

11202

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Departamento de Anestesia y Terapia Respiratoria

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO SSA

"FEDERICO GOMEZ"

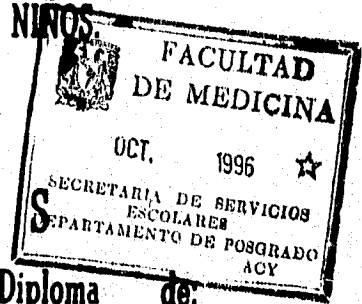
10Z

20J



COMPARACION DE DOS RELAJANTES NEUROMUSCULARES

NO DESPOLARIZANTE EN NIÑOS



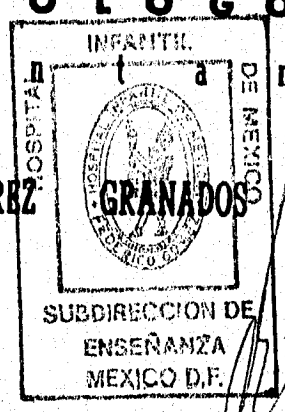
T E S I S

Que para obtener el Diploma de:

A N E S T E S I O L O G O

P r e s e n t a

DR. EDUARDO PEREZ



Dirigida por la Dra. Estela Melmán S.

Jefe del Departamento de Anestesia y Terapia Respiratoria

1996

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

I N D I C E

- 1.- INTROLUCCION PAG. 1
- 2.- HISTORIA PAG. 3
- 3.- TRANSMISION NEUROMUSCULAR PAG 6
- 4.- AGENTES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR PAG 14
- 5.- MONITOREO DE LA FUNCION NEUROMUSCULAR PAG 22
- 6.- TRABAJO DE INVESTIGACION PAG 28
- 7.- MATERIAL Y METODOS PAG 33
- 8.- RESULTADOS PAG 35
- 9.- DISCUSION Y CONCLUSIONES PAG 44

I N T R O D U C C I O N

Proporcionar relajación muscular durante el acto anestésico quirúrgico es uno de los objetivos dentro de las técnicas anestesiológicas modernas; éste estado de relajación muscular permite al Anestesiólogo la facilidad de una intubación traqueal adecuada, y al Cirujano una ampliación del campo quirúrgico lo que facilita su trabajo.

Para obtener dicha relajación muscular se emplean ciertos medicamentos denominados relajantes neuromusculares, mismos que constituyen un grupo de fármacos cuyo sitio de acción es la unión neuromuscular, y que actúan interrumpiendo la transmisión del impulso nervioso. Estos medicamentos se encuentran divididos en dos grandes grupos de acuerdo a sus diferencias electrofisiológicas: 1) Agentes competitivos, estabilizadores ó no despolarizantes cuyo prototipo es el Curare, y 2) Agentes despolarizantes cuyo ejemplo es el Decametonio.

La búsqueda de agentes de bloqueo neuromuscular que carezcan de efectos indeseables, en especial del grupo de los no despolarizantes, continua hasta la fecha; el propósito de éste trabajo es realizar un estudio comparativo en el paciente pediátrico de dos relajantes neuromusculares del tipo no despolarizante, uno de ellos ya conocido, el Bromuro de Pancuronio, y otro de reciente aparición, el Vecuronio ó Norcurón, para establecer la dosis que clínica y electromiográficamente produzca un estado de relajación muscular adecuada, con un mínimo de efectos colaterales, así como conocer si ocurren o no alteraciones hemodinámicas con el Vecuronio para establecer así sus diferencias con el Bromuro de Pancuronio.

El presente trabajo está organizado de la siguiente manera:

una primera parte que comprende una breve reseña histórica sobre el Curare, una revisión detallada de la transmisión neuromuscular, de la farmacología de los agentes de bloqueo neuromuscular, y del monitoreo de la función neuromuscular, y una segunda parte que comprende propiamente al trabajo de investigación.

H I S T O R I A

Con la exploración del nuevo mundo durante el siglo XVI, -- llegaron a Europa noticias de un veneno mortal utilizado en las flechas de los indios de la cuenca del Amazonas y del Orinoco en la América del Sur, veneno que producía rápidamente la muerte de la víctima "sin infectar la carne". 400 años mas tarde éste mismo veneno proporcionó al mundo el Curare, un relajante neuromuscular que ha tenido gran influencia en la práctica de la Anestesiología.

Mucho se escribió al respecto, sin embargo, probablemente -- fué la vívida descripción del potente veneno efectuada por Sir ---- Walter Raleigh en la narración de su visita a Guyana en 1595¹, la -- que excitó la imaginación de la gente. De la descripción hecha por -- Charles Waterton del veneno, se desprende que consistía principalmen-- te del extracto de corteza y raíces de distintas trepadoras, por és-- to es probable que tuviera ciertas propiedades convulsivantes además del efecto paralizante. Esta variación en la actividad farmacológica refleja el grado de contaminación por alcaloides relacionados con la Estricnina, por lo que Boehm clasificó al Curare en Curare de tubo ó Tubocurare, Curare de pote y Curare de calabaza, pretendiendo con es-- to relacionar los tipos de Curare con los recipientes en que se alma-- cenaba. En 1935 Richard Gill^{1,2}, quien realizó un amplio estudio so-- bre el Curare en América del Sur, trajo de vuelta a los laboratorios Squibb en Norteamérica la corteza del Chondrodendrum tomentosum a -- partir del cual McIntyre preparó el Intocostrin, nombre comercial -- que se le dió al Curare en su forma mas pura y libre de los alcaloi-- des relacionados con la Estricnina.

Griffith y Johnson en 1942^{1,2,3}, introdujeron al Curare en-

la práctica de la Anestesiología al utilizar 5 mls. del preparado a fin de obtener relajación muscular para la Apendicectomía en un paciente anestesiado con Ciclopropano, misma que se realizó en el Hospital Homeopático de Montreal Canadá en Enero 23 de 1943, aunque --- West en 1932^{2,3} ya lo había utilizado en pacientes con Tétanos y con otros trastornos espásticos.

Los relatos de los primeros viajeros acerca del terrible veneno de las flechas de América del Sur, despertaron la curiosidad científica sobre la naturaleza de su acción con el deseo de hallar un antídoto eficaz. Sin embargo, fué hasta 1857 en que los estudios clásicos de Claude Bernard aclararon finalmente la naturaleza del envenenamiento por Curare; la descripción que hizo acerca de la acción del Curare es estremecedora: "mientras el cuerpo permanece inmóvil y los ojos fijos como un muerto, persiste totalmente la sensibilidad y la inteligencia; la víctima se mantiene conciente mientras sus órganos mueren uno a uno aprisionados por un cadáver". Después de sus múltiples experimentos Bernard concluyó que el fármaco actuaba paralizándolo la transmisión neuromuscular y publicó cuatro enunciados:

- 1.- La acción del Curare es independiente del S.N.C.
- 2.- No afecta directamente al nervio ni al musculo.
- 3.- Su acción consiste en el bloqueo de la conducción del estímulo nervioso al musculo.
- 4.- No afecta la sensibilidad.

