

11202

53

USO DE RELAJANTES  
NEUROMUSCULARES EN ANESTESIA  
DEL HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
O.D.

T E S I N A  
PARA OBTENER EL TITULO EN  
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTADO POR:

SECRETARÍA DE SALUD  
DR. ALEJANDRO E. GONZALEZ JUÁREZ

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO  
ORGANISMO AUTÓNOMO



*[Handwritten signature]*

2000

DIRECCIÓN DE ENFERMERÍA



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

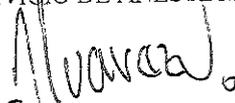
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO O. D.

USO DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES EN ANESTESIA DEL  
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

  
\_\_\_\_\_  
DR. HEBERTO MUÑOZ CUEVAS  
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

  
\_\_\_\_\_  
DR. JOSE C. ALVAREZ VEGA  
JEFE DE ENSEÑANZA DE ANESTESIOLOGIA

  
\_\_\_\_\_  
DR. CARLOS A. GARCIA CALDERAS  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

  
\_\_\_\_\_  
DRA. HILDA GRACIELA JUÁREZ ELIGIO  
TUTOR DE TESIS

  
\_\_\_\_\_  
DR. ALEJANDRO E. GONZALEZ JUAREZ

A LA MEMORIA DEL DR. SAMUEL  
QUINTANA REYNOSO COMO  
PERSONA Y COMO MAESTRO.

A MIS COMPAÑEROS ANESTESIOLOGOS  
DEL TURNO VESPERTINO POR  
SUS CONSEJOS Y CRITICAS  
CONSTRUCTIVAS

EN ESPECIAL A LA  
DRA. HILDA GRACIELA JUÁREZ  
ELIGIO POR SU APOYO A LA  
ELABORACIÓN DE ESTE TRABAJO

## RESUMEN

La anestesia general tiene como requisito cubrir los siguientes parámetros:

1) Protección Neurovegetativa, 2) Amnesia, 3) Analgesia y 4) Relajación neuromuscular; siendo ésta última dada por fármacos denominados relajantes neuromusculares, que obstaculiza la secuencia fisiológica de la transmisión neuromuscular, conduciendo clínicamente a una relajación del músculo esquelético. Teniendo en cuenta que el relajante neuromuscular (RNM) forma parte de la anestesia y no es un sustituto de ella, se han introducido nuevos fármacos principalmente de duración intermedia, como es el Atracurio, el cual tiene una alta demanda en ésta Institución. Pero se asocia a liberación importante de histamina y requiere de revertir su efecto en cirugía de corta duración. El relajante de corta duración como el Mivacurio, se acerca a cubrir las características de un relajante "Ideal", ofreciendo menor liberación de histamina y por lo tanto mayor estabilidad hemodinámica.

## INTRODUCCIÓN

### ANTECEDENTES

Durante siglos realizaron verdaderas operaciones, se usaba la hipnosis y el trance la presión sobre nervios periféricos y vasos sanguíneos, frío, alcohol, hierbas, todo esto como propiedades anestésicas. En la actualidad la elección entre las diferentes técnicas de administración de anestésicos es:

- ◆ anestesia local
- ◆ anestesia regional
- ◆ anestesia general (inhalatoria, endovenosa).

La anestesia general tiene como requisito cubrir los siguientes parámetros:

- 1- protección neurovegetativa.
- 2- amnesia
- 3- analgesia.
- 4- relajación neuromuscular (1)

Los relajantes neuromusculares “ son aquellos fármacos que específicamente obstaculizan la secuencia fisiológica de la transmisión neuromuscular “ (2)

El vocablo relajantes musculares abarca gran cantidad de drogas que ejercen sus efectos a vanos niveles del sistema nervioso central y musculoesquelético. Es importante destacar que la introducción de estos agentes en nuestra práctica es relativamente reciente, pese a ser conocidos desde hace muchos años(3)

El curare es un término genérico para diversos venenos sudamericanos utilizados en flechas. La droga tiene historia larga y romántica siendo utilizado durante siglos por los indios a lo largo de los nos Amazonas y Orinoco, y en otras partes de ese continente, para matar animales salvajes empleados como alimentos (4). Durante el siglo XVI, exploradores Europeos encontraron que los nativos de la cuenca del Amazonas de América del Sur lo usaban en flechas envenenadas que producían muerte por parálisis de músculos esqueléticos(5). La preparación del curare fué durante mucho tiempo un misterio y sólo se confió y curanderos tribales Poco

después del descubrimiento del continente americano SIR WALTER RALEIGH Y otros exploradores botánicos se interesaron en el curare y más tarde, durante el siglo XVI se llevaron a Europa muestras de preparados nativos para examen e investigación. Luego de los trabajos de el científico y explorador investigación Los curares provenientes del Amazonas Oriental contienen vanas especies de Strychnos como principal ingrediente. Vale la pena mencionar que la mayoría de las especies sudamericanas de STRYCHNOS examinados contienen principalmente alcaloides bloqueantes neuromusculares cuaternarios, mientras que casi todas las especies Asiáticas, Africanas y Australianas contienen alcaloides terciarios similares a la estricnina (4)

En el siglo XIX MAGENDIE y su pupilo CLAUDE BERNARD estudiaron los efectos preparados del curare sobre la conducción nerviosa BERNARD demostró que esta droga inhibe la respuesta del músculo esquelético a la estimulación nervios, este efecto evita la respuesta del músculo después de una estimulación eléctrica y la capacidad para bloquear la conducción nervios, indica una sobre la unión del nervio y músculo (6).

El uso clínico moderno del curare data aproximadamente de 1932, cuando WEST empleo fracciones purificadas de la d- Tubocurarina siendo administrada para el control de espasmos musculares en pacientes con tétanos y trastornos espásticos. La investigación del curare se aceleró con el trabajo de GILL (1940), quien luego de un estudio prolongado de los métodos nativos de preparación del curare, llevó a E.U.A. una cantidad suficiente de la droga auténtica como para permitir investigaciones químicas y farmacológicas (4)

BENNET en 1940 administró la d-tubocurarina como ayudante de droga inductora en terapia de electroshock. El primer uso de la D-TUBOCURARINA para producir relajación del músculo esquelético durante la cirugía con anestesia general fue en 1942, reportado por GRIFITH JOHNSON (7). La ventaja importante de obtener el grado deseado de relajación sin el uso de concentraciones peligrosamente elevadas de anestésico se reconoció en la década siguiente(4). La estructura esencial de la d-tubocurarina fue establecida por KING en 1935. Más tarde se

descubrió que uno de los átomos de nitrógeno era una amina terciaria. Un derivado sintético, la Metocurarina (antes denominada dimetil tubocurarina), contiene 3 grupos hidroxilo fenólicos, posee de dos a tres veces la potencia de la tubocurarina en el hombre. Un derivado semisintético, el cloruro de Alcurio se utiliza clínicamente en Europa y otros sitios.

La Gallamina es un producto de una serie de sustitutos sintéticos del curare descritos por Bovet y cols. En 1949 la investigación de las relaciones estructura actividad de los alcaloides vegetales condujo al desarrollo de la serie polimetileno bistrimetilamonio (nombre genérico de compuesto). El agente más potente se descubrió cuando la cadena contenía 10 átomos de carbono en la hexametonio, resulto desprovisto de actividad bloqueadora neuromuscular, pero es particularmente efectivo como agente bloqueador ganglionar (4). El uso de animales curarizados por HUNT Y TRAVEAU, 1906 en experimentos con succinilcolina, les impidió observar la actividad de bloqueo neuromuscular de la droga y esta propiedad quedó sin reconocimiento durante más de 40 años. En 1949 se descubrió la acción curariforme del compuesto y pronto siguió su aplicación clínica (4).

En 1951 es introducida a la práctica la Succinilcolina un relajante neuromuscular despolarizante de corta actividad. Por ser de corta duración era más útil que la d-tubocurarina, pero con muchos efectos indeseables (arritmias, dolor muscular, espasmo de maceteros, mioglobinemia, hipertermia maligna e hiperkalemia). Los anestesiólogos necesitaban un relajante muscular que no produjera los efectos adversos de la Succinilcolina o la larga duración y efectos cardiovasculares de la d-tubocurarina. En 1964 HEWIT Y SAVAGE sintetizaron el Bromuro de pancuronio, en 1980 fueron introducidos nuevos bloqueadores neuromusculares de duración intermedia, como el Atracurio y Vecuronio, ambos con recuperación espontánea de la función neuromuscular (3,7,8).

Aunque estos bloqueadores de acción intermedia habían expandido considerablemente el ámbito de la relajación clínica, todavía existía la necesidad de un relajante muscular de corta acción, no despolarizante, que elimina uno de los

principales riesgos en la sala de recuperación, la depresión respiratoria por el bloqueo neuromuscular parcial persistente, no detectado(8,9).

