la relación dosis - respuesta de la administración de atracurio I.V. Un completo y nuevo modelo farmacocinético y farmacodinámico MODELO 1 PARA un nuevo bloqueador no despolarizantes, atracurio, es propuesto con la cuenta computada de tetanización y una simple respuesta de contracción despues de la administración de atracurio I.V. - Las mediciones y la derivación standar de los parametros cinéti

cos son dados por los estudios realizados en 19 pacientes y 8 - pacientes de los parametros farmacodinámicos y farmacocinéticos fueron estudiadas. Las resultantes fueron similares en gatos y en hombres. 17

Clinica farmacológica de vecuronio y atracurio.

Ambos poseen adicional flexibilidad para el uso clínico de bloqueo neuromuscular. La corta duración de acción, la carencia de efectos cardiovasculares y la carencia de dependencia renal para su eliminación lo provee de ventajas clínicas sobre otros - agentes bloqueadores no despolarizantes. 5

ATRACURIO concepto - La designación de una droga bi cuaternaria de amonio bloqueador neuromuscular incorporado a la eliminación a la vía s Hoffmann como una nueva vía de degradación descrita. Destrucción en vivo de la estructura esencial bi cuaternaria - para la actividad de bloqueo neuromuscular. Por la combinación de la eliminación de Hoffmann y la hidrolisis de ester dirigida por inocuos productos imprevistos de efectos cardiovasculares y neuromusculares y por un tiempo de acción de curso sin afectar los niveles plasmáticos de actividad esterases, función hepática o renal. 32

Comparación de vecuronio, atracurio y tubocurarina en pacientes normales y en pacientes sin función renal Vecuronio dosis inicial de 0.1 mgs / kg dosis de incremento de 0.04 mgrs/kg a 21 - pacientes normales y 21 anéfricos. No hubo diferencias significativas entre los grupos en el efecto o duración del mismo efecto de acción, o acción del efecto, de sus dosis de inicio o de incremento excepto en dos pacientes anéfricos que fueron resistentes a la droga.

La reversión con neostigmina fue satisfactoria en pacientes normales la dosis de vecuronio fue lenta atracurio 0.5 mgrs/Kg (26 - pacientes). Las dos primeras dosis de incremento de vecuronio - fueron administradas significativamente más fácilmente que las-

correspondientes incrementos de atracurio (0.2 mgrs/Kg). Pero la duración de acción de dosis de incremento sobre todo no diferencias significativas, sin embargo en pacientes anefricos, excepto en pacientes resistentes. El comportamiento de ambos medicamentos atracurio y vecuronio fueron similares en 26 pacientes. En comparación con dosis inicial de tubocurarina 0.5 mgrs/Kg 20 pacientes anefricos, 0.6 mgrs 21 pacientes normales y 20 anefricos. Demostró prolongación de su acción y menos predecible. Esto es particularmente en el grupo de pacientes anefricos la acción persistió después de dar deostigmina.35-3-4

Investigaciones clínicas comparativas de vecuronio atracurio y pancuronio.

Los tres relajantes no despolarizantes fueron comparables en un estudio respecto a su principio de acción, duración y las condiciones de intubación endotraqueal. Una variante en el tipo de anestesia balanceada, con flunitrazepan, fentanil, N20/O2 fue usada. Las siguientes dosis fueron consideradas equipotentes, vecuronio 0.07/0.10 mcgrs, atracurio 0.35/0.5 mcgrs, pancuronio 0.08/0.115 mcgrs. El grado de bloqueo neuromuscular fue asegurado de una manera semicuantitativamente, usando el tres de cuatro. No hubo diferencias significativas en los tres relajantes en inicio de acción fue determinada. Después de altas dosis casi siempre la parálisis total se efectuó a los 60 segundos. Fácilmente, condiciones adecuadas para la intubación, en la mejoría de los casos después de 3 minutos de la inyección de la droga, después de altas dosis las condiciones para la intubación ocurrió a los 30 y 60 segundos. Ambos son adecuados para intubación rápida pero con el inconveniente para de prolongada acción, después de una baja dosis inicial el tiempo de recuperación para lograr un 25% fue de un promedio vecuronio 20.3+- 7.0, atracurio 28.0 +- 3.1, pancuronio 53.3 +- 14.8 .

Ambas drogas tienen ventajas importantes sobre pancuronio.

No tiene efectos acumulativos. 41

Para determinar la influencia de la función renal, en la farma-

ciología de atracurio. Se escogieron 10 pacientes con insuficiencia renal y 10 pacientes sanos (trasplante renal de cadaver) fueron anestesiados con oxido nitroso y Halotano. Atracurio dosis de 0.5 mgr/kg fueron dados en bolos IV y muestras de plasma fueron recolectadas sobre un periodo de 4 hrs. Laudanosine uno de los principales metabolitos (ocho del grupo normal) usando un intercambio iónico del líquido cromatográfico del líquido analizado. Las concentraciones plasmáticas de atracurio fueron para cada paciente fueron titulados para dos modelos de compartimientos farmacocinéticos. El inicio, duración y recobro de acción del bloqueo neuromuscular fueron medidos. No hubo diferencias significativas entre los pacientes normales y los de insuficiencia renal.

Las mediciones de los niveles de laudanosine seguidos de atracurio con niveles pico de  $199 \pm 31$  ng/ml a 2 min. Los autores concluyeron que la farmacodinámica y farmacocinética de atracurio no son alteradas por la falla renal. 27

Efectos de bloqueo neuromuscular de atracurio en pacientes con enfermedad renal crónica.

Los efectos de la relajación muscular de atracurio fue monitorizado y medido por el fortalecimiento del músculo abductor (TH) sacado por un estímulo supramáximo del nervio radial o medial de la muñeca. En orden para la facilitación de la intubación endotraqueal, a dosis de 0.6 mgr/kgs fue administrado en 10 pacientes con insuficiencia renal crónica completa. Los resultados fueron comparados con los datos obtenidos de 20 pacientes normales. Las dosis de 0.6 mgr/k produjo adecuadas condiciones de intubación endotraqueal. Un 95% o más de depresión de (TH) fue obtenido en ambos grupos después de 3 minutos y la duración de los efectos fue similar en ambos grupos. La tardanza entre la inyección y 75% de recuperación de (TH) fué de 62 min del control y 52 min en pacientes con insuficiencia renal. Solamente el indice de recobro (Es el lapso de tiempo entre 25 y 75% de recuperación) fue acortado en pacientes con insuficiencia renal 8 min y 14 min en los controles. 40

ACCION farmacológica de los productos metabólicos de atracurio y sustancias relacionadas. Los efectos neuromusculares y cardiovascular<sub>u</sub> estan bien estudiados los metabolitos productos de atracurio en gatos anestesiados Laudonosin acido cuaternario y metholaudonosin no tienen actividad bloqueadora con la dosis -- promedio de 0.5 y .4 mgrs/Kgs. Casi siempre en monocrylate cuaternario, el alcohol cuaternario, y el analogo monocuaternario produce un B, neuromuscular dosis dependiente con esta dosis -- promedio, A 4 mgs/kgs la presión arterial media fue reducida 30 -70 mm Hg seguido de la admon de monocrilato cuaternario, laudanocíde, alcohol cuaternario, metholaudocine y analogos monocuaternarios, a estas dosis solo los analogos monocuaternarios causan significativos bloqueos simpáticos. Después de la estimulación de los nervios preganglionares.

Significativo bloqueo vagal ocurrido después de 4 mgrs/kg de monocrilato cuaternario acido cuaternario y acido cuaternario, Alcohol cuaternario y los analogos monocuaternarios. En vista de la baja potencia de estas sustancias y probable que la cuantificación presente en ellas como impureza o probable formación después de la administración de las dosis terapeuticas de atracurio (0.3 - 0.6 mgrs/Kgs IV) no son de importancia farmacológica. 14

El manejo del paciente con insuficiencia renal crónica y el uso de vecuronio en el Hospital del Centro Medico Nacional de Pediatría se ha llevado a cabo con los parametros ya mencionados en las diferentes publicaciones con excelentes resultados y sobre todo en pacientes de trasplante renal. 33

En oftalmología se ha medido la presión intraocular en pacientes pediátricos con pancuronio y vecuronio en un estudio comparativo dando como resultado una excelente tolerancia del paciente y disminuyendo la presión intraocular. 1

También se ha correlacionado la Pa CO<sub>2</sub> con la presión intraocular durante la inducción de la anestesia, efecto de la dosis preparatoria dando como resultado ninguna alteración de los parametros antes mencionados y con una ventilación espontanea del paciente.

La valoración de estos nuevos agentes como son pancuronio, vecuronio, se han valorado ampliamente en el Centro Médico Nacional con excelentes resultados comparables con los resultados obtenidos en las diferentes publicaciones internacionales.

37-38-39.

## TOXICIDAD

Las alteraciones cardiovasculares y hemodinámicas que se presentan son: Hipotensión arterial, colapso cardiocirculatorio, bradicardia y paro cardiaco.

Las alteraciones respiratorias se pueden resumir: apnéa prolongada. Se necesitan dosis sumamente altas para provocarlas, hasta 16 veces su DE-90.