A pesar de ello, la interpretación química de los hallazgos de Bernard, tuvo que esperar hasta el descubrimiento del transmisor químico en la unión mioneural, y su identificación como Acetilcolina por Sir Henry Dale en 1934.

En base a lo antes mencionado, Smith y cols. en 1947², rea-

lizaron un experimento para averiguar si el Curare afectaba las funciones centrales a las dosis empleadas clínicamente. Smith se hizo inyectar en la vena una dosis de d-Tubocurarina al doble mas la mitad de la necesaria para paralizar todos los musculos del esqueleto; se le mantuvo bajo respiración artificial y en forma continua se monitorizaron EEG, sensibilidad, umbral al dolor, actividad mental y memoria, visión, olfato y audición, signos neurológicos, EKG, pulso y presión arterial. En ningún momento hubo signos de pérdida de la conciencia, alteración de la memoria, pérdida de la sensibilidad, --- analgesia, alteración de los sentidos especiales y/o alteración del EEG de reposo ó en su patrón de visión; no se observó estimulación central respiratoria o vasomotora. Se concluyó así que la d-Tubocurarina, endovenosa a grandes dosis no tiene acción central estimulante, depresora ó analgésica en el hombre, y que su única acción es el --- efecto paralizante periférico sobre el musculo esquelético.

En la actualidad se acepta que el Curare actúa bloqueando la transmisión química desde el nervio hasta el musculo, siendo su principal sitio de acción la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.

TRANSMISION NEUROMUSCULAR

ANATOMIA.- Al aproximarse el nervio motor al musculo que va a inervar, pierde su vaina de mielina y se divide en numerosas fibras nerviosas cada una de las cuales va a inervar un huso muscular; así, la unión neuromuscular está constituida basicamente por dos estructuras: a) el nervio motor terminal y b) la placa motora terminal de la membrana postsináptica del musculo esquelético. Estas dos estructuras estan separadas por una hendidura llamada "hendidura sináptica", que mide aproximadamente 500 Angstroms encontrándose llena de líquido extracelular y bajo la cual existen zonas que contienen colinesterasas.

El nervio motor terminal contiene ciertas estructuras subcelulares involucradas en la producción de energía (mitocondrias), síntesis y almacenamiento de Acetilcolina (retículo endoplásmico y vesículas sinápticas ó quantas), mostrando así mismo sitios para almacenamiento de Calcio en el axoplasma terminal⁴. La placa motora terminal es una unidad quimiosensible con áreas de membrana muscular sinuosa cuyo sarcoplasma es rico en mitocondrias, presentando también sitios para almacenamiento de Calcio.

Algunos sitios especiales que también se localizan en el nervio motor terminal y en la placa motora incluyen: receptores colinérgicos, sitios enzimáticos para Acetilcolinesterasas y Colinesterasa plasmática, y vesículas ó Quantas de Acetilcolina (Figura 1).

El desarrollo estructural y funcional del sistema neuromuscular no esta completado al nacimiento; la velocidad de conducción del nervio motor se incrementa conforme la edad gestacional avanza⁵. La transmisión sináptica es relativamente lenta al nacimiento, y aun

mas, la relación con que la Acetilcolina es producida y liberada de las quantas durante la estimulación nerviosa repetida está limitada; por lo mismo, el margen de seguridad es menor en los niños.

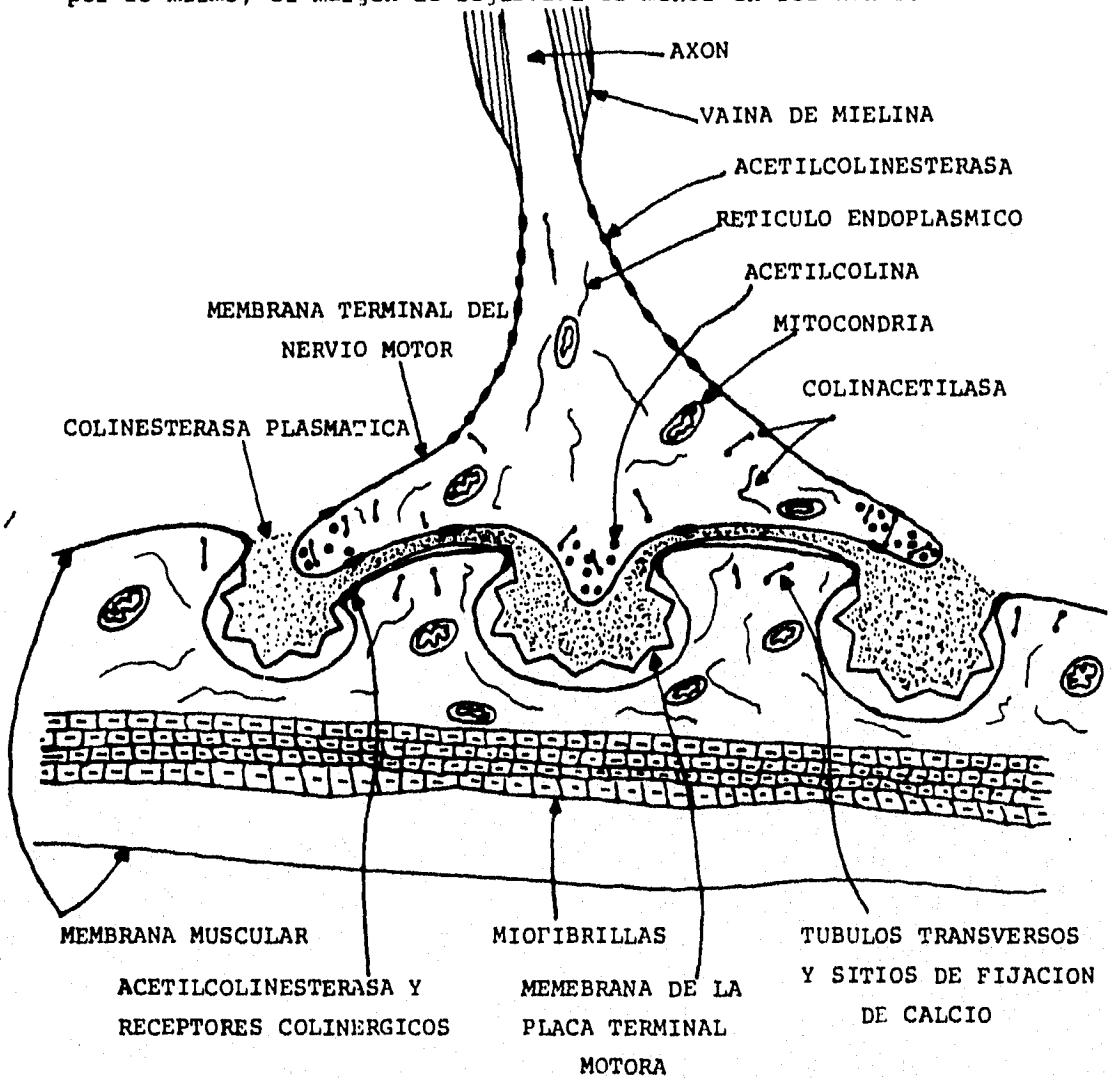


Figura 1.- Representación esquemática de la unión neuromuscular.