En 1991 fue descubierto en E.U.A. el Doxacurio, relajante muscular de larga duración. En 1992 el Rocuronio estaba en fase de estudio para usarse como relajante muscular no despolarizante, con una acción más rápida que el vecuronio. Se han desarrollado varios bloqueadores no despolarizantes, que no tienen efectos cardiovasculares significativos, aunque tienen la duración similar a la d-tubocurarina como el Pipecuronio y Doxacurio (1, 7, 8).

Siendo aprobado como un bloqueador neuromuscular no despolarizante de corta acción el Mivacurio de reciente introducción en la práctica (6,7, 8)

## FARMACOLOGIA

Los efectos farmacológicos de las drogas bloqueadores neuromusculares es la interrupción de la transmisión de impulsos nerviosos en la unión neuromuscular esquelética y / o los ganglios autonómicos (4,7 ) La transmisión neuromuscular comprende la propagación de un potencial de acción a la terminación nerviosa provocando la migración de las vesículas hacia la zona activa, su unión con la membrana neural y la evacuación de su contenido de acetilcolina (ACH) en la hendidura sinóptica ; los receptores son proteínas especializadas y se sintetizan en las células musculares y se ensamblan dentro de estructuras tubulares, ubicadas en la placa motora del músculo, están formadas por 5 subunidades como (ALFA, BETA Y) cada receptor tiene 2 subunidades alfa, estos al unirse con la Ach en las 2 subunidades alfa responden abriendo canales para que los iones se desplacen a través de la membrana muscular y despolaricen. Este movimiento de iones provoca un potencial en la placa motora (PPM). Que dispara la contracción de la membrana muscular. La ACH reacciona con una enzima, la acetilcolinesterasa situada en la hendidura sinóptica, que de este modo la destruye(1,7,8).

Los receptores colinérgicos se clasifican como se observan en la siguiente tabla 1 (4).

TABLA 1 RECEPTORES COLINERGICOS

TIPO	CLASIFICACIÓN	LOCALIZACIÓN
NICOTINICOS		MUSCULO ESQUELETICO
MUSCARINICOS	M1	SISTEMA N. CENTRAL
	M2	CORAZON
	M3	MUSCULO LISO TRACTO, GASTROINTESTINAL BRONQUIOS, APARATO URINARIO, PUPILA, GLANDULAS.

\*NEUROTRANSMISOR = ACETILCOLINA Ach

Los bloqueadores neuromusculares (BNM), actúan en receptores nicotínicos localizados en la región de la placa terminal especializada del músculo esquelético (4,8)

Receptores colinérgicos presinápticos. influyen sobre el nervio motor suspendiendo la liberación del neuromuscular. Estos receptores se diferencian de los postsinápticos en:

- 1 Sus características de ligadura química.
2. La naturaleza de sus canales de ion y su control.

Receptores colinérgicos postsinápticos. responden a los agonistas, tal como la ACH (4,5).

Sobre las bases de las distintas diferencia electrofisiológicas en su mecanismo de acción, el bloqueo de la función normal de placa terminal puede ocurrir de dos maneras pudiendo ser clasificadas en:

- a) Bloqueadores despolarizantes: Este bloqueo de la transmisión puede también ser producido por un exceso de agonistas despolarizantes siendo el prototipo la succinilcolina

b) Bloqueadores no Despolarizantes; tienen como característica, el competir con la Ach por los receptores postsinápticos, antagonizando así a la Ach. (7,8). El prototipo de estos bloqueadores no despolarizantes es la d - Tubocurarina (3).

Tabla 2.

Tabla 2.- CLASIFICACION DE LOS AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

DESPOLARIZANTES	NO DESPOLARIZANTES
<ul style="list-style-type: none"> <li>♦ SUCCINILCOLINA</li> <li>♦ DECAMETONIO</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>1 - LARGA DURACION:</li> <li>♦ D-TUBOCURARINA</li> <li>♦ METOCURARINA</li> <li>♦ GALAMINA</li> <li>♦ PANCURONIO</li> <li>♦ PIPECURONIO</li> <li>♦ DOXACURIO</li> <li>2.- MEDIA DURACION</li> <li>♦ ATRACURIO</li> <li>♦ VECURONIO</li> <li>♦ ROCURONIO</li> <li>3 -CORTA DURACIÓN</li> <li>♦ MIVACURIO</li> </ul>

#### QUIMICA:

Todos los BNM poseen una estructura semejante a la Ach. La succinilcolina está compuesta por 2 moléculas de Ach unidas, en comparación con la estructura lineal

simple de la succinilcolina y otras drogas Despolarizantes, los agentes No Depolarizantes ocultan la estructura "doble - acetilcolina"

Las dos mayores familias de drogas bloqueadores No Despolarizantes son: 1) derivados de isoquinoleinas y 2) con un núcleo esteroideo. Otras diferencias comunes para el uso de todas las drogas en esta clase es la presencia de 1 ó 2 nitrógenos cuaternarios, el cual lo hace poco soluble en lípidos y previene la entrada al SNC. (5,7)

Las características generales de cada uno de los bloqueadores neuromusculares son presentadas en la Tabla 3

TABLA 3.- CARACTERISTICAS DE LOS AGENTES BNM

TIPO	T $\frac{1}{2}$ (MN) APROX	LIBERACION HISTAMINA	BLOQUEO VAGAL	METABOL ELIMINA
NO DESPOLARIZANTES				
TUBOCURARINA	60	++	-	HIGADO RIÑON (H.R)
PIPECURONIO	80 -120	-	-	H. R.
METACURARINA	80 -120	+	-	RIÑON
PANCURONIO	88 -120	-	+	H. R
DOXACURIO	100 -120	+	-	H R
GALAMINA	60	-	++	H R
ROCURONIO	60 -70	-	+	H R.
ATRACURIO	20 -30	+++	-	HOFMANN /HIDRO LISIS
MIVACURIO	10 -30	+	-	HIDROLISI POR CP
VECURIO	50 -70	-	-	H. R.
DESPOLARIZANTES				
SUCCINILCOLINA	5	+	-	H. R.

CP = COLINESTERASAS PLASMATICAS

La parálisis máxima desarrollada es entre 2 a 5 minutos después de la administración IV siendo la duración de los agentes de acción larga de 30 a 90 minutos. Aunque la duración de la parálisis puede vanar considerablemente con la dosis, mientras que el Atracurio y el Vecuronio, proviene parálisis con duración

intermedia de 20 a 40 minutos, incrementándose la dosis superior a la necesaria se puede prolongar la parálisis, pero también aumentando los efectos colaterales, para prolongar la parálisis, es mejor dar bolos suplementarios según sea necesario, tal suplemento esta limitado a una fracción en rangos desde  $1/8$  a  $1/2$  de la dosis inicial (1,2,3,7,8).

La interacción con otros agentes que aumentan la parálisis es de gran importancia, anestésicos generales tal como el Halotano, Enflurano e Isoflurano tienen una actividad propia relajante, de modo que se necesita menor dosis de BNM. La dosis de relajante es generalmente reducida alrededor del 20 al 30% con halotano y un poco más con otros anestésico. Los aminoglicosidos y algún otro antibiótico, como la polimixina B, colistina y lincomicina, también potencializan el bloqueo neuromuscular, así como las sales de Magnesio y la quinidina. Finalmente, los pacientes con Miastenia gravis o acidosis metabólica reaccionan exageradamente a dosis usuales de BNM. Los bloqueadores no despolarizantes antiguos, son excretados en un mayor grado por orina, no metabolizados, debiendo ser usados con precaución en pacientes con Shock, o falla renal. Algunos también son parcialmente metabolizados y excretados en bilis teniendo precaución pacientes que tengan daño hepático (1,4,7)

TABLA 4 - VIAS DE ELIMINACION

FARMACO	VIA DE ELIMINACION
DERIVADO ISOQUINOLEINA	ESPONTANEA*
ATRACURIO	RIÑON
DOXACURIO	RIÑON (40%)
METOCURINA	PLASMA ChE**
MIVACURIO	RIÑON (100%)
TUBOCURARINA	
DERIVADO ESTEROIDE	
PANCURONIO	HIGADO Y RIÑON
PIPECURONIO	RIÑONES (60%) E HIGADO
ROCURONIO	HIGADO (75-90%) Y RIÑON
VECURONIO	HIGADO (75-90%) Y RIÑON
OTROS AGENTES	RIÑON (100%)
GALAMINA	COLINESTERASA PLASMATICA**
SUCCINILCOLINA	(100%)

\*HIDROLISIS ENZIMATICA Y NO ENZIMATICA DE UNION A ESTERES

\*\*BUTILCOLINESTERASA (PSEUDOCOLINESTERASA)

#### FARMACOS DESPOLARIZANTES

Los bloqueadores neuromusculares despolarizantes producen BLOQUEO DE FASE 1(Despolarizante); la Succinilcolina es el despolarizante utilizado en clínica.