## CAPITULO III

Relación entre estructura y actividad: Los primeros intentos que se hicieron para analizar la relación entre las estructuras y la actividad de los farmacos se realizaron en el campo de los agentes bloqueadores neuromusculares, aunque entonces no se conocía el papel que desempeñaban los ingredientes activos del curare, ni el de la nicotina.

Los rasgos estructurales que distinguen a los agentes bloqueadores neuromusculares competitivos ha sido objeto de especial interés.

Son en su mayoría moléculas rígidas, relativamente voluminosas, la distancia entre los agentes competitivos rígidos, es de  $1,0 \pm 0,1$  nm. La galamina es la excepción a esta generalización, la relación funcional del curare con la acetincolina, centra la atención, en el papel de los grupos de amonio cuaternario, muchas drogas bien conocidas (atropina, quinina, estriquina) muestran marcado aumento de su potencia de bloqueo neuromuscular cuando su átomo de nitrógeno se cuaternariza. Por otra parte muchos compuestos de amonio no cuaternario, si bloquean la acción neuromuscular, otros átomos pueden sustituir el nitrógeno cuaternario catiónico, por eso se ha observado actividad bloqueadora neuromuscular, en compuestos de sulfonio, fosfonio, arsonio, estibonio, platino y osmio. La estructura de amonio cuaternario disponible de casi todos los compuestos, sugiere que el enlace electrostático o columbico, se produce entre los dos centros catiónicos, ionizados, de la droga y ciertos grupos aniónicos, en el sitio receptor.

Sitio Receptor colinérgico: El concepto de receptor colinérgico-nicotínico con el cual la ACH se combina para iniciar el potencial de acción en la placa terminal.

Se pudo en los últimos años, aislar y caracterizar al receptor nicotínico colinérgico, estos son notables progresos en la farmacología molecular.

El receptor aislado es una molécula asimétrica (14X8)nm de -- 250 000 daltons se compone de múltiples subunidades de 40 a -- 69 000 daltons, con dos sitios de unión para la alfa toxinas y uno a dos para agonista-antagonista por molécula receptora, el sitio de reconocimiento agonista esta en el péptido de 40 000 daltons, el papel funcional de los otros péptidos es desconocido. La medición del número de receptores por unidad de superficie y la conductancia de la membrana, han demostrado que la -- translocación de iones, ( $5 \times 10^7$  iones por segundo) es lo bastante rápido para requerir movimientos, a través de un canal -- abierto y no por un potador rotativo de iones. Además los cambios de permeabilidad de iones mediados por agonistas, (sodio hacia dentro y K hacia fuera), pueden producirse a través de una sola clase de canales. Así el sitio de unión del agonista parece estar íntimamente acoplado, con un canal iónico, la unión del agonista provoca un rápido cambio de conformación que abre el canal.

En las áreas sinápticas el receptor esta presente con gran densidad ( $10,000 \text{ um}^2$ ) con tendencia a la localización en las juntas de los pliegues postsinápticos. La proteína abarca la membrana, como puede esperarse si prevalece un mecanismo de canal, con una extensión adicional de 3 a 4 un, en la fase extracelular. Sobre la superficie extracelular existe una cavidad dentro de la molécula receptora que toma el colorante del electrodenso, en esta forma la vista perpendicular a la superficie de la membrana es de estructuras compactas, tipo roseta de 8 un de diámetro. 18

Mecanismo de acción: El lugar celular y el mecanismo de acción han quedado bien definidos por las técnicas modernas, incluyen la aplicación microiontoforética y el registro intracelular. En resumen la combinación con los sitios receptores colinérgicos en la membrana postsináptica, si bloquea competitivamente la acción transmisora de la acetil colina.

Secuencia y característica de la parálisis: Los músculos pequeños y de movimientos rápidos como los dedos de las manos y de los pies, del maxilar inferior, los ojos y los oídos, de afectan antes que los músculos de los miembros, cuello y tronco,

en última instancia los intercostales y al final el diafragma. La recuperación se produce en orden inverso a la parálisis.

Sistema nervioso central: No poseen actividad o efectos centrales, por su incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Ganglios Autónomos: Varía en cuanto a la potencia del relajante la capacidad de poder bloquearlos, lo mismo que en el bloqueo de la placa terminal, tiene antagonistas efectivos, en los agentes anti-CHE, como la neostigmina, pero en los ganglios el antagonismo esta reforzado por la anti-CHE endógena.

Medición del bloqueo neuromuscular: En el hombre se realiza por la estimulación del nervio cubital, las respuestas se supervisan por los potenciales de acción compuestos o por la tensión muscular desarrollada, en el músculo aductor del pulgar. Las respuestas a los estímulos repetitivos o tetánicos son más útiles para evaluar el bloqueo de la transmisión, pues las mediciones individuales para medir la tensión de contracción deben relacionarse con los valores de control obtenidos antes de la administración de la droga. De este modo los programas de estímulos tales como; el tren de cuatro, las respuestas a la estimulación tónica, son los procedimientos preferidos. 9-19

Evaluación electromiográfica del bloqueo neuromuscular inducido por atracurium. Los efectos más tardíos fueron evaluados en once sujetos a dosis de 0.3 mgrs-kgs-0.6 mgrs-kgs, usando un tren de 4 y un estímulo supramaximo después de la inducción de la anestesia la relación entre la reducción y la amplitud en el potencial de acción fueron estudiados, desde el primer estímulo y en la recuperación del bloqueo neuromuscular. Durante la inducción el decremento del componente del potencial de acción fue mayor semejante al patrón observado con pancuronio, en contraste el recobro del bloqueo, el decremento fue invariablemente mayor que la reducción de amplitud del potencial de acción, ello fue considerado que los efectos consistieron con la acción de atracurio en más de un grupo de receptores en la unión neuromuscular, los efectos de atracurium fueron antagonizados por neostigmina, no se observaron efectos acumulativos. 20

Los efectos de atracurium en ratas. El propósito de este estudio era conocer el nivel de acción en la placa terminal neuromuscular y sus potenciales de acción, frecuencia y amplitud. Se usaron microelectrodos estandar, diafragma de rata aislado, concentraciones bajas de atracurium 10 a 7 moles produciendo significativa reducción en el potencial de acción y amplitud, las altas concentraciones 10 a la 5 moles, produjo disminución de los mismos parametros y además un decremento de la frecuencia. Los resultados sugieren que el primer sitio de acción es postsináptico en concentraciones altas sináptico y presináptico. 6

La interacción de vecuronio, pancuronio y DTC en la preparación del nervio frénico de hemidiafragma de rata. La combinación de los tres despolarizantes es más potente que la administración de vecuronio. El sinergismo se debe a la inhibición pre y postsináptico. 7

## FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

La mayoría de las drogas que utilizamos diariamente en la práctica clínica en nuestros pacientes, son excretadas por el riñón. En el paciente con función renal normal los cambios observados con la anestesia general dependen de varios factores como los agentes anestésicos seleccionados, dosis administrada, estado del paciente, etc. En cambio, el paciente con insuficiencia renal crónica, enfermedad renal terminal y urémia responden en forma anormal a las drogas por un detrimento importante de las funciones renales; los mecanismos de estas reacciones son:

- 1.- Disminución de la excreción de las drogas y sus metabolitos.
- 2.- Retardo del metabolismo renal de las drogas.
- 3.- Alteraciones en la farmacocinética:
  - eliminación hepática.
  - retardo del metabolismo hepático.
  - alteraciones del volumen de distribución:
    - + unión protéica.
    - + solubilidad lipídica.
    - + agua corporal total.
- 4.- Interacciones farmacológicas.
- 5.- Aumento de la sensibilidad de las drogas.
- 6.- Alteraciones de la respuesta orgánica.

La aplicación de un relajante muscular durante la anestesia es para abolir o disminuir la contracción muscular. El efecto está aumentado o disminuido y depende primariamente de los factores que determinan la distribución y eliminación de los relajantes musculares y secundariamente por el estado patológico del paciente.

Normalmente los relajantes musculares cursan con una distribución en dos fases. Una fase rápida inicial, y posteriormente una redistribución lenta con una eliminación de la molécula sin cambios o de sus metabolitos. Debido a que las moléculas están completamente ionizadas su cruce a través de las membranas celu

lares es mínimo o nulo lo que hace que ocupen un volumen de distribución pequeño, influyendo en forma importante en el período de latencia, potencia y duración. Finalmente, debido a este volumen de distribución el hígado y el riñon tienen acceso a una fracción importante del relajante de los tejidos, por lo tanto la eliminación es rápida.

La capacitación de los relajantes en los tejidos se logra primeramente en los órganos más vascularizados, posteriormente en el tejido muscular y finalmente en los tejidos pobremente irrigados como la grasa y la piel; así los niveles máximos se alcanzan en un tiempo máximo de 5 minutos. Las diferencias de presiones parciales en forma dinámica movilizan el relajante en los diferentes compartimientos, posteriormente el riñon y algunos relajantes en hígado son transportados y eliminados progresivamente. Esto es una breve descripción de los relajantes típicos en su capacitación y distribución; sin embargo, existen variaciones en los diferentes relajantes y una de ellas es la eliminación renal o hepática, o algunos no la tienen como la succinilcolina y el atracurium, vecuronio.