En el hombre, la conversión de miotúbulos a fibras musculares maduras tiene lugar en las primeras semanas de vida extrauterina

hacia los dos años de edad la unión neuromuscular esta completamente ramificada y segmentada.

Hay ciertas diferencias en la transmisión neuromuscular entre los niños y los adultos⁵; el recién nacido parece tener menor reserva neuromuscular durante la estimulación tetánica durante 15 a 20 segundos que el adulto. En neonatos no hay debilitamiento de la altura del twitch con estimulación repetida a frecuencias de 1 a 2 Hz; a 20 Hz hay un debilitamiento significativo de la altura del twitch. - La relación del tren de cuatro, el grado de facilitación posttetánica y la relación de la estimulación tetánica se incrementan con la edad.

FISIOLOGIA.- Está bien establecido que el sistema Acetilcolina-Acetilcolinesterasa está íntimamente involucrado en la transmisión neuromuscular; así mismo, está generalmente aceptado que la Acetilcolina, cuya estructura vemos en la figura 2, es la substancia --transmisora.

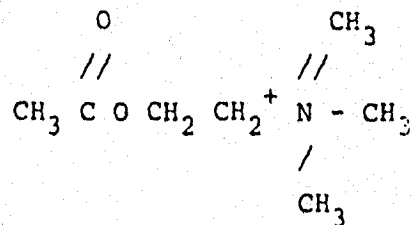


Figura 2.- Estructura química de la Acetilcolina.

El éster Acetilcolina se sintetiza en el área presináptica-

del nervio motor terminal. El mecanismo es complejo, pero básicamente consiste en la acetilación de la Colina por la enzima Acetiltransferasa de colina y por la Acetil-Coenzima A, lo cual requiere la presencia de ATP; la principal fuente de la Colina es la dieta, y el Acetato es obtenido de la descarboxilación oxidativa del Piruvato⁴; la fuente de enzimas esenciales para la síntesis de Acetilcolina son las células corporales.

La síntesis de Acetilcolina se lleva a cabo en el nervio terminal, y posteriormente es transportada para su almacenamiento en las vesículas sinápticas o quantas, cada una de las cuales contiene entre 4000 y 40.000 moléculas de la substancia. Las reservas presinápticas de Acetilcolina consisten de dos fracciones: 1) una fracción pequeña de las reservas totales de Acetilcolina que está disponible en forma inmediata para su liberación, y 2) una fracción mayor de reservas la cual no puede ser liberada directamente.

Las investigaciones hechas por el Dr. Bernardo Katz⁴ han permitido un mejor entendimiento del mecanismo de almacenamiento y liberación de la Acetilcolina; sus investigaciones mostraron que cuando hay un impulso nervioso, una onda de despolarización progresa a lo largo de la membrana conductiva axonal alcanzando al nervio motor terminal; esto provoca la apertura de los canales específicos para el Calcio en la membrana del axón terminal lo que conlleva a un flujo de iones de Calcio. Una vez alcanzada la superficie interna de la membrana axonal, los iones de Calcio inician la reacción de liberación quantal.

En la teoría clásica, las quantas del transmisor son liberadas dentro de la hendidura sináptica durante la ruptura vesicular. El éster liberado difunde a través de la hendidura para ir a reaccio

nar con el Receptor colinérgico, un constituyente especial de la membrana postsináptica. Evidencias recientes indican que el receptor -- puede estar localizado también en el nervio terminal. La unión de la Acetilcolina con el Receptor colinérgico puede inducir una altera--- ción en la conformación de éste último; es ésta alteración la que in--- duce un cambio sobre la conductancia del Sodio y del Potasio. Este - evento aumenta la caída en el potencial de membrana postsináptico, - lo que bajo condiciones usuales es suficiente para generar por sí -- mismo un potencial de acción propagado.

El receptor de la Acetilcolina es quizá el receptor mejor - conocido; sabemos que es un complejo protéico que penetra en la mem- brana postsináptica y que protruye dentro de los espacios extra e in- tracelulares. Esta compuesto por cuatro subunidades, cada una de las cuales tiene un peso molecular aproximado de 40.000; atrae substan- cias agonistas (Acetilcolina, Succinilcolina) y antagonistas (Curari, Pancuronio), para llevarlas a sitios de un complejo el cual es un p- lace con los canales de Sodio y Potasio. Cuando la Acetilcolina se - une al Receptor colinérgico, induce presumiblemente un cambio confor- macional el cual abre canales dentro de una subunidad protéica; el - Sodio y el Potasio, así como el Calcio, fluyen entonces a través de- éstos canales y la placa terminal es despolarizada. Hasta hace poco- se creía que habían canales específicos para cada ión, pero en la ac- tualidad han surgido algunas evidencias de que en realidad es un so- lo canal.

El mecanismo por el cual la Acetilcolina induce cambios en- la conformación del Receptor colinérgico es como sigue: la Acetilco- lina que alcanza el área del Receptor colinérgico activa un neuro--- transmisor sensitivo, el Adenilato de ciclase, presente en la membra

na postsináptica el cual va a permitir la producción del AMP-cíclico mismo que activa una proteína-kinasa presente también en la membrana postsináptica; la activación de la proteína-kinasa cataliza la fosforilación de la proteína receptora. La introducción del grupo fosfato dentro de la proteína receptora causa un cambio en su conformación - abriendo los canales y permitiendo el flujo de los cationes, con la consecuente caída del potencial de membrana en reposo lo que permite la propagación del impulso nervioso. Las fosfodiesterasas reducen el AMP-cíclico a 5' AMP, permitiendo así que una proteínafosfatasa remueva el grupo fosfato de la proteína receptora volviendo a su estado original. Entonces la bomba de Sodio restaura el imbalance iónico a través de la membrana retornando el potencial de membrana en reposo.