Estos efectos neuromusculares son casi idénticos a los de la Ach, excepto que la Succinilcolina produce un efecto mayor. La succinilcolina reacciona con los receptores nicotínicos para abrir los canales y causa despolarización de la placa motora terminal y de la membrana adyacente, causando contracción desorganizada, generalizada de la unidad muscular motora. Resultado de un canal

único indicando que el relajante despolarizante puede entrar a los canales para producir una prolongada "oscilación" del ion conductor.

Porque la Succinilcolina es metabolizada efectivamente por la sinapsis neuromuscular, la membrana permanece y no responde a otros estímulos (3,8).

Las características del bloqueo de fase 1 utilizando un estimulador de nervios periféricos son:

1. Disminución de la contracción en respuesta a un sólo estímulo de twitch.
2. Disminución de la amplitud, pero respuesta sostenida a estimulación continua.
3. Rango de tren de cuatro mayor del 70%
4. Ausencia de facilitación postetánica.
5. Aumento del bloqueo muscular por drogas anticolinesterasa.
6. Potenciación por otros despolarizantes (1,7,8).

#### FASE II BLOQUEO DUAL (DESENSIBILIZACION)

Con la exposición continua a la Succinilcolina, el inicio de la despolarización de la placa terminal disminuye y la membrana comienza a repolarizarse, a pesar de eso la membrana no puede ser despolarizada otravez por la Ach. El mecanismo para el desarrollo de una fase II de bloqueo es incierto, pero existen evidencias que indican que el bloqueo de canales puede comenzar a ser más importante que la acción agonista en esta fase de la succinilcolina (Marshall, 1990).

Otra hipótesis es que se desarrolla en la membrana muscular un área inexcitable alrededor de la placa terminal, impidiendo la propagación de impulsos iniciados por la Ach, por esto se le llama "Bloqueo de desensibilización". Las características de la fase II tardía comienzan a ser idénticas a un bloqueo no despolarizante, por ejemplo, una respuesta no sostenida a un estímulo tetánico y reviente por inhibidores de la colinesterasa (1,2,5).

#### FARMACOS NO DESPOLARIZANTES

Los relajantes neuromusculares no despolarizantes impiden la despolarización de la placa motora porque son atraídos a los lugares de reconocimiento de la Ach de

las unidades alfa y mientras se encuentra ahí, la apertura del canal iónico no puede producirse. La reacción es una competencia entre la Ach y el relajante, lo cual significa que el resultado depende de las concentraciones relativas y de sus afinidades comparativas por el receptor, de estos se deriva toda la descripción de los relajantes neuromusculares no despolarizantes sobre la transmisión muscular

EL BLOQUEO NEUROMUSCULAR NO DESPOLARIZANTE se caracteriza por los siguientes criterios.

- A. Ausencia de fasciculaciones (antes del inicio del bloqueo)
- B. Respuesta no mantenida de la contracción única o ante una frecuencia de estimulación tetánica (agotamiento tetánico).
- C. Potenciación por otros agentes no despolarizantes y antagonismo por fármacos despolarizantes.
- D. Antagonismo por drogas anticolinesterasa
- E. Otros mecanismos que así mismo pueden estar implicados en el bloqueo no despolarizante son:
  - Bloqueo estérico de canal iónico
  - Bloqueo de la entrada a canales cerrados.
  - Fijación a otro punto alostérico del receptor que lo haga insensible a la Ach
  - Interferencia con la entrada de calcio a nivel presináptico o con la movilización de la Ach(1,5,7)

La selección de drogas para usar en anestesia puede ser relacionada tanto con su perfil clínico, como a sus efectos colaterales. La liberación de histamina es un importante efecto colateral de muchas drogas usadas en anestesia; esto es de relevancia clínica, si se asocia con los relajantes musculares, que son las drogas implicadas más frecuentemente en éstas reacciones (10,11).

Hay dos clases de reacciones liberadores de Histamina, que pueden ocurrir durante la anestesia:

### 1) ANAFILACTICA O REACCION MEDIADA INMUNOLOGICAMENTE .

Son menos comunes, pueden ser mas severas que la reacción anafilactoide.

El mecanismo es debido a una misma perpetuación de la reacción, causada por de una variedad de sustancias vasoactivas por células mastoides, las cuales pueden llevar la muerte, si no hay intervención médica.

### 1) ANAFILACTOIDE O REACCION MEDIADA QUIMICAMENTE

Las cuales son muy comunes y pueden ocurrir en un 70% de todos los anestésicos y depende de la dosis y de la velocidad de inyección de la droga El mecanismo, es la liberación de mediadores preformados de los cuales la Histamina es el más importante (12,13).

La formula química de la histamina es la siguiente:

2-(4-imidazolil)etilamina (o beta-aminoetilidazol)(4).

Casi todos los tejidos de mamíferos contienen histamina preformada. La concentración es particularmente elevada en la piel, la mucosa intestinal y los pulmones. Aunque existen algunos tejidos con capacidad de sintetizar histamina con notable rapidez.

Se sintetiza a partir de la Histamina en virtud del contenido de una Descarboxilasa específica para el L-aminoácido

El sitio principal de almacenamiento de la histamina es el mastocito, o su equivalente en la sangre el basófilo en un 70%, el volumen de éstas células en el cuerpo es mayor que el lóbulo derecho del hígado Estas células sintetizan histamina y la almacenan en gránulos secretorios (4,10,11).

### MECANISMO ACCION

Las principales células efectoras de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato son los mastocitos y los basófilos. Dentro de los gránulos secretorios de éstas células, la histamina se almacena junto con un complejo heparina-proteína al cual está debidamente ligada por fuerzas iónicas que incluyen

probablemente grupos carboxilo. La secreción de histamina de éstas células sensibilizadas en respuesta al antígeno específico, se inicia, cuando el antígeno se combina y forma puentes con las moléculas adyacentes de anticuerpos reagínicos (IgE) que se han unido a la superficie celular.

El paso siguiente parece desencadenar una serie de reacciones que muestran un requerimiento crítico de calcio y energía metabólica terminan con la extrusión del contenido de los gránulos secretorios por el proceso de exocitosis, liberando así la histamina (4,7,10,119).

La vía media de la histamina es menor de 1 minuto. Se encuentra a niveles plasmáticos menores de 1 ng/ml. Solo 1% en orina sin cambios. Esta sustancia interactúa con dos clases de receptores, llamados H1 y H2, que muestran diferentes requerimientos estructurales imputables a éstas uniones de receptores y son los siguientes.

Sistema cardiovascular:

- 1- Dilatación de vasos sanguíneos: causa menor resistencia periférica total y caída presión arterial sistémica, mediada por receptores H2 principalmente y H1.
- 2- Dilatación capilar: acción más importante por acción directa en vasos sanguíneos, mediada por receptores H1, H2 e independiente de la inervación; se manifiesta por rubor o rubicundez en cara y parte del cuerpo.
- 3- Aumento de la permeabilidad capilar, mediada por receptores H1
  - Activación de la triple respuesta de Lewis.
- 4- Corazón. Aumenta la frecuencia, la fuerza de la contracción miocárdica y el gasto cardíaco, es mediado por receptores H2 y H1, respectivamente. Tiene a disminuir la conducción A-V y a grandes concentraciones puede causar arritmias, mediado por receptores H1. Estimula las terminaciones nerviosas simpáticas para liberar Noradrenalina, produciendo así efectos indirectos (3,14,15,16)

Otros órganos.

1.- Glándulas exocrinas En glándulas gástricas, la histamina es un poderoso secretagogo gástrico y produce abundante secreción de jugo gástrico a dosis muy bajas de ésta sustancia.

2.- Terminaciones nerviosas. Causa dolor y prurito

3.- Edema de vías respiratorias y broncoespasmo (4,7).

Publicaciones recientes han demostrado, que los BNM del tipo Benzylisoquinoleina, pueden causar liberación de histamina mediada químicamente, aunque éste potencial ha sido disminuido significativamente con los nuevos agentes como el Atracurio y Mivacurio (10,11).

Un estudio Savarese (17), ilustra que la concentración de histamina sérica, con este grupo de BNM se relaciona con la dosis usada y la velocidad de inyección.

Los relajantes esteroides, no parecen liberación de histamina mediada químicamente, pero pueden inhibir el catabolismo de la misma .

Las reacciones adversas por hipersensibilidad se pueden clasificar como se observa en la siguiente tabla (5).