La excreción renal de los relajantes es eficiente y se reduce rápidamente de los niveles sanguíneos por dos motivos: primeramente se limitan en su distribución, ya que el riñon tiene acceso al total del relajante en el organismo, sin embargo, en daño renal, existen efectos compensatorios en la excreción por el hígado. En segundo lugar la ionización del relajante evita su reabsorción tubular, de tal manera, que todos los relajantes contenidos en el filtrado glomerular son excretados, esto se debe a la concentración del relajante en plasma y al grado de unión a las proteínas plasmáticas. Un adecuado flujo sanguíneo renal y filtración glomerular son importantes para el descenso de la concentración del relajante y así la recuperación del bloqueo. Una función disminuida en riñon limita la eliminación del relajante y de este modo prolongarse el efecto. La hipoproteïnemia permite un gran aclaramiento del relajante pero por otra parte permite el contenido de fracción libre a nivel tisular

afectando la potencia, tiempo de acción y efectos sistémicos. Finalmente las uniones pueden ser alteradas por cambios en el PH, así una disminución en el PH, disminuyen las uniones y de esta forma aumenta la fracción libre (activa) la cual está aumentada en el aclaramiento renal y en la actividad que se evidencia por un bloqueo prolongado.

El hígado también participa en la excreción de los relajantes. La importancia de la excreción biliar, puede sustituir la función excretora del riñón, este proceso depende parcialmente de la solubilidad de los lípidos, disminuyendo cuando el pH disminuye. 18

#### FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LOS RELAJANTES NEUROMUSCULARES.

- I- DISTRIBUCION : Fase rápida inicial  
Fase lenta (redistribución)
- II-CAPTACION : Tejidos ricamente irrigados  
Tejido muscular  
Tejidos pobremente irrigados
- III-ELIMINACION RENAL :  
Limitación de distribución  
Ionización + concentración plasmática  
+ unión protéica.
- IV-ELIMINACION HEPATICA.

## CAPITULO III

Relación entre estructura y actividad: Los primeros intentos que se hicieron para analizar la relación entre las estructuras y la actividad de los farmacos se realizaron en el campo de los agentes bloqueadores neuromusculares, aunque entonces no se conocía el papel que desempeñaban los ingredientes activos del curare, ni el de la nicotina.

Los rasgos estructurales que distinguen a los agentes bloqueadores neuromusculares competitivos ha sido objeto de especial interés.

Son en su mayoría moléculas rígidas, relativamente voluminosas, la distancia entre los agentes competitivos rígidos, es de  $1,0 \pm 0,1$  nm. La galamina es la excepción a esta generalización, la relación funcional del curare con la acetilcolina, centra la atención, en el papel de los grupos de amonio cuaternario, muchas drogas bien conocidas (atropina, quinina, estriknina) muestran marcado aumento de su potencia de bloqueo neuromuscular cuando su átomo de nitrógeno se cuaternariza. Por otra parte muchos compuestos de amonio no cuaternario, si bloquean la acción neuromuscular, otros átomos pueden sustituir el nitrógeno cuaternario catiónico, por eso se ha observado actividad bloqueadora neuromuscular, en compuestos de sulfonio, fosfonio arsonio, estibonio, platino y osmio. La estructura de amonio cuaternario doble de casi todos los compuestos, sugiere que el enlace electrostático o columbico, se produce entre los dos centros catiónicos, ionizados, de la droga y ciertos grupos aniónicos, en el sitio receptor.

Sitio Receptor colinérgico: El concepto de receptor colinérgico nicotínico con el cual la ACh se combina para iniciar el potencial de acción en la placa terminal.

Se pudo en los últimos años, aislar y caracterizar al receptor nicotínico colinérgico, estos son notables progresos en la farmacología molecular.

El receptor aislado es una molécula asimétrica (14X8)nm de -- 250 000 daltons se compone de múltiples subunidades de 40 a -- 69 000 daltons, con dos sitios de unión para la alfa toxinas y uno a dos para agonista-antagonista por molécula receptora, el sitio de reconocimiento agonista esta en el peptido de 40 000 daltons, el papel funcional de los otros peptidos es desconocido. La medición del número de receptores por unidad de superficie y la conductancia de la membrana, han demostrado que la -- translocación de iones, ( $5 \times 10^7$  iones por segundo) es lo bastante rápido para requerir movimientos, a través de un canal -- abierto y no por un portador rotativo de iones. Además los cambios de permeabilidad de iones mediados por agonistas, (sodio hacia dentro y K hacia fuera), pueden producirse a través de una sola clase de canales. Así el sitio de unión del agonista parece estar íntimamente acoplado, con un canal iónico, la unión del agonista provoca un rápido cambio de conformación que abre el canal.

En las áreas sinápticas el receptor esta presente con gran densidad ( $10,000 \text{ } \mu\text{m}^2$ ) con tendencia a la localización en las juntas de los pliegues postsinápticos. La proteína abarca la membrana, como puede esperarse si prevalece un mecanismo de canal, con una extensión adicional de 3 a 4 un, en la fase extracelular. Sobre la superficie extracelular existe una cavidad dentro de la molécula receptora que toma el colorante del electrodenso, en esta forma la vista perpendicular a la superficie de la membrana es de estructuras compactas, tipo roseta de 8 un de diametro. 18

Mecanismo de acción: El lugar celular y el mecanismo de acción han quedado bien definidos por las técnicas modernas, incluyendo la aplicación microiontoforética y el registro intracelular. En resumen la combinación con los sitios receptores colinérgicos en la membrana postsináptica, si bloquea competitivamente la acción transmisora de la acetil colina.

Secuencia y característica de la parálisis: Los músculos pequeños y de movimientos rápidos como los dedos de las manos y de los pies, del maxilar inferior, los ojos y los oídos, de afectan antes que los músculos de los miembros, cuello y tronco,

en última instancia los intercostales y al final el diafragma. La recuperación se produce en orden inverso a la parálisis.

Sistema nervioso central: No poseen actividad o efectos centrales, por su incapacidad para atravesar la barrera hematoencefálica.

Ganglios Autónomos: Varía en cuanto a la potencia del relajante la capacidad de poder bloquearlos, lo mismo que en el bloqueo de la placa terminal, tiene antagonistas efectivos, en los agentes anti-CHE, como la neostigmina, pero en los ganglios el antagonismo esta reforzado por la anti-CHE endógena.

Medición del bloqueo neuromuscular: En el hombre se realiza por la estimulación del nervio cubital, las respuestas se supervisan por los potenciales de acción compuestos o por la tensión muscular desarrollada, en el músculo aductor del pulgar. Las respuestas a los estímulos repetitivos o tetánicos son más útiles para evaluar el bloqueo de la transmisión, pues las mediciones individuales para medir la tensión de contracción deben relacionarse con los valores de control obtenidos antes de la administración de la droga. De este modo los programas de estímulos tales como; el tren de cuatro, las respuestas a la estimulación tónica, son los procedimientos preferidos. 9-19

Evaluación electromiográfica del bloqueo neuromuscular inducido por atracurium. Los efectos más tardíos fueron evaluados en once sujetos a dosis de 0.3 mgrs-kgs-0.6 mgrs-kgs, usando un tren de 4 y un estímulo supramaximo después de la inducción de la anestesia la relación entre la reducción y la amplitud en el potencial de acción fueron estudiados, desde el primer estímulo y en la recuperación del bloqueo neuromuscular. Durante la inducción el decremento del componente del potencial de acción fue mayor semejante al patrón observado con pancuronio, en contraste el recobro del bloqueo, el decremento fue invariablemente mayor que la reducción de amplitud del potencial de acción, ello fue considerado que los efectos consistieron con la acción de atracurio en más de un grupo de receptores en la unión neuromuscular, los efectos de atracurium fueron antagonizados por neostigmina, no se observaron efectos acumulativos. 20

Los efectos de atracurium en ratas. El propósito de este estudio era conocer el nivel de acción en la placa terminal neuromuscular y sus potenciales de acción, frecuencia y amplitud. Se usaron microelectrodos estandar, diafragma de rata aislado, concentraciones bajas de atracurium 10 a 7 moles produciendo significativa reducción en el potencial de acción y amplitud, las altas concentraciones 10 a la 5 moles, produjo disminución de los mismos parametros y además un decremento de la frecuencia. Los resultados sugieren que el primer sitio de acción es postsinapatico en concentraciones altas sinapatico y presinapatico. 6

La interacción de vencuronio, pancuronio y DTC en la preparación del nervio frénico de hemidiafragma de rata. La combinación de los tres despolarizantes es más potente que la administración de vencuronio. El sinergismo se debe a la inhibición pre y postsinapatico. 7

## FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

La mayoría de las drogas que utilizamos diariamente en la práctica clínica en nuestros pacientes, son excretadas por el riñón. En el paciente con función renal normal los cambios observados con la anestesia general dependen de varios factores como los agentes anestésicos seleccionados, dosis administrada, estado del paciente, etc. En cambio, el paciente con insuficiencia renal crónica, enfermedad renal terminal y urémia responde en forma anormal a las drogas por un detrimento importante de las funciones renales; los mecanismos de estas reacciones son:

- 1.- Disminución de la excreción de las drogas y sus metabolitos.
- 2.- Retardo del metabolismo renal de las drogas.
- 3.- Alteraciones en la farmacocinética:
  - eliminación hepática.
  - retardo del metabolismo hepático.
  - alteraciones del volumen de distribución:
    - + unión protéica.
    - + solubilidad lipídica.
    - + agua corporal total.
- 4.- Interacciones farmacológicas.
- 5.- Aumento de la sensibilidad de las drogas.
- 6.- Alteraciones de la respuesta orgánica.