La relación entre el éster Acetilcolina y el Receptor de la membrana postsináptica se concibe como un estado de equilibrio dinámico entre el complejo éster-receptor, el Receptor colinérgico mismo y la Acetilcolina libre. La actividad de la Acetilcolina puede terminar por reducción de su concentración en el área receptora; la Acetilcolinesterasa es la principal responsable de su rápida hidrolización; cuando la concentración de la Acetilcolina cae, el complejo éster-receptor se disociará de acuerdo con la ley de acción de masas.

La contracción normal de la fibra muscular depende del paso de un potencial de acción propagado desde la unión mioneural. Como resultado de la alteración en el potencial de membrana en reposo, se produce un fenómeno de excitación-acomodación el cual va seguido de la contracción de la fibra muscular (Figura 3).

Los iones de Calcio y el ATP desempeñan un papel importante en el fenómeno de excitación-acomodación, habiéndose comprobado que-

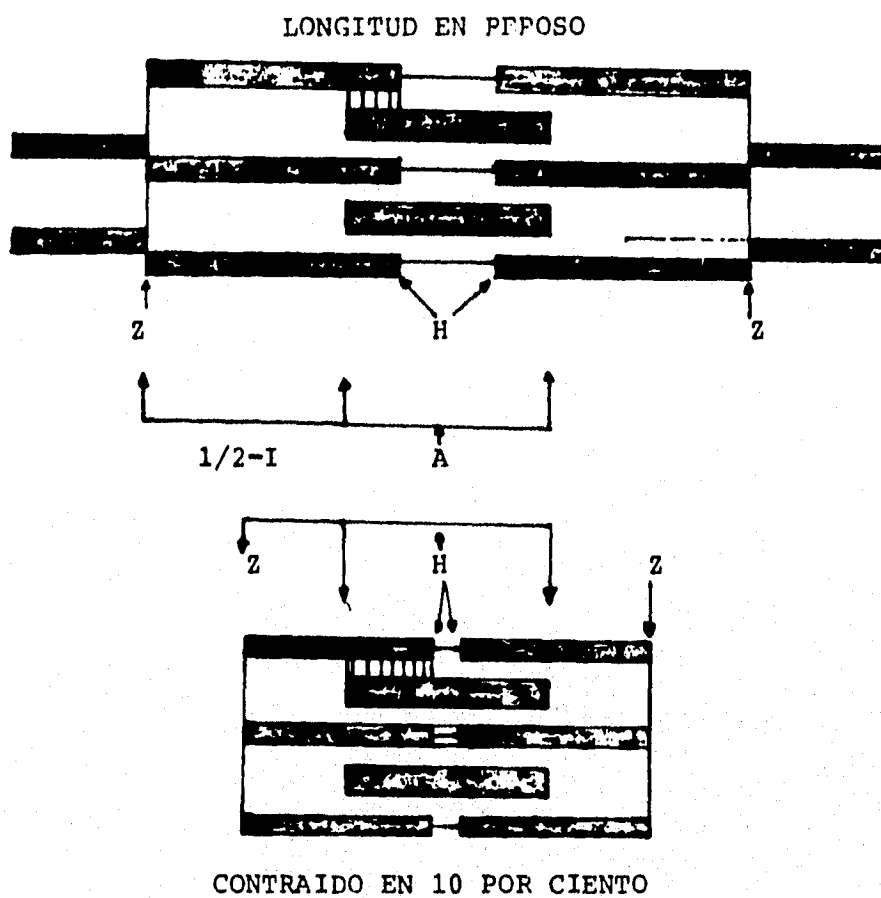


Figura 3.- Esquema del deslizamiento o interdigitación durante la contracción muscular.

la energía para la contracción procede del ATP; en cuanto a los iones de Calcio, éstos son necesarios para la hidrólisis eficaz del ATP por la Actomiosina.

En el musculo el potencial de acción propagado viaja a una velocidad de 5 mts./seg; para desencadenar el fenómeno de excitación acomodación, el potencial de membrana debe reducirse de 90 mV que es lo normal, a unos 40 mV considerando que con ésto se libera suficiente Calcio del Retículo sarcoplásmico. Debido a la distribución desigual de los iones a uno y otro lado de la membrana, el Sodio y el Cloro difundirán hacia el interior de la célula, mientras que el Potasio tenderá a pasar hacia el líquido extracelular.

Durante la despolarización, cuando la conductividad del Sodio es superior a la del Potasio, la proporción Sodio extracelular--Sodio intracelular constituye el factor determinante del gradiente eléctrico a través de la membrana. Actualmente sabemos que la relación Potasio extracelular-Potasio intracelular es la que determina el potencial de membrana en reposo, la sensibilidad de la placa motora a la despolarización por la Acetilcolina, y el efecto de los relajantes musculares.

AGENTES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Cómo se mencionó en el capítulo de revisión histórica, -- Claude Bernard al demostrar que el curare actúa sobre la unión entre el nervio y el músculo, hizo posible nuestro conocimiento acerca de la acción farmacológica de los relajantes no despolarizantes; el curare bloquea efectivamente la acción de la acetilcolina como transmisor neuromuscular, lo que condujo a la teoría de que el curare, así como los demás fármacos curariformes actúan evitando la reacción de la acetilcolina con los receptores colinérgicos de la membrana post-sináptica.

En época posterior se demostró que también se podía producir bloqueo neuromuscular mediante agentes de acción semejante a la de la Acetilcolina, denominándose éste tipo de agentes relajantes -- despolarizantes; entonces se concluyó que la transmisión neuromuscular se podía interrumpir de dos maneras: ya sea impidiendo la reacción de la Acetilcolina con la sustancia receptora mediante agentes competitivos, estabilizadores ó no despolarizantes, o bien, disminuyendo el potencial transmembrana en reposo hasta un nivel en el cual la Acetilcolina no pudiera producir desplazamiento iónico suficiente para generar un potencial de acción propagaado, efecto que se consigue mediante agentes despolarizantes.

Cada uno de los grupos de relajantes neuromusculares, despolarizantes y no despolarizantes, presentan ciertas características que permiten identificarlos fácilmente:

A) Relajantes musculares despolarizantes: Los agentes prototipo de éste grupo son el Decametonio y la Succinilcolina; se les -- considera fármacos agonistas ya que imitan el efecto normal de la --

Acetilcolina, siendo su principal diferencia la duración de su presencia en la unión sináptica, pues la Acetilcolina es hidrolizada en una fracción de mseg., mientras que la vida media de la Succinilcolina es de 3 a 5 minutos.