TABLA 5.- REACCIONES SECUNDARIAS A LIBERACIÓN DE HISTAMINA.

CARDIOVASCULAR	Enrojecimiento Flebitis Hipotensión Taquicardia Bradicardia Paro cardiaco
RESPIRATORIOS	Edema laríngeo y glotis Espasmo bronquial Hipoxemia
DERMATOLÓGICAS	Eritema Urticaria Angioedema Reacción en el sitio de la inyección
NEUROLÓGICAS	Mareo
OSTEOMUSCULARES	Espasmos musculares

### MIVACURIO

El Mivacurio es un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante, de reciente introducción y minutos efectos colaterales (2).

Su fórmula (R-R,R,{E})-2, 2-(Cl-8 dioxo-4-octante -1,8-dyl)-bis-(oxi-3,1-l propnediy ) bis (1,2,3,4, Tetrahydro-6-7 Dimethoxy -2 Methyl H-) (3,4,5, Trimethoxyphenyl) Methyl Isoquinolinium Dichloride.

Su fórmula molecular es C<sub>58</sub> H<sub>80</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>2</sub> O<sub>14</sub> Su peso molecular es de 1100.18 su coeficiente de partición es de 0.15 en l-Octanol de agua destilada a 25°C(8)

Su fórmula estructura es Fig. 1).

El diéster de bencilisoquinolinico pasa por una fase de hidrólisis rápida por acción de la colinesterasa plasmática, in vitro. En esta molécula la hidrólisis del diéster

es modulada de modo que la reacción se produce con una velocidad que va de 50 a 90% de la observada en su succinilcolina, según la índole de las mediciones in vitro e in vivo (18,19).

El metabolismo es prácticamente completo y por ello, casi todo el mivacurio se excreta en la forma de metabolitos recuperables en orina y en bilis. En el ser humano no se metaboliza este miorelajante en el hígado o lo hace en grado mínimo. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

La presentación inyectable del mivacurio, es una solución estéril con un pH de 3.5 a 5, que contiene Cloruro de mivacurio 2mg por ml en agua para inyectar. Los preparados farmacéuticos del mivacurio que se expenden en el comercio son una mezcla de 3 isómeros.

#### FARMACOCINETICA

El diéster de bis-bencilisquinolino, mivacurio, tiene la característica especial de que su acción dura un lapso breve, a semejanza de la succinilcolina es metabolizado in vitro por la colinesterasa plasmática humana purificada, con velocidad de 70 a 80% de la corresponde a la succinilcolina (20,21,22).

Por otra parte su acción se prolonga en sujetos que son homocigotos para la colinesterasa plasmática (23,24).

El cloruro de Mivacurio es un nuevo agente de bloqueo neuromuscular no acción breve, es una mezcla de 3 esteroisómeros, la composición aproximada es la siguiente:

El isómero trans-trans 52-62% la mezcla, el Cis-trans 34-40%, el cis-cis 4 a 8% del total. Los tres esteroisómeros difieren en potencia. Los dos primero son equipotentes en términos de su capacidad de BNM. En gatos anestesiados, ED95 de los isómeros trans-trans son de 42+/-y45+/-3 mcg/kg respectivamente, en tanto que el isómero cis-cis tiene la terciaba parte de potencia que los otros dos, con ED95 592mcg/kg(25,26).

El volumen de distribución es relativamente pequeño, lo cual refleja una distribución limitada que es secundaria a la polaridad y al peso molecular del mivacurio (25,27)

Los isómeros más potentes cis-trans, trans-trans. tienen índices de desaparición rápida de 92 y 53ml/kg/min respectivamente, en tanto que el isómero cis-cis menos activo, tiene una cifra de eliminación menor de 4.2ml/kg/min La vida media en fase terminal de los isómeros cis-cis es más larga: 55min.

La duración breve de acción del mivacurio al parecer proviene del efecto de los isómeros más potentes cis-trans, trans-trans en la unión neuromuscular, así como se demostró que el cis-cis tiene poca o nula influencia en la recuperación de conciencia después de dosis (17,27,28) La velocidad del metabolismo está relacionada con la concentración del fármaco y, por lo tanto, el mivacurio sigue una cinética de primer orden (29). Inicialmente, la hidrólisis tiene lugar en forma muy rápida pero la velocidad de la hidrólisis disminuye a medida que baja la concentración plasmática.

#### FARMACODINAMIA

Las dosis estándar 95 del mivacurio (es la dosis requerida para producir 95% de la supresión de la respuesta muscular del nervio cubital ante un estímulo) 0.07 mg/kg (rango de 0.06-0.09). El tiempo medio de recuperación espontánea de la respuesta de un estímulo de un 25 a 76% es de alrededor de 6 minutos, después de dosis iniciales de 0.20 a 0.25mg/kg de Mivacurio. El tiempo de recuperación espontánea en respuesta a un estímulo del 25 al 75% es de 5min con una media de 4min, aún a dosis iniciales mayores como lo es de 0.20mg/kg, la recuperación es más rápida en niños que en adultos(29,30,31).

Comienzo de acción e Intubación: El Mivacurio tiene un comienzo de acción más lento que el suxameterio y comparable al del atracurio y el vecuronio (32,33,34).

El tiempo medio del comienzo de acción para obtener 90% de supresión de la respuesta tetánica no fue significativamente diferente de las dosis y que las condiciones de intubación fueron de buenas a excelentes en la mayoría de los

pacientes a los 2-2.5 min. después de recibir la administración rápida de 0.15 y 0.2 mg/kg, de Mivacurio. No hubo beneficio significativo al aumentar la dosis de éste arriba de 1.5mg/kg, ni de esperar a 30 segundos adicionales antes de intentar la intubación (35).

**Duración de Acción y Recuperación:** La duración es aproximadamente el doble que la del Suxameterio y la mitad de la del Atracurio, cubriendo así la brecha entre los relajantes musculares de duración intermedia y de duración ultracorta.

La duración de acción clínicamente eficaz de Mivacurio (el tiempo medio hasta 25% de recuperación) después de una dosis de 0.15mg/kg, durante la anestesia con óxido nitrosoopiáceo es de aproximadamente de 16 minutos.

El tiempo promedio hasta la recuperación espontánea de 95% de la respuesta tetánica de control es de 25-30 minutos, y el tiempo medio de recuperación de 25-75% de la respuesta tetánica es de 6 minutos. Por lo que la velocidad de recuperación del bloqueo neuromuscular con Mivacurio es mucho más rápido que el obtenido con cualquier otro agente no despolarizante (35,36).

El Mivacurio no es acumulable cuando se administra durante periodos de 4-5hr (37,38).

**Potenciación por Anestésicos Volátiles:** Los agentes anestésicos Volátiles pueden reducir los requerimientos posológicos y prolongar la duración clínicamente eficaz de Mivacurio. Si se usa durante la anestesia con Isoflurano, la dosis eficaz puede ser reducida en tanto como 25% y la duración de acción puede ser prolongada en 35-40%. La anestesia con Halotano tiene poco o ningún efecto sobre la DE95(39).

## ANTAGONISMO.

Con base en estudios (8,20,30,40), la reversión sistemática del bloqueo inducido por el Mivacurio no está justificada. Una vez que se generan algunos signos de recuperación espontánea (TI de 5 a 10% de la cifra testigo), la proporción de TOF(tren de cuatro), por lo común volverá a un valor que excede de 0.70% en menos de 20 min. La administración de Neostigmina en dosis de 0.05 a 0.06

mg/kg de peso acelera este proceso sólo 5-8min. y por ello es cuestionable el beneficio riesgo/ventaja del antagonismo que se intente (41,42,43).

Cook y cols (44,45) demostraron que la Neostigmina en concentraciones clínicamente importantes inhibía de modo considerable el metabolismo del Mivacurio in vitro, en tanto que no tenía tal acción del Edrofonio. Por esa razón, es posible que éste represente mejor opción que la Neostigmina para antagonizar (46,47,48)

Efectos Cardiovasculares: Goldhill y cols (30) señalaron una incidencia de 30% de decremento en la presión arterial media (PAM), que fue de un 20% mayor con el Mivacurio con dosis de 0.20mg/kg, administrado en un lapso de 30 seg. a diferencia de ello Savarese y cols. (20) advirtieron que la PAM prometido no cambió en un grupo similar de 9 pacientes en los que la inyección se aplicó en un plazo de 30 seg. Los investigadores también advirtieron que el decremento máximo en PAM después de administrar 0.25mg/kg fue sólo de 9% de las cifras testigos basales si fármaco se administró en un plazo de 30 seg. El método óptimo de administrar el Mivacurio para el momento del inicio y la liberación de histamina lleguen al mínimo, es un terreno en que se hacen múltiples investigaciones .