La aplicación de un relajante muscular durante la anestesia es para abolir o disminuir la contracción muscular. El efecto está aumentado o disminuido y depende primariamente de los factores que determinan la distribución y eliminación de los relajantes musculares y secundariamente por el estado patológico del paciente.

Normalmente los relajantes musculares cursan con una distribución en dos fases. Una fase rápida inicial, y posteriormente una redistribución lenta con una eliminación de la molécula sin cambios o de sus metabolitos. Debido a que las moléculas están completamente ionizadas su cruce a través de las membranas celu

lares es mínimo o nulo lo que hace que ocupen un volumen de distribución pequeño, influyendo en forma importante en el período de latencia, potencia y duración. Finalmente, debido a este volumen de distribución el hígado y el riñón tienen acceso a una fracción importante del relajante de los tejidos, por lo tanto la eliminación es rápida.

La capacitación de los relajantes en los tejidos se logra primeramente en los órganos más vascularizados, posteriormente en el tejido muscular y finalmente en los tejidos pobremente -- irrigados como la grasa y la piel; así los niveles máximos se alcanzan en un tiempo máximo de 5 minutos. Las diferencias de presiones parciales en forma dinámica movilizan el relajante en los diferentes compartimientos, posteriormente el riñón y algunos relajantes en hígado son transportados y eliminados progresivamente. Esto es una breve descripción de los relajantes tipicos en su capacitación y distribución; sin embargo, existen variaciones en los diferentes relajantes y una de ellas es la eliminación renal o hepática, o algunos no la tienen como la succinilcolina y el atracurium, vecuronio.

La excreción renal de los relajantes es eficiente y se reduce rápidamente de los niveles sanguíneos por dos motivos: primeramente se limitan en su distribución, ya que el riñón tiene -- acceso al total del relajante en el organismo, sin embargo, endaño renal, existen efectos compensatorios en la excreción por el hígado. En segundo lugar la ionización del relajante evita -- su reabsorción tubular, de tal manera, que todos los relajantes contenidos en el filtrado glomerular son excretados, esto se debe a la concentración del relajante en plasma y al grado de -- unión a las proteínas plasmáticas. Un adecuado flujo sanguíneo renal y filtración glomerular son importantes para el descenso de la concentración del relajante y así la recuperación del bloqueo. Una función disminuida en riñón limita la eliminación -- del relajante y de este modo prolongarse el efecto. La hipoproteíнемia permite un gran aclaramiento del relajante pero por -- otra parte permite el contenido de fracción libre a nivel tisular

afectando la potencia, tiempo de acción y efectos sistémicos. Finalmente las uniones pueden ser alteradas por cambios en el PH, así una disminución en el PH, disminuyen las uniones y de esta forma aumenta la fracción libre (activa) la cual está aumentada en el aclaramiento renal y en la actividad que se evidencia por un bloqueo prolongado.

El hígado también participa en la excreción de los relajantes. La importancia de la excreción biliar, puede sustituir la función excretora del riñón, este proceso depende parcialmente de la solubilidad de los lípidos, disminuyendo cuando el PH disminuye. 18

#### FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LOS RELAJANTES NEUROMUSCULARES.

- I- DISTRIBUCION : Fase rápida inicial  
Fase lenta (redistribución)
- II-CAPTACION : Tejidos ricamente irrigados  
Tejido muscular  
Tejidos pobremente irrigados
- III-ELIMINACION RENAL :  
Limitación de distribución  
Ionización + concentración plasmática  
+ unión proteica.
- IV-ELIMINACION HEPATICA.

#### CAPITULO IV

Las diferentes y múltiples aplicaciones en las distintas especialidades quirúrgicas, así como en los diferentes métodos anestésicos, de los relajantes neuromusculares no despolarizantes, visualiza un panorama enorme y prometedor.

Liberación de Histamina: Después de que Alan (1939) demostró que la histamina se libera del músculo con la inyección intraarterial de curáre en perros. Drips (1946) descubrieron que la D tubocurarina producía características pápulas tipo histamina, si se inyectaba por vía intra-arterial o intra-dérmica en el hombre, sugirieron que ciertas respuestas clínicas eran debidas a la liberación de histamina, y las drogas antihistaminicas podrían ser usadas para contrarrestar sus efectos. Se ha investigado y registrado que todos estos medicamentos liberan cantidades de histamina en menor y mayor grado. Pancuronio, atracurium, vecuronio, este último se ha verificado que no libera histamina. Una severa reacción anafiláctica por atracurium no hay mecanismos para explicarlo puesto que no hubo una primera exposición, los niveles de complemento sérico no fueron determinados. Debiera de considerarse alguna respuesta cruzada con otros agentes la importancia del tratamiento inmediato por infusión y monitoreo ECG el papel de la adrenalina como la droga de elección esta bien determinado así como el uso de otro tipo de antihistaminico. Se ha determinado y reconfirmado que el vecuronio y atracurium se pueden utilizar en pacientes con insuficiencia renal crónica epatica y en quienes han tenido antecedentes alérgicos. 23-22-27-29

Efectos Cardiovasculares: Se han demostrado efectos vagolíticos con ciertos medicamentos, como el bromuro de pancuronio, con elevación de TA y FC. En la actualidad con los nuevos relajantes no despolarizantes se han eliminado estos dos efectos colaterales indeseables a esto se agrega el aumento del gasto cardíaco. A excepción en los casos en los cuales se libera y detectan niveles de histamina se desencadenan efectos cardiovasculares propios de esta sustancia. 5-8-21

Los efectos circulatorios del vecuronio han sido estudiados en diferentes métodos anestésicos; agentes como halotano y enflurano y en neurolepto anestesia fueron medidas la presión arterial sistólica, diastólica, media, y la frecuencia cardíaca - fueron monitorizados. Todos tuvieron caída de la frecuencia cardíaca después de la administración de vecuronio, pero esto fue significativo con enflurano y neurolepto. 21

Efecto de vecuronium y pancuronio en pacientes sometidos a derivación injerto coronario: Utilizando monitoreo invasivo utilizando ED90 y dos veces más esta concentración para el vecuronio y dos veces más para el pancuronio.

Se concluye que las grandes dosis de vecuronio tiene efectos CV mínimos y que tiene ventajas sobre el pancuronium en pacientes anestesiados para derivación coronaria. 30

La administración de atracurium con anestésicos de tipo enflurano y óxido nítrico no han demostrado efectos emodinámicos - adversos en pacientes sanos.

Los efectos circulatorios del pancuronio en pacientes con estenosis arterial coronaria: Se utilizaron dos técnicas anestésicas diferentes y la combinación de estos dos relajantes musculares en ambos casos la respuesta y los resultados obtenidos - fueron un aumento intermedio de la presión arterial sanguínea. 8

## APLICACION CON DIFERENTES ANESTESICOS

La relación dosis respuesta de los efectos del bloqueo neuromuscular de vecuronio y pancuronio durante la anestesia con ketamina.

La curva de la dosis respuesta de vecuronio y pancuronio fue -- comparada con la anestesia con Ketamina en 60 pacientes (ASA I). Se compararon los inicios de acción, duración y tiempo de recuperación de los mismos. No existió diferencias significativas - en las mismas con otros tipos de anestésicos y técnicas anestésicas.

Y las diferencias entre ambos medicamentos bloqueadores no existió como ya se ha mencionado en otros estudios, principio de acción más corto, menor duración de acción y por lo tanto recuperación menor tiempo, aunque lo único que supere fue la dosis de vecuronio por el tiempo de acción más corta. El parametro que se utilizó fue el tres de cuatro. 24

Farmacología clínica de atracurio en pacientes pediátricos.

La potencia de atracurio fue determinada en adolescentes y niños, la anestesia con Oxido nitroso y halotano y óxido nitroso-tiopental-fentanil usando la curva simple de dosis respuesta. La curva de dosis respuesta fue paralela. La dosis efectiva produjo 95% de depresión de la contracción (ED 95) (mgs Kgs) durante -- óxido nitroso y halotano fue larga, grande en niños que en adolescentes, halotano 0.8% final tidal, no fue significativamente potencializado atracurio como con tiopental y fentanyl. Las condiciones para la intubación fueron excelentes, con efectos cardiovasculares mínimos. 2-44

Bloqueo neuromuscular de vecuronio y pancuronio durante anestesia con halotano.

Fue comparado el efecto de bloqueo neuromuscular en 40 pacientes. El tiempo de inicio del estímulo fue determinado para la - dosis dependiente pero sin diferencias significativas fueron de terminadas entre ambas drogas. 23

Atracuronio en procedimientos quirúrgicos cortos en pacientes. Atracuronio fue estudiado en pacientes de un día de estancia, sometidos en procedimientos quirúrgicos cortos, requiriendo intubación endotraqueal. En una dosis de 0.25 mgs/kg usando como técnica anestésica enfluyente, intubación endotraqueal pudo ser realizada en todos los pacientes en tres minutos y fue rápidamente reversible la duración de la cirugía fue de menos de 20 minutos en una cirugía. La administración de antagonista fue indicada cuando la cirugía no tardo más de 30 min. 43

Uso clínico de atracurio durante N20/O2, fentanyl, y N20/20 e enfluyente.