El tipo de bloqueo neuromuscular que sigue a la administración de la Succinilcolina, Decametonio y fármacos similares está caracterizado por fasciculaciones musculares precediendo al inicio del bloqueo, ausencia inicial de debilitamiento a frecuencias de estimulación altas y bajas, ausencia de potenciación postetánica (ver mas -- adelante monitoreo de la función neuromuscular), potenciación del -- bloqueo por anticolinesterasas, antagonismo del bloqueo por d-Tubocurarina y potenciación del bloqueo por otras sustancias despolarizantes⁶.

Su mecanismo inicial de acción es la despolarización de la membrana lo que produce un breve periodo de excitación repetitiva, que se manifiesta por fasciculaciones musculares transitorias, fase que va seguida del bloqueo de la transmisión neuromuscular. Al progresar el efecto paralítico, los musculos del cuello, brazos y piernas se afectan mientras que solo hay ligera debilidad de los faciales, masticatorios, linguales, faríngeos y laríngeos; en ésta etapa la debilidad muscular respiratoria no es pronunciada; después de un minuto de aplicado el medicamento se presenta relajación muscular -- que se torna máxima en dos minutos y desaparece por lo regular en un termino de 5 minutos; así mismo, hay apnea transitoria en el momento de máximo bloqueo; puede lograrse una relajación muscular de mayor duración con inyecciones repetidas o mediante infusión continua; después de suspender la infusión, los efectos del medicamento desaparecen rápidamente debido a la hidrólisis por la pseudocolinesterasa --

del plasma y del hígado².

Durante la despolarización prolongada las células musculares pueden perder cantidades significativas de Potasio, y ganar Sodio, Cloro y Calcio lo que puede ser de riesgo mortal.

Los lactantes requieren de mas Succinilcolina que los escolares y los adultos para producir apnea, depresión respiratoria ó de presión de la transmisión neuromuscular. La ED 95 para la Succinilcolina en lactantes es de 2 mgs/kg. Posterior a la dosis de intubación de Succinilcolina, los lactantes no desarrollan un bloqueo de fase II y el fenómeno de taquifilaxia se presenta con dosis acumulativas de 4 mgs/kg. Aunque los lactantes poseen solo la mitad de la concentración de pseudocolinesterasas de las del adulto, a dosis equipotentes de Succinilcolina el tiempo de recuperación no es mas prolongado en los niños⁵.

Este tipo de agentes no tienen efectos sobre el S.N.C.; el Decametonio raramente causa efectos atribuibles al bloqueo de ganglios autónomos. Los efectos cardiovasculares debidos a la estimulación sucesiva de ganglios vagales se asocia mas frecuentemente a la Succinilcolina.

La Succinilcolina causa liberación de Histamina en grado mínimo; el Decametonio libera cantidades detectables de Histamina sólo cuando se administra en dosis excesivas.

En los niños, especialmente en recién nacidos y lactantes, la Succinilcolina ocasiona comunmente bradicardia sinusal profunda (50 a 60 x min.), aunque la asistolia ocurre raramente⁵, las arritmias son mas comunes cuando se aplica una segunda dosis. La Atropina ofrece protección adecuada sobre éstas bradiarritmias en todos los grupos de edad.

La Succinilcolina puede incrementar la presión intragastrí-

ca, relacionado ésto directamente a la intensidad de las fascicula--
ciones musculares; cuando la presión intragástrica excede de 20 cc de
agua, la válvula cardiesofágica puede mostrar incompetencia con el -
lógico peligro de regurgitación y aspiración. En lactantes tal vez -
ésto no sea muy aparente debido a que su masa muscular está limitada

La administración de Succinilcolina IV ó IM incrementa la -
presión intraocular tanto en niños como en adultos, debido a la con-
tracción de los músculos extraoculares, aunque también puede deberse
a la dilatación de los vasos coroideos.

En personas normales la Succinilcolina incrementa los nive-
les de Potasio de .3 a .5 mEq/l. Niveles alarmantes hasta de 11 mEq/
l, incluso con colapso cardiovascular han sido reportados con Succinilcolina en una variedad de situaciones que incluyen quemaduras y -
traumas masivos; no hay datos sugestivos de que los niños sean mas -
vulnerables al flujo masivo de Potasio que los adultos.

Se ha observado una alta incidencia de mioglobinemia segui-
da de la administración de la Succinilcolina en pacientes prepúberes
particularmente en aquellos anestesiados con Halotano; la mioglobine-
mia ocurre muy raramente en los adultos; así mismo, una elevación --
significativa de los niveles plasmáticos de CPK, un indicador de da-
ño muscular, ha sido demostrada posterior a la aplicación de Succinilcolina en niños.

Recientemente Cook y cols⁵, han observado algunos niños que
desarrollaron edema pulmonar fulminante posterior a la aplicación de
una dosis de Succinilcolina IM a 4 mgs/kg, mismo que ocurrió minutos
después de la aplicación de dicho medicamento; el edema pulmonar res-
pondió con presión positiva continua de la vía aérea (CPAP); ellos --
piensan que puede deberse a una elevación aguda de las resistencias-

pulmonares vasculares.

Los agentes despolarizantes se excretan casi totalmente por el riñón con poca degradación metabólica, pero en el caso de la Succinilcolina su rápida hidrólisis la efectúa la pseudocolinesterasa del plasma y del hígado; por último, es importante recordar el aumento grave y rápido de la temperatura en pacientes que han recibido -- Succinilcolina combinada con Halotano, estado que se conoce con el nombre de "hipertermia maligna".

B) Relajantes neuromusculares no despolarizantes: Este tipo de medicamentos actúan bloqueando la respuesta normal a la Acetilcolina. Son aditivos en cuanto a antagonismo con la conducción neuromuscular normal; posterior a la aplicación de éstos agentes no se presentan fasciculaciones musculares como las que se aprecian con -- los agentes despolarizantes; por otro lado, las anticolinesterasas -- invierten su acción siempre y cuando la concentración plasmática del fármaco se haya reducido lo suficiente para permitir su difusión desde la unión neuromuscular hacia la sangre a través de un gradiente de concentración.

El ejemplo clásico de éste tipo de relajantes es el Curare -- sin embargo, el medicamento más empleado en nuestro medio es el Bromuro de Pancuronio. Este tipo de medicamentos son altamente ionizados, hidrófilos e insolubles en grasa, y como tales difícilmente podrían atravesar una membrana vital de estructura fosfolípida bimolecular, llámese barrera hematoencefálica ó placentaria, a menos que -- la molécula fuera en extremo pequeña o estuviera auxiliada por un -- sistema de transporte activo. Existen sin embargo abundantes pruebas de que los relajantes musculares pueden ejercer un efecto indirecto sobre el cerebro afectando el sensorio por una acción secundaria a --

la relajación muscular.