Los cambios hemodinámicos encontrados en la administración de Mivacurio de 0.15mg/kg (2xE95) a pacientes adultos con valoración ASA I-II, administrados en 5 a 15 seg. producen cambios mínimos en la PAM o en la frecuencia cardíaca (FC) (48,50). Según Naguib y cols.(11), en un estudio que valoró la liberación de histamina y efectos hemodinámicos producidos por el Rocuronio, Vecuronio, Mivacurio, Atracurio y Tubocurarina, el Mivacurio ocupó el 1er Lugar en producir un aumento importante en la concentración de histamina sérica y mayores efectos hemodinámicos, el segundo lugar lo ocupó el Atracurio.

Acción en el paciente geriátrico: El envejecimiento se acompaña de cambios fisiológicos y anatómicos en la unión neuromuscular, pero con la senectud no se altera la sensibilidad de los receptores de Ach a los miorelajantes no despolarizantes. (51,52). Sin embargo, actividad mucha más duradera y

disminución en su índice de desaparición del plasma (52,53). Estos cambios probablemente son consecuencia del proceso del envejecimiento, el corriente sanguínea por hígado y riñones.

Se ha estudiado en el anciano la farmacodinamia del mivacurio (53). En 9 adultos jóvenes (18-50 años) se comparó la dinámica de una dosis de 0.10mg/kg de mivacurio y también en 8 ancianos (65-80 años) El lapso que medió entre la inyección hasta la recuperación de 25% fue de  $18.0 \pm 1.7$  min. en el grupo de adultos jóvenes y de  $19.9 \pm 1.2$  min. en el anciano Los 2 grupos alcanzaron grados semejantes de bloqueo neuromuscular Los datos anteriores indican que la farmacocinética del mivacurio es la misma en el anciano que en el adulto de menor edad (54,55)

Hepatopatías y Mivacurio: La insuficiencia hepática altera en grado importante el metabolismo del mivacurio, aunque no depende del hígado. La duración clínica y total de acción del mivacurio aumentan extraordinariamente en casos de hepatopatía grave, a niveles tres veces mayores de lo normal. La mayor duración clínica del bloqueo neuromuscular en pacientes con insuficiencia hepática puede explicarse en gran medida por la disminución de la actividad de colinesterasa plasmática (20). La merma posible de la actividad de dicha enzima y el bloqueo duradero y variable, sugieren que el mivacurio no construye el agente ideal para personas con deficiencia grave en la función hepática.

Por otra parte, la duración clínica del efecto de este miorrelajante y sus datos farmacocinéticos en personas con insuficiencia hepática, son típicos de los agentes de duración intermedia, como lo es el Atracurio. En conclusión, el Mivacurio triplica su duración de acción en pacientes con insuficiencia hepática (56).

Insuficiencia Renal y Mivacurio: El comienzo de acción del mivacurio no muestra cambio alguno. Pero si la duración clínica de la misma, que es más larga en sujetos con insuficiencia renal.

Los cambios fisiopatológicos propios; de la nefropatía alteran la actividad de la colinesterasa plasmática, y de hecho los individuos con enfermedad renal

muestran disminución de la actividad, 30-55% de dicha enzima (57). Por lo tanto puede usarse el Mivacurio con inocuidad en pacientes con insuficiencia renal (58). Efectos Adversos. Están relacionados con la liberación de histamina, secundaria a la administración rápida de dosis mayores de 0.20mg/kg, resultando en un eritema facial transitorio y una leve disminución de la presión arterial. Existen teorías de que se puede evitar con la inyección lenta de la dosis (10,11). Otros efectos adversos poco frecuentes que se pudieran presentar es la taquicardia, disrritmias, flebitis, espasmo bronquial e hipoxemia

## ATRACURIO

Es un agente bloqueador neuromuscular, compuesto por un amonio bicuaternalio, con una estructura gruesa, diferente a la de los otros relajantes neuromusculares (fig.2):

### ESTRUCTURA QUIMICA DEL ATRACURIO Y METABOLISMO

El sitio de acción, al igual que los otros relajantes neuromusculares no despolarizantes, es interactuando en ambos receptores, presinápticos y postsinápticos nicotínicos.

Esta droga fue hecha específicamente para sufrir una degradación espontánea in vivo (eliminación de Hoffmann) a un pH y a una temperatura corporal normal (1,7,8) La sal iodada, besilato, provee solubilidad en agua, y la preparación comercial se encuentra en una solución acuosa ajustada a un pH de 3.25 a 3.65, con mínima eliminación de Hofmann in vitro, por lo que en vista de su pH ácido in vitro, el atracurio no debe ser mezclado con drogas alcalinas como, barbitúricos o exponerlo a soluciones con un pH cercano a 7.4 como el que presenta el tubo usado para infusión de líquidos intravenosos.

La exposición del Atracurio a un incremento de pH, previo a la inyección vascular, teóricamente produce un rompimiento prematuro del fármaco. La potencia del atracurio almacenado disminuye cerca de 5% cada 30 días (7)

El atracurio y el vecuronio surgieron al mismo tiempo, como relajantes neuromusculares no despolarizantes de acción intermedia. Estos fármacos son útiles alternativas para la Succinilcolina y los relajantes de larga duración, especialmente cuando la intubación de la traquea y/o la relajación del músculo esquelético son necesarias para cirugías de corta duración o ambulatorias. Comparando con los relajantes neuromusculares de larga duración, el Atracurio tiene las siguientes características:

- 1) Un periodo de latencia similar para un bloqueo neuromuscular máximo.
- 2) corresponde a un tercio de la duración de acción de éstos (aunque se designan como de acción intermedia).
- 3) tiene un 30% más rápido rango de recuperación 4) mínimo o ausente efecto acumulativo 5) mínimo o ausentes efectos cardiovasculares .Debido a su lento periodo de latencia, el Atracurio no son aceptados como sustitutos de la succinilcolina, en la intubación de secuencia rápida (la que se realiza un periodo menor de 60 seg.) (7,8).

**Metabolismo:** El Atracurio sufre un metabolismo espontanea a un pH y temperatura corporal normal por una reacción denominada eliminación de Hofmann. Una segunda y simultánea ruta metabólica ocurre es la Hidrólisis éster. Estas dos rutas de metabolismo son independiente de la función hepática y renal, así también de la actividad de la colinesterasa plasmática. Hay evidentes de que el aclaramiento sustancia del atracurio (hasta un 60%) ocurre por hígado y otras vías no renales La duración de atracurio que induce bloqueo neuromuscular es intermedia y similar en pacientes normales, o con función renal deteriorada o ausente o con colinesterasa plasmática atípica (7,8,59). La eliminación de Hofmann: inicia inmediatamente después de la entrada del atracurio a la circulación, en presencia de alcalosis leve (pH 7,4), la eliminación de Hofmann ocurre en el nitrógeno cuaternario del lado alifático de la cadena del atracurio. produciendo Laudanosina como primer metabolito. La velocidad de ésta vía es ententecida por la acidosis (pH menor de 7,4) o reducida en temperaturas por abajo de 37°C. La concentración plasmática pico de Laudanosina en humanos

ocurre 2 minutos después de una rápida inyección de atracurio y cerca del 75% de ésta concentración permanece por 15 min. La Laudanosina cruza fácilmente la barrera hematoencefálica (alcanzando concentraciones pico en líquido cefalorraquídeo en 3-10min.) y puede producir convulsiones en animales de Laboratorio. La Laudanosina es excretada sin cambios por el riñón, y la vida media de eliminación en animales es de 113 min. la Laudanosina proveniente del metabolismo del atracurio, probablemente no produce actividad convulsiva en pacientes anestesiados, debido a la parálisis del músculo esquelético producida por el atracurio, evitando así el movimiento,

así también los anestésicos inhalados o inyectados como el tiopental tienden a suprimir la estimulación al Sistema Nervioso Central (SNC) producida por la Laudanosina. En ausencia de depresión del SNC producida por anestésicos, como es el periodo postoperatorio o en la unidad de cuidados intensivos, es teóricamente posible la presencia de estimulación del SNC por concentraciones plasmáticas de Laudanosina (7,8).

Nigrovic y cols. (59) reportan que la concentración promedio de Laudanosina, después de la dosis de intubación (0.5-0.6mg/kg), fue entre 200 a 300 ng/ml., en 2 minutos posterior a la inyección intravenosa de atracurio y que declino transitoriamente, hasta el octavo o décimo minuto.

Ester hidrólisis: ocurre por esterasas no específicas, que no están relacionadas a la colinesterasa plasmática. La actividad de ésta enzima es dependiente de la especie, ya que algunos animales poseen mayor actividad que la humana. Por ésta razón, es probable que la eliminación de Hofmann, u otras reacciones, sean más importantes que la hidrólisis éster en el metabolismo del atracurio en los pacientes. Como en la eliminación de Hofmann, la Laudanosina es un metabolito de la hidrólisis éster.