Nosotros determinamos la efectividad de atracuronio sin efectos hemodinámicos en dosis dos veces ED 95 durante la anestesia con enfluyente y anestesia balanceada. La anestesia con enfluyente exhibió cierto grado de potenciación con atracurio, de uno a tres veces menos requerido para conseguir un grado de bloqueo neuromuscular durante la anestesiación enfluyente compara con anestesia balanceada prolongó la resuperación espontánea un modesto grado semejante.

No se encontró ninguna dificultad para la reversión demostrado por monitoreo y sus diferentes técnicas. 26

Curva dosis respuesta de vecuronio durante la anestesia con halotano y neuroleptoanestesia: Bolos simples y método acumulativo.

El propósito de este estudio fue para determinar y comparar el método de dosis acumulativa y simples dosis para construir una curva de dosis respuesta. 77 pacientes, cuatro grupos la regresión lineal correspondiente a los cuatro grupos fue paralela ED 50 durante neuroleptoanestesia fue determinada por 28 yg/kg en inyecciones simples y 35.2 yg/kg con el método acumulativo.

Durante el método con halotano fue de 25.7 yg/kg y 26.2 yg/kg respectivamente. LA potenciación de vecuronio y halotano fue de terminado con el método acumulativo, Nosotros concluimos que el

método de dosis de incremento y dosis acumulativa no es propio-  
para determinar la potencia de vecuronio. 10-12-13

#### CAPITULO IV

Las diferentes y múltiples aplicaciones en las distintas especialidades quirúrgicas, así como en los diferentes métodos anestésicos, de los relajantes neuromusculares no despolarizantes, visualiza un panorama enorme y prometedor.

Liberación de Histamina: Después de que Alan (1939) demostró que la histamina se libera del músculo con la inyección intraarterial de curáre en perros, Drips (1946) descubrieron que la D tubocurarina producía características pápulas tipo histamina, si se inyectaba por vía intraarterial o intra dérmica en el hombre, sugirieron que ciertas respuestas clínicas eran debidas a la liberación de histamina, y las drogas antihistaminicas podrían ser usadas para contrarrestar sus efectos. Se ha investigado y registrado que todos estos medicamentos liberan cantidades de histamina en menor y mayor grado. Pancuronio, atracurium, vecuronio, este último se ha verificado que no libera histamina. Una severa reacción anafiláctica por atracurium no hay mecanismos para explicarlo puesto que no hubo una primera exposición, los niveles de complemento sérico no fueron determinados. Debiera de considerarse alguna respuesta cruzada con otros agentes la importancia del tratamiento inmediato por infusión y monitoreo ECG el papel de la adrenalina como la droga de elección esta bien determinado así como el uso de otro tipo de antihistaminico. Se ha determinado y reconfirmado que el vecuronio y atracurium se pueden utilizar en pacientes con insuficiencia renal crónica epatica y en quienes han tenido antecedentes alérgicos. 23-22-27-29

Efectos Cardiovasculares: Se han demostrado efectos vagolíticos con ciertos medicamentos, como el bromuro de pancuronio, con elevación de TA y FC. En la actualidad con los nuevos relajantes no despolarizantes se han eliminado estos dos efectos colaterales indeseables a esto se agrega el aumento del gasto cardíaco. A excepción en los casos en los cuales se libera y detectan niveles de histamina se desencadena efectos cardiovasculares propios de esta sustancia. 5-8-21

Los efectos circulatorios del vecuronio han sido estudiados en diferentes métodos anestésicos; agentes como halotano y enflurano y en neurolepto anestesia fueron medidas la presión arterial sistólica, diastólica, media, y la frecuencia cardíaca - fueron monitorizados. Todos tuvieron caída de la frecuencia cardíaca después de la administración de vecuronio, pero esto fue significativo con enflurane y neurolepto. 21

Efecto de vecuronium y pancuronio en pacientes sometidos a derivación injerto coronario: Utilizando monitoreo invasivo utilizándose ED90 y dos veces más esta concentración para el vecuronio y dos veces más para el pancuronio.

Se concluyó que las grandes dosis de vecuronio tiene efectos CV mínimos y que tiene ventajas sobre el pancuronium en pacientes anestesiados para derivación coronaria. 30

La administración de atracurium con anestésicos de tipo enflurane y óxido nítrico no han demostrado efectos emodinámicos - adversos en pacientes sanos.

Los efectos circulatorios del pancuronio en pacientes con estenosis arterial coronaria: Se utilizaron dos técnicas anestésicas diferentes y la combinación de estos dos relajantes musculares en ambos casos la respuesta y los resultados obtenidos - fueron un aumento intermedio de la presión arterial sanguínea. 8

## APLICACION CON DIFERENTES ANESTESICOS

La relación dosis respuesta de los efectos del bloqueo neuromuscular de vecuronio y pancuronio durante la anestesia con ketamina.

La curva de la dosis respuesta de vecuronio y pancuronio fue -- comparada con la anestesia con Ketamina en 60 pacientes (ASA I). Se compararon los inicios de acción, duración y tiempo de recuperación de los mismos. No existió diferencias significativas - en las mismas con otros tipos de anestésicos y técnicas anestésicas.

Y las diferencias entre ambos medicamentos bloqueadores no existió como ya se ha mencionado en otros estudios, principio de acción más corto, menor duración de acción y por lo tanto recuperación menor tiempo, aunque lo único que supero fue la dosis de vecuronio por el tiempo de acción más corta. El parametro que se utilizó fue el tres de cuatro. 24

Farmacología clínica de atracurio en pacientes pediátricos.

La potencia de atracurio fue determinada en adolescentes y niños, la anestesia con Oxido nitroso y halotano y óxido nitrosotiopental-fentanil usando la curva simple de dosis respuesta. La curva de dosis respuesta fue paralela. La dosis efectiva produjo 95% de presión de la contracción (ED 95) (mgs Kgs) durante -- óxido nitroso y halotano fue larga, grande en niños que en adolescentes, halotano 0.8% final tidal, no fue significativamente potencializado atracurio como con tiopental y fentanyl. Las condiciones para la intubación fueron excelentes, con efectos cardiovasculares mínimos. 2-44

Bloqueo neuromuscular de vecuronio y pancuronio durante anestesia con halotano.

Fue comparado el efecto de bloqueo neuromuscular en 40 pacientes. El tiempo de inicio del estímulo fue determinado para la dosis dependiente pero sin diferencias significativas fueron de terminadas entre ambas drogas. 23

Atracuronio en procedimientos quirúrgicos cortos en pacientes. Atracuronio fue estudiado en pacientes de un día de estancia, sometidos en procedimientos quirúrgicos cortos, requiriendo intubación endotraqueal. En una dosis de 0.25 mgs/kg usando como técnica anestésica enflorante, intubación endotraqueal pudo ser realizada en todos los pacientes en tres minutos y fue rápidamente reversible la duración de la cirugía fue de menos de 20 minutos en una cirugía. La administración de antagonista fue indicada cuando la cirugía no tardo más de 30 min. 43

Uso clínico de atracurio durante N20/O2, fentanyl, y N20/20 e enflorante.

Nosotros determinamos la efectividad de atracurionio sin efectos hemodinámicos en dosis dos veces ED 95 durante la anestesia con enflorante y anestesia balanceada. La anestesia con enflorante exhibió cierto grado de potenciación con atracurio, de uno a tres veces menos requerido para conseguir un grado de bloqueo neuromuscular durante la anestesiación enflorante compara con anestesia balanceada prolongó la resuperación espontanea un modesto grado semejante.

No se encontró ninguna dificultad para la reversión demostrado por monitoreo y sus diferentes técnicas. 26

Curva dosis respuesta de vecuronio durante la anestesia con halotano y neuroleptoanestesia: Bolos simples y método acumulativo.

El propósito de este estudio fue para determinar y comparar el método de dosis acumulativa y simples dosis para construir una curva de dosis respuesta. 77 pacientes, cuatro grupos la regresión lineal correspondiente a los cuatro grupos fue paralela ED 50 durante neuroleptoanestesia fue determinada por 28 yg/kg en inyecciones simples y 35.2 yg/kg con el método acumulativo.

Durante el método con halotano fue de 25.7 yg/kg y 26.2 yg/kg respectivamente. LA potenciación de vecuronio y halotano fue de terminado con el método acumulativo, Nosotros concluimos que el

método de dosis de incremento y dosis acumulativa no es propio-  
para determinar la potencia de vecuronio. 10-12-13

**ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

## CAPITULO V

Los antagonistas específicos de los relajantes neuromusculares no despolarizantes actúan compitiendo ocupando los receptores colinérgicos-nicotínicos de la placa sinéptica.

Carece de importancia mencionarlos muy detalladamente.

Sólo los mencionaremos genéricamente.

### ANTICOLINESTERASICOS:

1.- Neostigmina

2.- Piridostigmina

Dosis Promedio: 30-50 mygr/kg.

EFEECTO PICO: 15 Minutos después de su administración I.V.