Todos los relajantes no despolarizantes son potenciados clínicamente por los anestésicos inhalados,; el Halotano desvía la curva dosis/respuesta de la d-Tubocurarina hacia la izquierda en forma considerable a concentraciones de 1.25. Incluso, dichos anestésicos muestran por si mismos propiedades bloqueadoras neuromusculares; después de la administración de Halotano puede observarse facilitación postetánica en ausencia de cualquier relajante muscular⁶.

El Tiopental sódico a dosis hipnóticas, potencia la parálisis causada tanto por relajantes despolarizantes como no despolarizantes; el Oxido nitroso tiene poco efecto sobre el bloqueo despolarizante producido por el Sexametonio en los gatos, pero potencia en cambio la parálisis producida por el Curare y la Galamina.

Existen otros agentes que pueden potenciar el efecto de los relajantes no despolarizantes en virtud de un posible efecto sobre la membrana postsináptica, entre los que se incluyen también los anestésicos locales y los antibióticos aminoglucósidos, en especial la Colimicina.

En lo que se refiere al estado metabólico, una concentración electrolítica anormal puede interferir con la transmisión neuromuscular y así alterar la respuesta típica a los relajantes musculares; una reducción en las concentraciones extracelulares de Sodio y Potasio puede incrementar la sensibilidad a los relajantes no despolarizantes.

Por otro lado, mucho se ha escrito sobre los efectos de la acidosis ó alcalosis tanto metabólica como respiratoria sobre la acción de los relajantes especialmente de los no despolarizantes, y de ellos en especial de la d-Tubocurarina; éste agente es una substan--

cia monocuaternaria, con un segundo átomo de nitrógeno con cualidades de amina terciaria; la acidificación favorecería la protonación de la amina terciaria, y desviaría el equilibrio a favor de las formas dicuaternarias las cuales son de mayor potencia que las monocuaternarias; se ha reportado antagonismo del bloqueo de la d-Tubocurarina por alcalosis y de curarización resistente a la neostigmina en estados acidóticos; Miller⁷ ha demostrado que el antagonismo de la d-Tubocurarina por Neostigmina es menos efectivo durante la alcalosis metabólica y la acidosis respiratoria; ésto sugiere que esos estados acidobásicos pueden resultar en hipokalemia y acidosis intracelular respectivamente.

El efecto de los relajantes no despolarizantes es antagonizado por la hipotermia, especialmente cuando ésta va mas allá de los 30°C, situación contraria a lo que sucede con los agentes despolarizantes.

Los músculos respiratorios de los lactantes pueden ser mas sensibles a la d-Tubocurarina que los de los adultos⁵, o bien que los niños tienen menos reserva respiratoria que los adultos.

Clinicamente, la secuencia y caracteres de la parálisis producida por agentes no despolarizantes muestra ciertas características: se exhibe primero debilidad motora y pos último los musculos se tornan totalmente flácidos e inexitables; los musculos pequeños como los de los dedos, ojos y orejas son afectados antes que los de los miembros, cuello y tronco; finalmente los musculos intercostales y el diafragma son paralizados y la respiración cesa; la recuperación del bloqueo se produce por lo general a la inversa de como se produjo, y el diafragma es por lo común el primero en recuperar la función; de éstos agentes, la d-Tubocurarina es el que mayor bloqueo --

ganglionar autónomo produce, sin que por ello éste efecto sea acentuado; el Pancuronio posee efectos ganglionares mínimos; en cuanto a la liberación de Histamina, es ampliamente conocido que el curare es un importante liberador de ésta, con el consecuente broncoespasmo, hipertensión y excesiva secreción salival y bronquial, por lo que en la actualidad se utiliza más el Bromuro de Pancuronio, el cual carece prácticamente de efecto liberador de Histamina a las dosis corrientes².

Por otro lado, una inyección intravenosa de curare puede ocasionar caída de la tensión arterial en forma importante, secundaria a la liberación de histamina lo que provoca vasodilatación periférica junto con bloqueo ganglionar; ésta situación no se observa con el bromuro de pancuronio el cual únicamente produce una moderada elevación de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial, lo que en un momento dado puede adquirir cierta importancia especialmente en aquellos pacientes con reserva cardíaca disminuida, pues éstos efectos producen aumento de consumo de oxígeno por el miocardio.

En cuanto a su absorción, metabolismo y excreción los agentes de bloqueo neuromuscular de amonio cuaternario se absorben escasamente por el tubo digestivo; su absorción es adecuada por vía intramuscular o intravenosa; después de una dosis la acción comienza a debilitarse, en unos 20 minutos sin embargo después de 4 horas es posible aún apreciar cierto efecto residual. Cuando se administra una segunda dosis después de 24 horas, se necesita menor cantidad de fármaco para obtener un grado de bloqueo equivalente, lo que nos habla de su efecto acumulativo. Aproximadamente un 33% se excreta por la orina y una cantidad variable se metaboliza en el hígado; En pacientes con insuficiencia renal puede ocurrir acumulación excesiva después de dosis múltiples.

MONITOREO DE LA FUNCION NEUROMUSCULAR
(6,8,9)

Tres tipos de bloqueo neuromuscular pueden ser diferenciados clínicamente de acuerdo a los patrones de respuesta muscular evocada con los cambios en la frecuencia de estimulación; éstos tres tipos de bloqueo son: bloqueo neuromuscular no despolarizante, bloqueo despolarizante y bloqueo dual o fase II de bloqueo.

El bloqueo no despolarizante está inducido por medicamentos como el Curare o el Pancuronio, y está caracterizado por ausencia de fasciculaciones, respuesta no sostenida al estímulo único (frecuencia baja) ó al estímulo tetánico (frecuencia rápida), potenciación post-tetánica, antagonismo del bloqueo por drogas anticolinérgicas, potenciación del bloqueo por la d-Tubocurarina y antagonismo del bloqueo por drogas despolarizantes.

El bloqueo despolarizante que sigue a la administración de Succinilcolina o Decametonio se caracteriza por fasciculaciones musculares que preceden al bloqueo, ausencia inicial de debilitamiento con frecuencias de estimulación lentas o rápidas, ausencia de potenciación post-tetánica, potenciación del bloqueo por anticolinérgicas, antagonismo del bloqueo por la d-Tubocurarina y potenciación del bloqueo por otras sustancias despolarizantes.