El bloqueo Neuromuscular prolongado no se presenta con la administración de atracurio en pacientes con colinesterasa atípica, debido a que la hidrólisis éster es por esterasas no específicas que no se relacionan con la colinesterasa plasmática.

Esta misma vía a diferencia de la eliminación de Hofmann, se ve acelerada por la reducción del pH sanguíneo por abajo de 7.4 (7,8,59).

El atracurio al igual que los relajantes no despolarizantes de larga duración, manifiestan un periodo de latencia y duración de acción dependiente de la dosis, con un rango de recuperación espontánea que es independiente de la dosis total administrada. El periodo de latencia es similar a los relajantes de larga duración, pero la duración de acción es cerca de la tercera parte de éstos mismos

La DE95 0.15-0.30 mg/kg, periodo de latencia del máximo twitch de depresión: 3 a 5 minutos, tiempo de recuperación del 25% del twitch: 15-25 minutos, la recuperación espontánea a 95% de twitch, después de la ED95 es de 44 min. el volumen de distribución. 0.20L/kg, aclaramiento. 5.5 ml/kg/min, no tiene metabolismos activos (7,60).

La vida media de eliminación es de cerca de 22 minutos, refleja el rápido metabolismo; se estima una unión a proteínas (albúmina) del 82%

Efectos acumulativos: La ausencia de éstos se explica por el rápido metabolismo del atracurio, el cual es independiente de redistribución, o mecanismos de aclaramiento renal o hepático. La pérdida de un efecto acumulativo, minimiza la probabilidad de bloqueo neuromuscular residual persistente, cuando un procedimiento quirúrgico es prolongado y requiere repetidas dosis de atracurio, se debe tener en cuenta que el efecto no acumulativo es dependiente de las dosis suplementarias administradas. La pérdida de un efecto acumulativo en forma significativa, permite la infusión continua de éste medicamento, con mínima probabilidad de un bloqueo neuromuscular prolongado inesperado (61,62, 63)

Interacciones farmacológicas.

Potenciación por anestésicos volátiles: Los anestésicos volátiles incrementan el bloqueo neuromuscular producido por el atracurio, pero la potenciación es menor que la producida por los relajantes de larga: El enflurane y el isoflurane, incrementan un 20-30% el bloqueo neuromuscular, en relación al producido por el halotano (7,8,63).

Los aminoglicosidos (antibióticos), prolongan el bloqueo neuromuscular. La hipotermia prolongan la duración de acción del atracurio y disminuye el rango de infusión continua necesaria, para mantener un grado constante de bloqueo neuromuscular, esto se refleja por una disminución en el metabolismo del atracurio por la eliminación de Hofmann, y la hidrólisis éster. La eliminación de Hofmann, es acelerada por la alcalosis y enlentecida por la acidosis.

Efectos cardiovasculares y de Hipersensible. La presión sanguínea y frecuencia cardíaca, no se producen con la rápida administración de atracurio en dosis de hasta 2 veces la ED95, con antecedentes anestésicos de haber usado fentanyl, halotano, enflurane, isoflurane (7,8,49) Loan y clos, mencionan que existen cambios hemodinámicos causados por la liberación de histamina al torrente sanguíneo, ya que al igual que el mivacurio presentan una formula química capaz de actuar como hapteno y desencadenar la activación de los mastocitos (10,11,49). Estos cambios hemodinámicos se ocurren en forma transitoria 60 a 90 segundos, posterior a la administración de atracurio por un lapso de hasta 5 minutos: Las manifestaciones clínicas son flush facial y torácico, bradicardia e hipotensión por administración rápida.

Acción en el paciente geriátrico: La potencia del atracurio es similar en paciente pediátricos y adultos. Esta falta de influencia de la edad en las dosis requeridas de atracurio, refleja la independencia de la eliminación de Hofmann y la hidrólisis éster de la edad, función renal y hepática, los cambios en el volumen de distribución que ocurren con la edad, no influencia el aclaramiento del atracurio del plasma (7,61,64).

## SITUACIÓN ACTUAL

El progreso de las técnicas quirúrgicas y el auge de la cirugía de corta estancia, fué uno de los factores que influyó para que la Anestesiología creciera en busca de fármacos ideales que proporcionarían varios puntos como hipnosis y amnesia, analgesia, bloqueo de los reflejos y relajación muscular. Aún no existe un relajante "ideal" debido a que la respuesta a estos es impredecible en la población y más

porque es modificado por alteraciones fisiológicas, interacción medicamentos a en el perioperatorio , enfermedades neuromusculares y patología de órganos implicados en la eliminación y/o biodegradación de los relajantes neuromusculares

La anestesia de corta duración o ambulatoria. es la que permite un intervención quirúrgica de tipo menor y breve en tiempo, realizada en los pacientes externos o ambulatorios sin que sufran dolor, ni tenga complicaciones derivadas de los efectos de las drogas o métodos usados. no requiere una vigilancia estrecha en el postoperatorio, el cual deberá efectuarse en poco tiempo, con un máximo de 3 a 4 horas. Por lo que el relajante de elección a utilizar debe ser de acción corta, periodo de latencia rápido y mínimos efectos colaterales, como lo es el Mivacurio, disminuyendo así el costo Hospitalario y aumentando el beneficio al paciente

#### JUSTIFICACIÓN

La relajación neuromuscular es uno de los objetivos de la anestesia general, ya que nos permite obtener ventajas como la intubación endotraqueal atraumática, una ventilación controlada y proporcionar un mejor campo quirúrgico al cirujano, sin necesidad de profundizar mucho el plano anestésico, evitando así la presencia de efectos adversos, teniendo en cuenta que la relajación forma parte de la anestesia y no es un sustituto de ella.

Por lo que el anesthesiólogo debe valorar el tipo de relajante, cuando usarlo, así como también reajustar las dosis subsecuentes.

En la actualidad sólo se cuenta con un relajante neuromuscular con periodo de latencia y de duración corta que es el Cloruro de Suxametonio (succinilcolina), el cual tiene la desventaja de causar múltiples efectos adversos (fasciculaciones, arritmias, aumento de potasio sérico, presión intraocular, intragástrica, entre otras.

Se han desarrollado nuevos relajantes neuromusculares, con el objetivo de encontrar uno que nos permita disminuir los efectos adversos que su implica, nos proporcione una menor duración de acción como lo es el MIVACURIO, el cual es un relajante no despolarizante, con mínimos efectos colaterales y de corta duración debido a su bajo volumen de distribución y a su rápido metabolismo por la

colinesterasa plasmática. Su duración de acción es aproximadamente el doble que la Suxametonio y la mitad de la del Atracurio (un relajante de duración intermedia), cubriendo así la brecha entre los relajantes musculares duración intermedia y de duración ultracorta.

30 min. posterior a ésta.

2.- Identificar tipo e intensidad de reacciones de hipersensibilidad anafilactoide o anafilácticas posterior al uso de Mivacurio y Atracurio.

3.- Determinar la concentración de histamina sérica liberada posterior a la administración de Mivacurio y atracurio en los tiempos 0 (concentración basal y al 1 y al 3 min.

4 - Correlacionar cambios hemodinámicos y reacciones de hipersensibilidad con concentración sérica de histamina determinada.

#### CISATRACURIO

Al seleccionar un agente bloqueador neuromuscular para un procedimiento específico, la consideración principal es conjuntar la velocidad de inicio de acción y otras características del agente con la duración esperada de la cirugía y/o la ventilación, así como conjuntar el perfil de seguridad cardiovascular del agente con el estado cardiovascular del paciente. En esta forma, el anestesiólogo procura reducir al mínimo los intermitente durante la intervención, la presencia de un bloqueo neuromuscular excesivo al término del lapso durante el cual se requiere ventilación mecánica y la aparición de efectos cardiovasculares no deseados.

Cisatracurio es un nuevo compuesto bisbencilisoquinolinico, uno de los 10 isómeros contenidos en el producto comercializado como Tracrium, es el primer agente bloqueador neuromuscular que combina la eliminación órgano independiente del vecuronio. Estas características hacen de cisatracurio (NIMBEX) una excelente opción para emplearse en un amplio rango de pacientes, incluyendo aquellos con enfermedad cardiovascular grave, pacientes críticamente enfermos en unidades de cuidados intensivos y pacientes con insuficiencia renal o hepática. De acuerdo con los criterios de Savarese y kitz y Caidwell, NIMBEX se aproxima al

perfil ideal de un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante de duración intermedia (Tabla 1).