## CAPITULO VI

Las interacciones farmacológicas son de primordial interés en el conocimiento anestesiológico, puesto que de ello se derivan múltiples efectos colaterales como, sinergismo, antagonismo, -- prolongación del efecto.

El éter ejerce un efecto estabilizador en la membrana postsináptica y actúa en forma sinérgica con estas drogas, incluso el -- benzoquinonio, halotano, enflurano, metoxiflurano, isoflurano, fentanil, fluorexeno, ciclopropano. La estreptomina al -- igual que el magnesio, actúa inhibiendo la liberación de Acetilcolina, de la terminal preganglionar por competencia con los -- iones de calcio y menor grado por estabilización de la membrana postsináptica, esta misma acción es compartida por otros aminoglucósidos.

La tetraciclinas probablemente por quelación de los iones de -- calcio. Otros de los medicamentos son los Polipeptídicos polimixina A y B y colistina, clindamicina, lincomicina.

Se deberá administrar calcio en caso de prolongarse la relajación neuromuscular. Los agentes anti-ACHE pueden ser sinérgicos, en la fase inicial de acción de los relajantes no despolarizantes.

La drenalina y noradrenalina ejercen un efecto anticurare, debido probablemente por aumento de la cantidad de AChE en las terminaciones nerviosas.

Drogas misceláneas ó diversas de interacción con drogas bloqueadoras neuromusculares no despolarizantes.

Trimetafán, analgésicos opiáceos, procaína, lidocaína, quinidina, fenezina, propanolol, sales de magnesio, corticosteroides, -- glucosidos digutálicos, cloroquinas y diuréticos.

Se ha detectado que el Verapamil potencia o sinergiza el bloqueo neuromuscular en gatos, por la administración de pancuronio a dosis Standar, ECG prolongación PR.

Es importante recordar que el usar varios tipos de relajantes --

no despolarizantes como los estudiados se activa el sinergismo de los mismos.

El bloqueo ganglionar es el responsable de la disminución del tono y de la motilidad intestinal y gástrica.

Interacción de atracurium y drogas usadas en anestesia. Los efectos que varias drogas usadas en anestesia sobre el bloqueo neuromuscular provocado por atracurium esta bien estudiado en anestesia en gatos. Clínicamente los efectos de las dosis de diazepam morfina, pentazocina, petidina, ketamina y althesin, metohexitona septrin, lidocaina, propanolol, clorhidrato de calcio o azatriopina, no alteraron el bloqueo neuromuscular efectuado por atracurium. La recuperación de atracurium no se prolongo durante la infusión de hexametonuim, o nitropusiato de sodio, a pesar de la severa hipotensión, la inactivación del atracurium fue sin daño. Similar a otros agentes bloqueadores neuromusculares competitivos la acción de atracurium fue realizada por tubocirarina, halatano y gentamicina, neomicina, polimixina y fue antagonizado por adrenalina, y transitoriamente antagonizado por suxametonio. Sin embargo en pretratamiento con suxametonio no altero el subsecuente bloqueo con atracurium.

24-2-36-26-23-10

## B I B L I O G R A F I A

- 1.- Ayala S.S; Pineda D.M, Moreno A. C: Estudio comparativo del pancuronio y vecuronio en su influencia sobre la presión --ocular.- Rev. Mex. Anest; 1985; 8:81-89.
- 2.- Brandom B. W; Rudd G. D: Clinical pharmacology of atracurium in paedriatic patient-Dep Anestjesiol, Univ. Pittsburgh Sch. Med., Pittsburgh PA USA BR. J ANAESTH; 1983; 55; --Suppl. 1: 117 S-121 S.
- 3.- Basta S. J; Savarese J. J: Histamine - releasing potencies- of atracurium, dimethyl tubocurarine, and tubocurarine. - - Harvard Med. Sch., Massachusetts Gen. Hosp., Boston, Ma USA - BR. J. ANAESTH; 1983; 55/Suppl; 1: 105 S-106 S.
- 4.- Bevan D. R; Neuromuscular Blocking drugs. Dep. Anasesth., - R. Victoria Hosp., Montreal. Que H3A 1A1 CAN - CAN. ANAESTH. SOC. J; 1983; 30/11; 56-S 61.
- 5.- Miller R. D; Clinical pharpacology of vecuronium and atracurium Anesthesiology; 1984; 61-4: 444-453.
- 6.- Otagiri T; The effects of atracurium on neuromuscular blocking transmission in rat, JPN J. Anesthesiology; 1984; 33: - 1122-1129
- 7.- Amaky Y; The interaction between vecuronium and pancuronium de tubocurarine in the rat phrenic nerve hemidiaphragma preparation. JPN. J Anesthesiolo; 1984; 33-10: 1137-1140.
- 8.- Ohquist, Circulatory effects of pancuronium and curonio in coronary artery Anesthesiology 1985; 29-1; 22-25.
- 9.- Chou W. W; Gergis S. D: The effects of d-tubocurarine, pancuronium and atracurium on the responses of gastrocnemius - and soleus muscles in the cat - Departament of Anesthesia, - University of Iowa Hospital and Clinics, Iowa City, IA - - 52242 USA - ACTA ANAESTHESIOL SCAND; 1984; 28-6: 608-611.

- 10.- Ording H: Dose reponse curves for vecuronium during halothano and neurolept anaesthesia: single bolus versus cumulative method. Acta Anaesthesiol Scand; 1985; 29-1: 121-124.
- 11.- Pearce A. C: atracurium for short surgical procedures in day patients BR. J, ANAESTH; 1984; 56-9: 973-976.
- 12.- Chapple, D.J; Clark J. S; Hughes R: Interaction between atracurium and drugs used anaesthesia. Dep Pharmacology -- Welcom Res. Lab; Bechenham Kent GBR - BR; J. ANAESTH; 1983; 55, Suppl. 1 17 S - 22 S.
- 13.- Epstein R. A: Fisiología universal, acción y captación de los anestésicos **Eger II**. Capitulo 18: 285-301 1986.
- 14.- Chapple D. J: Pharmacological action of breakdown products of atracurium and related substances BR J. Anesth; 1983; 55 suppl. 1: 11-15 S.
- 15.- Neill E. A; Chapple D. J: Metabolism and Kinetics of atracurium; An overview BR. J. ANAESTH; 1983; 55: suppl. 1: 23S-25 S.
- 16.- Wards S; Writh D; Combined pharmacokinetics and pharmacodynamics study of single bolus dose of atarcurium. BR. J. -- ANAESTH; 1983, 55, suppl. 1: 35 S-38 S.
- 17.- Weatherley BC: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose-response relationships of atracurium. BR. J. ANAESTH; -- 1983; 55; suppl 1: 39 S - 45 S.
- 18.- Goffman, G. A: Bases farmacológicas de la terapéutica. Editorial Médica Panamericana. 1986: 228-242.
- 19.- Day N. S; Blake G. J; Standaert F. F; Characterization of the train-of-four reponse in fast and slow muscle: Effect of Tubocurarine, pancuronium, and vecuronio. Dep. Anesth.- Hosp. Univ. Pennsylvania. Philadelphia, PA 191-4 USA ANESTHYSIOLOGY; 1983 58-5: 414-417.

- 20.- Calvey T. N: Electromyographic assesment of neuromuscular blockade induce by atracurium. BR. J. ANESTH; 1983; 55 - - suppl 1: 57 S- 62 S.
- 21.- Riegel R: Circulatory effects of Org NC 45 during three -- different anaesthetic methods in patients. Wien AUT ANAESTHESIST; 1984; 33-8: 363-365.
- 22.- Conner C. S: atracurium and vecuronium: Two unique neuro-- muscular blocking agents Drugs Intell clin pharma; 1984; - 18-9: 714-716.
- 23.- Engbaek J. ;Ording H: Neuromuscular blocking effects of vecuronium and pancuroium during halothane anaesthesia. Dep Anaesth, Herlev Hosp., Univ. Copenhagen, D.K.2730 Herlev DNK BR.J.. ANAESTH. 1983; 55-6; 497-500.
- 24.- Engbaek J.;Ording H.: Dose-response relationshps and neuromuscular blocking effects of vecuroni and pancuronium during ketamine anaesthesia.- Departament of Anaesthesia, Herlev Hospital University of Copenhagen, DK-2730, Herlev DNK-B.J. ANAESTH. 1984. 56-9: 953-957.
- 25.- Mercer J.D: A severe anaphylactic reaction to atracurium. Departament of Anaesth. Palmerston North Hostipal, Palmers ton North NZL Anaesth Intensive Care; 1984; 12-3: 262-263.
- 26.- Ramsey F.M: Clinical use of atracurium during N20/O2, fentanyl, and N20/O2, enflurame anesthesia regimens Anesthesiology; 1984; 61-3: 328-331.
- 27.- Fahey M.R.; Rupp S.M.; Fisher D.M. The pharmacokinetic and pharmacodinamics of atracurium in patients with and without renal failure. Department of anesthesia. S-436, University of California, San Francisco CA 94143 USA- ANESTHESIOLOGY; 1984; 61-6: 699-702.
- 28.- Michel H: Clinical use in adult patient of Two new Muecle relaxant: Atracurium and vecuronium ANN FR ANESTH REANIM 1984: 3-4; 277-283.
- 29.- Robertson E.N: Intradermal Histamine release by 3 muscle - relaxants Acta Anesthe-rio! Scand. 1983: 27-3; 203-205.