La administración repetida de un agente despolarizante puede desarrollar un bloqueo dual; han sido descritos cinco estadios durante el desarrollo del bloqueo dual: 1) Un bloqueo despolarizante típico ocurre al inicio; 2) le sigue un estado de taquifilaxia; 3) en seguida se presenta el estadio de inhibición de Wedensky en donde hay debilitamiento de la respuesta con frecuencias de estimulación rápida, pero con frecuencias de estimulación lentas las respuestas -

son sostenidas; 4) a continuación se presenta un estado de debilitamiento y potenciación en donde las anticolinesterasas mejoran la --- transmisión neuromuscular y 5), por último se presenta un estado de no despolarización en donde están presentes todos los signos de bloqueo no despolarizante,

La fase I de bloqueo está caracterizada por una relación alta de las cuatro espigas del tren de cuatro, mientras que la fase II de bloqueo está caracterizada por una relación baja de las cuatro espigas del tren de cuatro.

Se han ideado algunos métodos clínicos basados en la observación de la recuperación de la fuerza muscular para valorar la función neuromuscular; sin embargo, el único método satisfactorio de monitoreo de la función neuromuscular es la estimulación de un nervio motor periférico accesible, y la observación o medición de la res---puesta del músculo esquelético por él inervado. La electromiografía evocada en el hombre ha sido usada para medir la función neuromuscular siendo ésta más utilizada que la medida de tensión desarrollada.

En contraste con los movimientos voluntarios, las respues--tas evocadas no requieren de la cooperación del paciente y por ésto mismo pueden ser usadas en los pacientes inconcientes; la activación de las fibras musculares puede ser medida ya sea mecánicamente (ten--sión de respuesta) ó eléctricamente (electromiografía evocada). La --tensión evocada en respuesta a la estimulación nerviosa eléctrica se registra mediante un transductor de desplazamiento de fuerza con capacidad de 10 kgs., ya que se ha comprobado que en sujetos concien--tes la fuerza de desplazamiento del pulgar (que es el dedo más utilizado para el monitoreo) no sobrepasa los 8 kgs., y en sujetos aneste--siados con Oxígeno/Oxido nitroso y Halotano la fuerza es de $5.6 \pm$ --

1.4 kgs. Dicho transductor esta conectado a un amplificador haciéndose el registro escrito sobre un polígrafo. La estimulación eléctrica se aplica mediante un estimulador de nervio periférico, vía dos electrodos aplicados en forma percutánea ó mediante dos agujas hipodérmicas aplicadas sobre el trayecto del nervio que se quiera estimular.

Los patrones de respuesta muscular evocada a los cambios en la frecuencia de estimulación identifican y cuantifican el bloqueo neuromuscular. Este método mide la respuesta muscular evocada a: 1) - estímulos nerviosos supramaximales simples y repetidos a frecuencias lentas de 0.1 a 0.2 Hz; 2) estimulación de alta frecuencia o estimulación tetánica a 50 o mas Hz; 3) estímulos simples postetánicos repetidos (potenciación postetánica) y 4), estimulación de tren de cuatro a frecuencias lentas de 2 Hz por 2 seg. El estímulo simple detecta grados relativamente altos de curarización, y es muy útil para diferenciar si la apnea es de origen central o periférica.

Como se ha mencionado anteriormente, solamente un cuarto de de receptores postganglionares libres son necesarios para una transmisión normal a frecuencias de estimulación lentas, lo que revela un alto margen de seguridad en la sinapsis neuromuscular. Cuando el margen de seguridad esta disminuido por enfermedad de la unión mioneuronal o por el uso de agentes curariformes, la disminución en el gasto de Acetilcolina durante la estimulación nerviosa repetida se manifestará por cansancio o respuesta no sostenida a la estimulación tetánica. Gissen y Katz⁶ han hallado que la falla para sostener la respuesta a la estimulación tetánica es un índice mas sensible de bloqueo neuromuscular que el estímulo único o la potenciación postetánica. - Durante un bloqueo parcial con una dosis de 5 mgs de d-Tubocurarina durante la administración de Oxígeno/Oxido nitroso y Halotano de .5- a 2%, el estímulo tetánico no es sostenido aunque el estímulo único-

haya regresado a los niveles control. En presencia de anestésicos potentes el cansancio ha sido observado durante la estimulación tetánica aun sin el uso de relajantes musculares; así, la respuesta a la estimulación tetánica es difícil de interpretar en presencia de esos agentes anestésicos. Mas aún, la estimulación tetánica a frecuencias extremadamente altas no es fisiológica.

La movilización y el aumento en la síntesis de Acetilcolina continúa durante y después de cesar la estimulación tetánica, por lo que después de terminar la estimulación tetánica hay un incremento en la fracción de liberación y subsecuentemente del contenido de las quantas; así, en el periodo posttetánico el contenido quantal excede al del periodo pretetánico. En ausencia de cualquier disminución en el margen de seguridad, éste incremento quantal producirá la mencionada potenciación posttetánica; sin embargo, con parálisis inducida por Curare el estímulo pretetánico es submaximal. Epstein considera que la existencia de potenciación posttetánica electromiográfica establece el diagnóstico de depresión residual de la transmisión neuromuscular, y él cree que esto puede ser útil como monitor clínico de curarización residual.

Ali t cols. han intentado cuantificar el grado de curarización residual describiendo un método adicional para cuantificar el grado de bloqueo neuromuscular no despolarizante. Este método utiliza un corto tren de cuatro estímulos supramaximales aplicados a una frecuencia de 2 Hz. Cada tren es repetido no mas de cada 10 segundos en forma intermitente. La relación de la amplitud de la cuarta respuesta electromiográficamente evocada con la amplitud de la primera respuesta en el mismo tren, provee un método conveniente para evaluar la transmisión neuromuscular. Fueron elegidos cuatro estímulos-

dado que se halló que durante la curarización parcial las cuatro respuestas están deprimidas al máximo. El tren de cuatro correlaciona muy bien con una prueba clínica simple comúnmente empleada para evaluar la recuperación de un bloqueo no despolarizante; con una relación por arriba del 60%, los pacientes son capaces de mantener la cabeza levantada por 3 segundos o más; una relación de $74 \pm 5\%$ se correlacionó muy bien con signos clínicos de recuperación de bloqueo no despolarizante en pacientes anestesiados con Oxígeno/Oxido nítrico y Halotano suplementados con narcótico. Los signos clínicos de función muscular incluyen habilidad para abrir los ojos ampliamente, para protruir la lengua, para toser efectivamente, para sostener la cabeza levantada por 5 segundos, y para presentar una capacidad vital de 20 ml/kg sosteniendo la estimulación tetánica por 5 segundos. La relación del tren de cuatro es también una guía útil para evaluar cuantitativamente el bloqueo neuromuscular no despolarizante residual en lactantes y niños.