TABLA I

CARACTERÍSTICAS DE UN AGENTE BLOQUEADOR NEUROMUSCULAR IDEAL
ESTABILIDAD CARDIOVASCULAR
MECANISMO DE ACCIÓN NO DESPOLARIZANTE
ELIMINACIÓN ÓRGANO INDEPENDIENTE
SIN METABOLISMO CON ACCIÓN CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVA O TOXICOS
DURACIÓN DE ACCIÓN ADECUADA
SIN EFECTOS ACUMULATIVOS
FÁCILMENTE REVERSIBLE
RÁPIDO INICIO DE ACCIÓN
ESTABLE EN SOLUCIÓN
ECONÓMICO
Adaptado de Savarese J. J. Kitz R. J. Anesthesiology. 1975;42(3):236-239 y Calwell J.E. Bailliérs Clinical Anesthesiology 1995; (1).137-163

Una revisión de los agentes bloqueadores neuromusculares de duración intermedia actualmente disponibles indica que NIMBEX Inyectable (besilato de cisatracurio) y rocuronio son los que más se aproximan a los criterios propuestos para ser un agente ideal (Tabla 2).

TABLA 2

*CARACTERÍSTICAS DE LOS AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES DE DURACIÓN INTERMEDIA				
Criterios para un agente bloqueador neuromuscular ideal	NIMBEX	Vecuronio	Atracurio	Rocuronio
Sin efecto cardiovasculares relacionados con la dosis	X	X		X
Eliminación principalmente órgano independiente	X		X	
Mecanismo de acción no despolarizante	X	X	X	X
Sin metabolitos con actividad bloqueadora neuromuscular	X		X	
Duración de acción adecuada	X	X	X	X
Sin efectos acumulativos	X		X	X
Fácilmente reversible	X	X	X	X
Rápido inicio de acción	X	X	X	X
Estable en solución	X		X	X
Relación Costo beneficio	X			
<p>Información a partir de las etiquetas de los fabricantes</p> <p>Las dosis recomendadas de atracurio se limitan a <math>&lt;2.5 \times DE_{95}</math>, ya que el uso de dosis mayores podría estar asociado con cambios cardiovasculares mediados por histamina en algunos pacientes.</p> <p>En estudios clínicos con rocuronio se ha observado una acumulación clínicamente insignificante del efecto con la dosificación repetitiva de mantenimiento.</p>				

## FARMACODINAMIA

La DE95 media de NIMBEX es de 0.05 mg/kg. durante anestesia estable con opiáceos.

Las estimaciones de DE95 comparables que se han reportado para el atracurio varían de 0.20 a 0.23 mg/kg, y expresados como Nimbex, el biscoatión original, el rango es de 0.15 a 0.17 mg/kg.

Por lo tanto, NIMBEX es aproximadamente tres veces más potente que el atracurio.

Las dosis iniciales de NIMBEX de 0.1 mg/kg (2x DE95) o mayores, produjeron un bloqueo neuromuscular completo o casi en todos los pacientes.

Las condiciones adecuadas para la intubación traqueal depende de varios factores, como la profundidad de la anestesia al momento de intentar la intubación y el nivel de bloqueo neuromuscular al momento del intento.

Las dosis de 0.15 mg/kg. y 0.20 mg/kg. de NIMBEX, como componentes de una técnica de inducción intubación con propofol óxido nitroso oxígeno, producirán generalmente condiciones buenas o excelentes para una intubación traqueal en 2.0 y 1.5 minutos respectivamente.

Además de la dosis del agente bloqueador neuromuscular, la presencia de agentes de inducción (por ejemplo, fentanil y midazolam) y la profundidad de la anestesia son factores que pueden influir en las condiciones para intubación y en la duración del bloqueo neuromuscular.

## FARMACOLOGÍA

Seis de los 10 isómeros en TRACRUIM fueron sintetizados y estudiados en gratos. Se compararon las potencias de los seis isómeros respecto a la mezcla isomérica del atracurio: dos fueron significativamente menos potentes Maehr y Wastila concluyendo que todos los isómeros contribuyen significativamente al perfil bloqueador neuromuscular del atracurio, aunque probablemente en forma desigual.

## FARMACOCINÉTICA

Pacientes quirúrgicos, adultos sanos. La farmacocinética del cisatracurio es lineal entre las dosis de 0.1 y 0.4 mg/kg (es decir, las concentraciones plasmáticas son aproximadamente proporcionales a la dosis). El aclaramiento plasmático total debido a la eliminación de Hofmann representa aproximadamente 80% de la eliminación total. La eliminación del restante 20% es vía órganos (es decir, renal y hepática biliar)

Como la eliminación de Hofmann, independiente de los órganos, es la ruta predominante para la eliminación del cisatracurio, hay una relación directa entre la eliminación y el volumen de distribución en estado estable del cisatracurio aumenta a medida que el volumen de distribución en estado estable, disminuye.

Pacientes ancianos (>65 años). Los tiempos para el inicio de la acción fueron aproximadamente 1 minuto más lentos en los pacientes ancianos que en los pacientes jóvenes, posiblemente en relación con un tiempo de circulación más lento en los pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia hepática sometidos a trasplante. Se estudió la farmacocinética del cisatracurio en pacientes con insuficiencia hepática sometidos a trasplante, con una dosis de 0.1 mg/kg

Como la eliminación de Hofmann órgano independiente es la principal ruta de eliminación del cisatracurio, los valores más altos de eliminación en pacientes de trasplante de hígado probablemente se expliquen por un mayor volumen de distribución en estado estable, en oposición a un cambio en la eliminación vía órganos. Las diferencias menores en la farmacocinética no estuvieron asociadas con ningún cambio clínicamente significativo en el perfil bloqueador neuromuscular, excepto por un tiempo ligeramente más rápido para el inicio de la acción (- 1 minuto)

Pacientes con insuficiencia renal. Se estudio la farmacocinética del cisatracurio en pacientes con insuficiencia renal, tras una dosis de 0.1 mg/kg (Tabla 2). No se observaron diferencias clínicamente significativas en los valores de parámetros farmacocinéticos entre pacientes con falla renal y pacientes adultos sanos. Sin

embargo, el tiempo para el inicio de acción fue más lento, de aproximadamente 1 minuto, cuando se comparó con el de pacientes adultos sanos.

Pacientes pediátricos (2 a 12 años de edad). El modelo farmacocinético farmacodinámico desarrollado para pacientes adultos sanos se aplicó a la información recolectada de pacientes pediátricos. La eliminación estimada en estos pacientes fue superior a la eliminación estimada para pacientes adultos sanos.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Militar R.D and Cois , Historia y Relajantes musculares, Anestesia 2ª De , Vol 1, 1993, pag. (351,595-61).
- 2.-Barash P G., and cols. Manual de Anestesia clínica. Edit. Interamericana. 1993, pag 194-218).
- 3.-J.A. Aldrete and cols., Texto de Anestesiología Teórico práctico, 1994,Edit. Salvat, pag. (515-594)
- 4.-Coodman and Gillman. Bases farmacológicas de la terapéutica, Edit Panamericana, 8ª. Edición, pag. (565-580).
- 5.-Katzung B.G , Basic & Clinical Pharmacology, Lange Medical Boock, 1990, pag. (404-418).
- 6.-Clarck, Brater, Jhonson, Goths Medical Pharmacology; Lange Medical Boock, 1990, pag. (404-418).
- 7.-Stoeiting R., pharmacology and Physiology in anesthetic practice, Lippincott Company, 1991, pag. (172-229)
- 8 -Bowman W:C. and cols., Neuromuscular Blocking Agents: past, present and future. Excerpta Medica, 1990 pag. (1-194).
- 9 -Voy Jorgensen J, Jorgensen B:C., Anesthesiology 1977, 50:539.
- 10.-Stellato, V. Casolaro and cols., General Anaesthetics induce only histamine release, selectively from human mast cell. Britsh. Journal of anaesth. 1991, 67:751-58.
- 11.-M. Nagib, AH. Samarkandi and cols., Histamine-release haemodynamic changes produced by rocurinium, vecuronium, mivacurium atracurarine Brit. Jour.of anaest.1995, 75-588-92.
- 12.-C.Lee M.D. M.Cheng MD, and cols., Neuromuscular effects of BV 1090J in patients sunder warestic N20 Anesthesia. Anesthesiology, 67, 3ª, 1987.
- 13 -Harrison et al.; Principios de Medicina interna Tomo II, pag.
- 14.-M.Nagib, and cols., Comparative effects of pipecuronium, and tubocurarine on plasma concentrations of histamine in humans. BJ of Anesth., 1991, 67:320-22.