- 30.- Morris R.B; The Cardiovascular effects of vecuroium Org NC and pancuronium in patients urdengoing coronary artery by-pass grafting. Anesthesiology 1983; 58-5; 438-440.
- 31.- Stanec A. Baker T: PreJuntional and postjuntional effects of tubercurarine and pancuronium en man, Departament of Anesthesiology. St Josephs Hospital and Medical Center, Peterson NJ 07503 USA-BR. J ANAESTH. 1984;56-6; 607-611.
- 32.- Stenlake J.B: Atarcurium: conception and incepcion DEP Che Pharm. BRJ. ANAESTH 1983; 55; 1;3s-10s.
- 33.- Mario P.D; Antonio H.Q.: Manejo Anestésico para trasplante renal en el paciente pediátrico: Revista Mexicana de Anestesiología; 1988; 11: 21-27.
- 34.- Sánchez M.A; Alvarez R.G.: Correlación de la Pa CO<sub>2</sub> con la presión intraocular durante la inducción de la anestesia. Efecto de la dosis preparatoria de Vecuronio. Revista Mexicana de Anestesia: 1988; 11; 19-22.
- 35.- Hunter J.M.; Jones R.S.;Uting J.E.: Comparison of vecuronium atracurium, and tubocurarine in normal patients and patients with no renal function; University Dep of anesthesia, Royal Liverpool Hosp, PO.BOX 147, Liverpool L693 BX GBR, ERJ. ANAESTH. 1984; 56-9; 941-951.
- 36.- Moreno ;: Nuevos bloqueadores neuromusculares; Revista Mexicana de Anestesiología, A.C., Vol.8 N 2 Abril-Junio; 1985. 61-63.
- 37.- Sanchez Patricia G.: Valoración de un nuevo agente neuromuscular, el bromuro de vecuronio.: Revista Mexicana de Anestesiología A.C., Vol. 7; 1984; 87-90.
- 38.- Melman: Estudio comparativo del bromuro de pancuronio con el bromuro de vecuronio en pediatría. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 7; 211-217, 1984.
- 39.- Laredo: ORG NC 45 Relajante muscular no despolarizante. Revista de Anestesiología Mexicana, Vol. 7; 1984; 135-137.
- 40.- Lebrault C, Lavaud R,. Strumza O: Neuromuscular blocking effect of atracurium in patients with chronic renal failure Effect myorelaxant del' atracurium chez les patientsinsuffisants renaux chroniques,. Departament d' Anesthesie, Hospital Ambroise Pare, 9, Avenue Charles de Gaulle, F 92 100 Boulogne FRA-ANN. FRA. ANESTH. REANIM. 1984; 3-4: 273-276.

- 41.- Schaer H.; Baasch K: Comparative clinical investigation of Vecuronium, atracurium, and pancuronium. Anaesthesie- Abteilung, Kreispital, Mannedorf; CH-8708 Mannedorf, SWI ANAESTHESIS; 1984; 33-6; 259-265.
- 42.- Ismael V.S; Marlo V.P.: Cambios EEG durante el uso de atracurium. Tesis Posgrado: c.m.r.; 1988.
- 43.- Pearce A.C.; William J.P.: Atracurium para operaciones quirúrgicas cortas en pacientes externos Br. J. Queth: 1984; 56-9; 975-976.
- 44.- Ayala S.S; Garduño S.T.: Utilización del besylato de atracurium, en pacientes de alto riesgo. Revista Mexicana Anestesiología. 1989; 12; 19-20.

## Métodos de estudio:

**Narrador:** Es así como el interés clínico ha sido encajado sobre el vecuronio, un nuevo agente que ofrece un perfil óptimo de relajación muscular sin efectos secundarios cardiovasculares. La capacidad del vecuronio para cumplir con estos criterios de idealidad puede ser comprobada en base a los considerables datos disponibles, entre los que se incluyen los recogidos por el grupo de San Francisco, durante varios años de investigaciones clínicas.

Simultáneamente, otros grupos en otros centros desarrollaron estudios paralelos. Los datos agrupados de todas las investigaciones desarrolladas tanto en Estados Unidos como en Europa, suponen una confirmación mutua de los resultados descritos en esta presentación.

En una serie de más de once estudios, el grupo de San Francisco perfirió la seguridad y la eficacia, farmacológica y farmacocinética del vecuronio recurriendo a muestras representativas de pacientes tipo; procesos quirúrgicos y técnicas anestésicas. De entre varios objetivos básicos se determinó el rango de dosis y la seguridad del vecuronio; y se evaluó la influencia de otros fármacos utilizados para la inducción clínica de la anestesia, la intubación endotraqueal o para el mantenimiento de la anestesia. Los métodos utilizados para estos estudios se desarrollaron en conformidad con los procedimientos clínicos estandarizados en el Hospital, con variaciones mínimas acorde con los requisitos de los protocolos específicos.

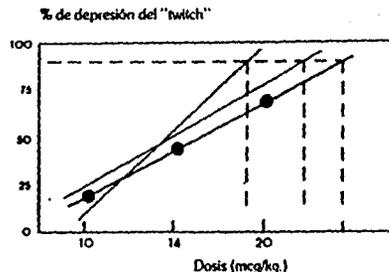
**Dr. Miller.** — Con el fin de obtener datos exactos de la relación dosis-respuesta; se monitorizó la respuesta neuromuscular a la estimulación de los nervios periféricos a lo largo de cada proceso.

El método de estimulación fue similar al empleado en la práctica clínica. Sin embargo de cara a los estudios realizados, la amplitud de las contracciones fue registrada en vez de ser simplemente seguida de forma visual.

## Resultados:

Mediante análisis de regresión lineal trazamos la recta que más se ceñía a los valores registrados que representaban el perfil dosis - respuesta del vecuronio. A partir de ahí se calculó una estimación de la DE 90 es decir la dosis eficaz necesaria para producir un 90% de bloqueo de la función neuromuscular.

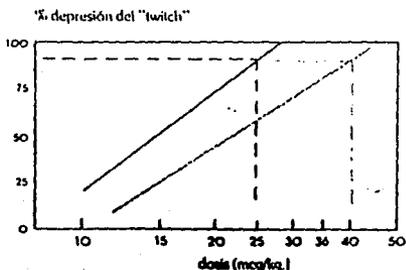
## Vecuronio



Tal y como era de esperar, encontramos que la DE 90 del vecuronio variaba con los distintos fármacos utilizados para la intubación endotraqueal, para la inducción o para el mantenimiento de la anestesia. En uno de los estudios se comparó la potencia del vecuronio con la del Pancuronio bajo condiciones anestésicas similares. Los resultados indican que el vecuronio presenta una potencia ligeramente superior a la del Pancuronio. Sin embargo compartimos el criterio de Foldes, Savarese, Katz, entre otros, de que es preciso prescindir, clínicamente de estas diferencias e individualizar las dosis de vecuronio de acuerdo con la respuesta de cada paciente.

## VECURONIO

## PANCURONIO



Con el fin de evaluar la influencia de distintos anestésicos inhalatorios, desarrollamos estudios comparativos con grupos a los que se les administró enflurano, halotano, o isoflurano, en condiciones estandar.

Nuestros resultados al igual los de otros investigadores como Folds, Katz y Savarese, indicaron que la potencia del vecuronio es mayor en presencia de anestésicos inhalatorios que en anestesia balanceada con narcóticos u oxido de nitrógeno. Estas características son comunes con otros bloqueantes no despolarizantes. El mayor grado de potenciación, aparece con el enflurano, a continuación el isoflurano y finalmente con el halotano.

Estas observaciones fueron también vistas en estudios en pediatría.

Narrador:

Otra variable estudiada por el grupo de San Francisco fué el inicio de acción, definido como el tiempo que transcurre desde la inyección del relajante, hasta la instauración del bloqueo máximo.

## Intubación endotraqueal:

En este estudio la inducción anestésica se realizó con tiopental. Se inyectaron a continuación dosis predeterminadas de vecuronio entre 70 y 140 mcg/kg. Cuando los registros de las respuestas al estímulo se habían estabilizado. Las respuestas a los estímulos desaparecieron por completo, de acuerdo con el protocolo, a los dos minutos y medio con dosis de 140 mcg/kg. Las condiciones de intubación fueron evaluadas como satisfactorias a bajas dosis y buenas a dosis altas.

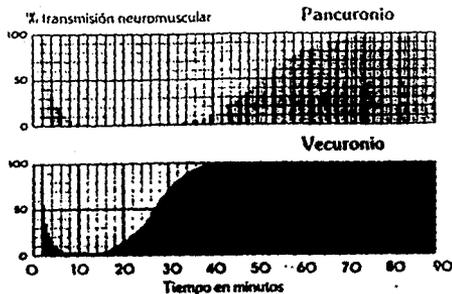
**Dr. Miller.** — En la práctica clínica, esta claro, que la intubación puede realizarse cuando existe un bloqueo entre el 50 y el 70%. Estamos convencidos de que se consiguen condiciones de intubación satisfactorias a los dos minutos y medio de la administración de las dosis recomendadas para intubación; entre 80 y 100 mcg/kg. Nuestro criterio es que este relativamente rápido inicio de acción es clínicamente útil para poder utilizar el vecuronio para la intubación endotraqueal.