- 15.-Lenmorken and et.al Anesthesiol., 1988, 69:272-76.
- 16.-Alifimoff J:L., Goud Souzian N:G.; Continuous infusion de mivacurium in children. Br.J. of Anest., 1989, 63:520-524.
- 17.-W:C. Dunagan and cols., Manual de Terapéutica médica, 7ª Ed. Edit. Salvat., pag. (592-594).
- 18.-Samer J:B., Brandom BV, et.al. Clinical pharmacology of mivacurium choride (BV 1090J) in children during nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-narcotic anesthesia. Anesth Analg., 1989, 60:116-121.
- 19.-Lien CA: Schmith VD. et.al.; pharmacokintics and pharmacodinamics of mivacurium stereoisomers during a two step infusion. 1992, 47:A910.
- 20.-Savarese J.J., Ali H., et.al., The clinical Neuromuscular phar,acology of mivacurium choride (BW B1020U). Anesthesiol., 1989, 68:723-32.
- 21.-Cook D.R., Stner R:L., et.al, In vitro metabolism of mivacurium choride (BV B1090U) and succinylciline. 1989, Anesth. Analg., 68:452-56.
- 22.-Molbegett L. MD, et al; speed and ease of tracheal intubattion: priming with mivacuium compare with sucinuilcoline. Can.J. Anaesth., 1995, 42:9 pag. 78-74.
- 23.-Odris B., Vandermeersch E., et al; Dose-response relationship of ORG 9426 duringhalothane, Isoflurane, enflurane and intravenuos anesthesia, Anesthesiol, 199, 75:A 1063.
- 24.-Ostergaard, D MD: et al; Reversal of intense mivacurium block with human plasma cholinesterase in patients with atypical plasma cholinesteras. Anesthesiol., 1995, 82:núm. 5,1293-98.
- 25.-Maehr R:B., Wray D:L., et al; Autonomic and neuromuscular effects of mivacurium andisomers in cats, Anesthesiol., 1991, 75:A772.
- 26.-Lien, V:D., Schmith et al; The pharmacokinetics and pharmacodynamics of mivacurium stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/propofol/Barmituration anesthesia, Anesthesiol, Jun. 1994, V 80, No. 61206-61210.
- 27.-F., Basta e al, pharmacodynamics of BW B 1090U, in Healthy surgical patients receiving N20/O2 isoflurane anest. Anesthesiol., 67:A609 1987.

- 28.-petersenn R:S , et al; Prolonged neuromuscular blocked after mivacurium Anesth. Analg.1993.76; 194-196.
- 29 -Cook D R., et al.; Anesthesiol., 1989,68:452-56
- 30.-DR, Goldhill J.a., et al; Neuromuscular and clinical effects of mivacurium choride in healthy adult patients during nitrous oxide-enflurane anaesthesia. Br.J. of Anaesth , 1991, 67.289-95
- 31 -Denman MB, Goudsouzian MD, et al. Mvcurium infusión requeremients following vecuronium diferent response between adults and children. Can. J Anaesth. 1995, 42:7 597-602.
- 32 -Me Goldberg MD., GE Larjau, et la>; Comparason of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium choride or succinylcholine in surgical out patients. Anesth. Analg., 1989, 69· 93-9.
- 33.-Eamon P. Mc Coy, M, Connolly et al, The influence of de duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block Anesth. Analg., 1995, 80 364-7
- 34.-C. Sayson, et al; Onsef of action of mivacurium choride. Anesthesiol. 1994, V 81, No. 1,35-42
- 35.-Wierda, FD:D M. Hommes. et al; Time course of action and intubating condnditions following vecurium, rocuronium and mivacurium. Anesthesia 1995, Vol 50, 393-96.
- 36.-Mohamed Audalatif, et al., Surgeon-controlled mivacurium administration during elective caesarean section. Can.J. Anaesth. 1995, 42:2 96-102.
- 37.-Ali H.H., Scurese II, et al. Br. J. of Agesh 1988 61:541-46.
- 38.-S.J. Brull, Conelly, et al., Recovery of train of four after Mivacurium Can. J. 1995, 42:128-31.
- 39.-J. Meretoja, et al., Synergism between Atracuriun and Mivacurium with that between and Vecuronium and Mivacurium, Anesth. Analg 1998-1002.

- 40 -Curran M.J., Shaff L., Savarese J.J., et al., comparison of spontaneous recovery and Neostigmine-accelerated recovery from mivacurium neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 69:A528, 1988
- 41 -P.S. Hart, J.McCarthy et al., The effect of plasma cholinesterase activity on mivacurium infusion rates. *Anesth. Analg.* 1995, 80: 760-3
- 42.-M.J. Baurain, Dernovoi, et al.. Comparison of Neostigmine -Induced recovery with spontaneous recovery form mivacurium - induced neuromuscular block. *B.J. of Anaesth.* 1994; 73:791-94.
- 43 -M. Abdulatif, Recovery characteristics after aery administration of anticholinesterases during intense mivacurium -induced neuromuscular block. *B.J. of Anaesth.*, 199, 74:20-25.
- 44.-Mehernoor F.V., Fayez., et al , Effect of antagonism of Mivacurium induced Neuromuscular block on postoperative emesis in children. *Anesth. Analg.* 1995 80, 713-17
- 45 -Ante Deucic, Charul A., et al , Antagonism of Mivacurium neuromuscular block Neostigmine versus edrophonium. *Anesth Analg.* 1995,81:1005-9
- 46.-A.F. Kopman , MD Justo, et al., Antagonism of Mivacurium - induced Neuromuscular Blockade in humans *Anesthesiology* V:81, No 60, Dec. 1994, 1394-400.
- 47.-F.M. Connoly, R.K. Mirokhur, et al , Antagonism of mivacurium block with edrophonium from various degrees of spontaneous recovery, *B.J. Anaesth.* 1995, 74:229-30.
- 48.-P.S. Hert, P Mc Wright, et al.,Edrophonium increases mivacurium concentrations during constant mivacurium infusion, and larger doses minimally reverse the paralysis *Anesthesiology*, 1995, 82:912-18.
- 49.-Joan, P. Erllote, et al. Comparison of the haemodynamic effects of mivacurium and atracurium during fentanyl anaesthesia , *B.J. of Anaesth.*, 1995,

- 50.-J.E. Caldwell, Kitts, et al , compararison of the Neuromuscular block induce by mivacurium 1989, 63:393-399.
- 51.-Mateo R.S., Backus W.W, Mc Daniel, et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine and Metocurine in the elderly. *Anesth Analg.* 1985, 64:23-29.
- 52.- V.R., Maddineni, R.K. Mirakhur, et al., Neuromuscular and haemodynamic effects of mivacurium in elderly and young adult patients. *B.J. of Anaesth.*, 1994, 73:608-12.
- 53.-Basta S.J., Presner D.L. et al . Neuromuscular effects and pharmacokinetics of mivacurium in elderly patients under isoflurane anesteheisia *Analg.* 68:518, 1989
- 54.-Duvaldestin P, Saada J., et al , Pharmacokinetics, Pharmacogynamics and dose -response relationships of pancuronium in control and elderly subjets. *Anesthesiology* 1982. 56:36-40.
- 55.-Mc. Leod K., Hull C.J , et al., Effects of ageing on the pharmacokinetics of pancuronium *Br. J. Of Anaesth.*, 1979, 51:435-38
- 56.-A.G. Head-Rapson, Devlyn, et al, Pharmacokinetics of the thee isomers of mivacurium and pharmacodynamics of the chiral mixture in hepatic cirrhosis, *B J. of Anaesth.* 1994, vol 73,613-18.
- 57.-M. Blobner, S.J. Esselbern, et al., Effect of renal function an neuromuscular block induced by continuous infusión of mivacurium. *Br. J. Of Anaesth* , 1995, 74.452-54.
- 58.-A.G Head-Rapson, J.C Devlin, et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the three isomers of mivacurium in end-stage renal failure and in patients with impaired renal function. *B.J. of Anaesth.* 1995, 75:31-36.
- 59.-M. Nigrovic, M.D. et al Atracurium Decay and the Formation of Laudanosine in Anesthesiology 1991, 74:446-654.
- 60.-KYM, et al , Discrepancy of recovery times related to potency between rocuronium and mivacurium simultaneously administered in isolated forearms. *Anesthesiology*, 1995 50-507-9.

ESTA TESIS NO CALA  
DE LA BIBLIOTECA

- 61.- C J. R. Parker et al., effect of age, sex and anesthetic on the pharmacokinetics of atracurium. *B J. of anaesth* 1992, 69 439-43.
- 62.-M.Naguib. et al., Interactions between mivacrium and atracurium, *B J. of anaesth.*, 1994,73 484-89.
- 63.-P.M.C Wright, et al., Cumulative Characteristics of Atracurium and Vecuronium. *Anesthesiology* 81. 59-68.
- 64.-C.J.R. Parker., et al., Effect of age, gender and anaesthetic technique on the.