Narrador:

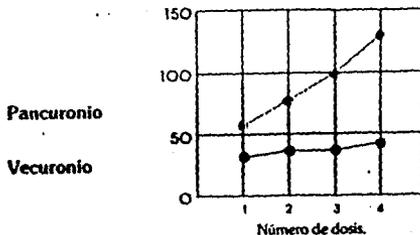
Se evaluó también la duración de la acción; y fué definida para el estudio como el tiempo que transcurre desde la inyección del relajante hasta la recuperación espontánea del 90% de la transmisión neuromuscular. En primer lugar, se compararon dosis simples equipotentes de vecuronio y de pancuronio. La duración de la acción fué considerablemente más corta para el vecuronio; 30 minutos aproximadamente que para el pancuronio; 65 minutos.

### Duración de la acción.

### Efecto producido por dosis repetitivas



Tiempo en minutos para recuperar el 25% de la transmisión neuromuscular



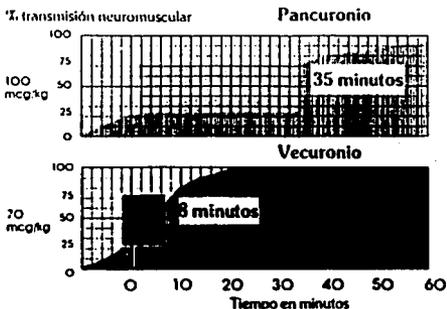
El estudio evaluó también los posibles efectos acumulativos del vecuronio, al administrarlo en dosis sucesivas, tal como podría ocurrir en intervenciones largas. De nuevo se utilizó pancuronio como fármaco conocido de referencia. Se utilizó la duración clínica de la acción como índice; es decir el tiempo que transcurre desde la inyección, hasta recuperación del 25% de la transmisión, dado que a este nivel de recuperación es al que los antagonistas pueden ser utilizados de forma eficaz.

Con dosis repetitivas de pancuronio la duración clínica de la acción aumenta desde 54 minutos tras la primera dosis hasta 129 minutos tras la cuarta dosis.

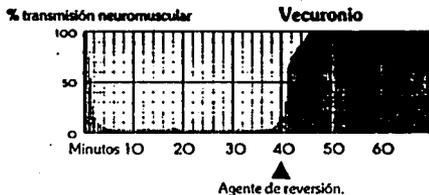
En contraste, con dosis equipotentes de vecuronio, el mismo parámetro aumentó solo un 7%; desde 18,8 hasta 20,1 minutos.

Se estudió también la recuperación espontánea en base a datos obtenidos de la monitorización de la función neuromuscular. El índice de recuperación, basado en el intervalo de tiempo que transcurre entre la recuperación del 25% al 75% de la transmisión neuromuscular, fue de 35 minutos para una dosis de 100 mcg/kg de pancuronio; y de 8 minutos para una dosis de 70 mcg/kg de vecuronio, se determinaron también las variables para la reversión farmacológica del bloqueo. En el estudio el vecuronio fué empleado a lo largo de la intervención, para mantener un grado de relajación por encima del 90% de bloqueo. Al final de la intervención, la administración apropiada de fármacos anticolinesterásicos producía una reversión del bloqueo neuromuscular del vecuronio: rápida y consistente.

### Recuperación espontánea



### Reversión del bloque



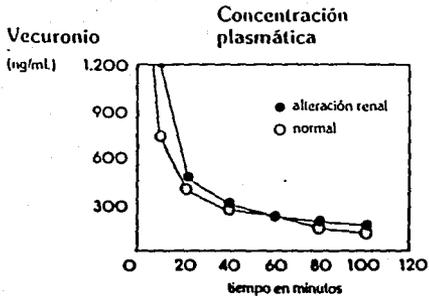
### Farmacocinética y farmacodinámica

Investigaciones detalladas sobre las características farmacocinéticas y farmacodinámicas fueron también desarrolladas en distintas poblaciones de pacientes. En pacientes normales se observaron diferencias significativas, al comparar vecuronio con pancuronio. La semivida obtenida bajo anestesia con halotano-óxido nítrico fué de 127 minutos para el pancuronio, frente a 62 minutos para el vecuronio. Los valores del aclaramiento plasmático fueron de 1,8 ml/kg/min para

el pancuronio, frente a 5,8 ml/kg/min. para el vecuronio. Estos resultados farmacocinéticos permiten explicar la duración de acción más corta observada con el vecuronio.

<b>PANCURONIO</b>	<b>127</b> minutos	<b>1,8</b> ml/kg/min.
<b>VECURONIO</b>	<b>62</b> minutos	<b>5,8</b> ml/kg/min.

Dr. Miller. Quizas fueron más significativos los resultados obtenidos en otro estudio desarrollado en pacientes con y en pacientes sin insuficiencia renal. La evaluación del bloqueo neuromuscular, producido por el vecuronio reveló que no existían diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes normales, y el grupo de pacientes con insuficiencia renal, en lo que a inicio de acción; duración de acción e índice de recuperación se refiere. De un modo similar se compararon las variables farmacocinéticas de los pacientes con insuficiencia renal con las de los pacientes con funcionalidad renal normal. Los resultados sugieren que las diferencias farmacocinéticas entre los dos grupos no existen o bien son mínimas. Nuestra información sugiere también de un modo consistente que la eliminación del vecuronio depende mínimamente de la función renal. La excreción biliar parece ser la principal vía de eliminación.

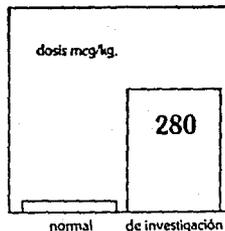


### Libre de efectos cardiovasculares

Los hallazgos más significativos surgen de los estudios en los que se evaluaron los efectos cardiovasculares del vecuronio, en pacientes sometidos a cirugía de by-pass coronario - arterial. Con fines de investigación aumentamos la dosis a 280 mcg/kg, dosis doce veces la DE 90, bajo anestesia con halotano. Nuestro objetivo específico era medir los efectos del vecuronio en siete variables a los 2, 5, y 10 minutos tras la administración.

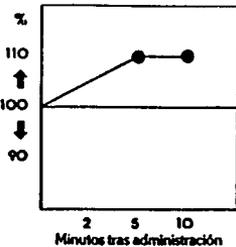
### VECURONIO

**12 x DE 90**

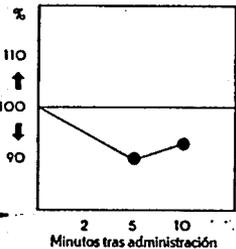


Si bien estas dosis de investigación de vecuronio eran 12 veces superior a la DE 90 bajo anestesia con halotano; no se observó ningún cambio clínicamente significativo en ninguna de las siete variables de la función cardiovascular monitorizadas.

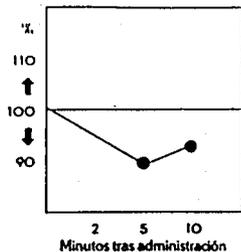
**Débito cardíaco**



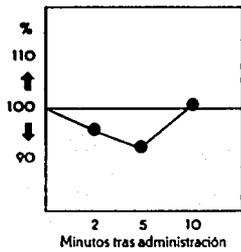
**Resistencia vascular sistémica**



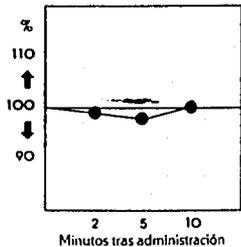
**Resistencia vascular pulmonar**



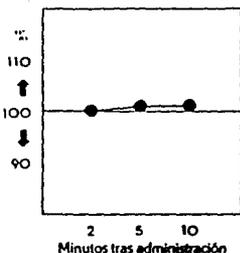
**Presión venosa central**



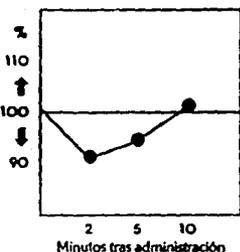
**Presión arterial media**



Frecuencia cardíaca  
(Ecg.)



Presión capilar pulmonar



No se detectaron evidencias de ningún otro efecto secundario con vecuronio, tampoco hubieron evidencias de isquemia del miocardio. Las respuestas cardiovasculares de los pacientes tratados con beta bloqueantes fueron similares a las de los pacientes no tratados.

### Aplicación pediátrica.

Narrador: Estudios adicionales que incluían la evaluación de la potencia y el curso de la acción con el tiempo en lactantes y en niños desde un año hasta ocho años para compararlos con los datos recogidos en adultos en condiciones anestésicas comparables. En el estudio los lactantes, niños y adultos, fueron comparados tras recibir fracciones "MAC" equivalentes de halotano. Bajo estas condiciones anestésicas comparables no se observaron diferencias significativas en la potencia, en los tres grupos. El inicio de la acción es más rápido en lactantes que en los niños y los adultos, posiblemente debido a que el débito cardíaco durante la infancia es superior, ello es causa de que el vecuronio accede a la unión neuromuscular de forma más rápida. A la inversa la duración de la acción y el tiempo de recuperación fueron más prolongados en lactantes, y más cortos en niños. Esto puede ser debido a diferencias edad dependientes en las tasas de aclaramiento plasmático y en el volumen de distribución.