Lee halló que al inicio del bloqueo el cuarto estímulo está deprimido en un 25% comparado con el primero; el tercero está deprimido un 20%, mientras que el segundo un 10%; cuando todos los estímulos en el tren de cuatro estuvieron ausentes traducían un 100% de bloqueo.

Para fines prácticos, el tren de cuatro es una técnica que provee la siguiente información clínica:

- 1.- Una estimación de la dosis de relajante no despolarizante necesaria para obtener 95% de la depresión de estimulación.
- 2.- Predicción de una reversión adecuada de los relajantes no despolarizantes con anticolinesterasas.
- 3.- Evaluación de la curarización residual así como de la -

recuperación del bloqueo no despolarizante.

4.- Una relación de la respuesta cuarta a la primera del -- tren de cuatro de un 70%, que correlaciona muy bien con las pruebas-clínicas de recuperación.

5.- Diagnóstico y seguimiento del curso del bloqueo de fase II por relajantes despolarizantes.

Por lo anteriormente mencionado, es el tren de cuatro la -- prueba con mayor sensibilidad para evaluar la recuperación del blo-- queo por relajantes no despolarizantes(figura 4).

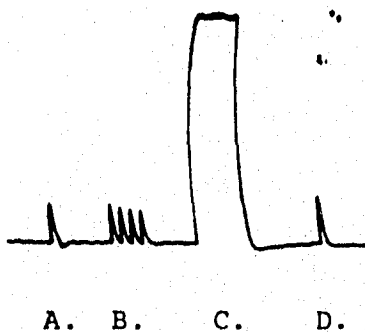


Figura 4.- Trazo electromiográfico mostrándose: a) estímulo único, b) tren de cuatro, c) estimulación tetánica y d) potenciación posttetánica.

TRABAJO DE INVESTIGACION

Ya que el presente trabajo de investigación compara dos agentes de bloqueo neuromuscular del tipo no despolarizante, el Bromuro de Pancuronio y el Vecuronio o Norcuron, conviene hacer una descripción mas o menos detallada de éstos medicamentos, aunque ya se mencionaron los efectos generales de los agentes no despolarizantes.

En la figura 5 podemos observar la estructura química de ambos medicamentos, en donde se aprecia la substitución del grupo metilo en la posición dos como único cambio estructural.

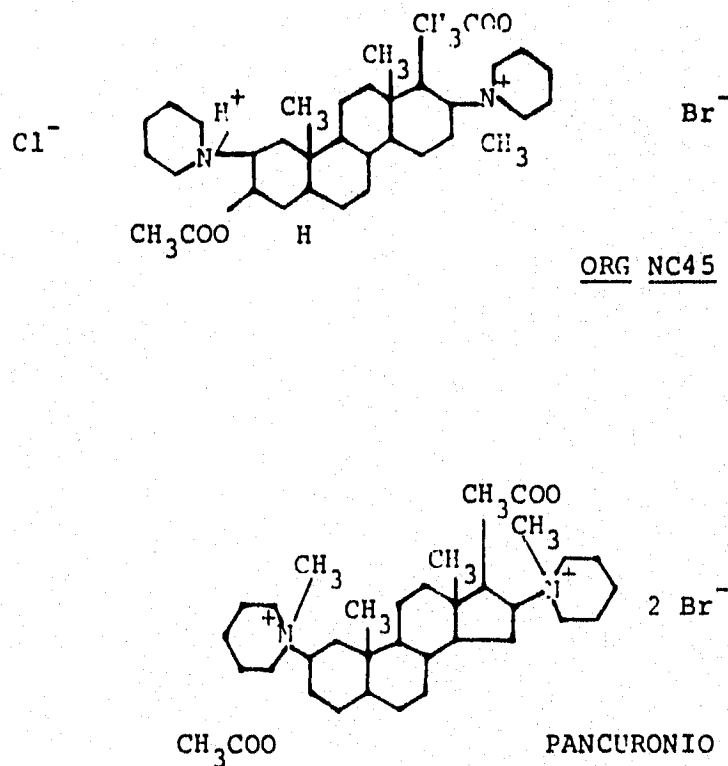


Figura 5.- Estructura del Norcurón y del Pancuronio.

El Vecuronio, ORG NC45 ó Norcurón es un agente cuya duración de acción es intermedia, es decir, su acción es de tres a cuatro veces mayor que la de la Succinilcolina, pero dos a tres veces menor que la del Pancuronio o la d-Tubocurarina. Cuando se aplica una dosis que produzca el 90% de depresión del twitch, la duración del bloqueo es de 30 a 40 minutos a partir de la aplicación hasta la recuperación del twitch al 90%; ésto permite una relajación clínica de 10 a 20 minutos (dosis de 60 mcgs/kg)¹⁰.

Con una dosis de 100 a 120 mcgs/kg se obtienen condiciones adecuadas para la intubación traqueal entre los 2 y 3 min.; la recuperación del twitch se inicia alrededor de los 30 min. y se completa aproximadamente a los 60 min. La duración de la relajación clínica efectiva es de 30 a 45 minutos. El antagonismo del bloqueo residual por anticolinesterasas es efectivo alrededor de los 30 min. -- posteriores a la administración de una dosis de intubación.¹¹

El Norcurón muestra un mínimo de efectos acumulativos en comparación con los agentes no despolarizantes utilizados comunmente incluso a dosis iguales a la aplicada inicialmente^{11,12}.

En cuanto a su metabolismo y farmacocinética,^{13,14} su duración de acción intermedia se debe a su rápido aclaramiento del plasma. El Norcurón es un análogo esterooidal del Pancuronio sin metilación del 2-piperidino; éste cambio en la estructura hace a la molécula inestable en solución, lo que se ha invocado como responsable de su duración intermedia. Los metabolitos de éste agente no se han identificado plenamente pero se presume que sean los derivados 3-5 monohidroxi y el 3-17 dihidroxi. Así mismo, la remoción del grupo metilo en la posición dos puede contribuir grandemente a su eliminación biliar; su peculiar eliminación por la bilis hace suponer que en pa-

garse. Así mismo, Fisher y cols¹⁵ refieren que la duración de acción en los niños es mas prolongada probablemente debido al mayor volúmen de distribución y/o a la inmadurez hepática.

El Norcurón es un agente vagolítico unas 10 veces menor que el Pancuronio, pero con idéntica potencia bloqueadora debido a los cambios en su estructura que ya se mencionaron. Algunos estudios han demostrado una falta de efectos cardiovasculares del Norcurón en pacientes anestesiados, observando unicamente un discreto aumento del gasto cardiaco sin cambios en la frecuencia cardiaca o en la presión arterial, aun a grandes dosis.

El Bromuro de Vecuronio (Norcurón) se obtiene como citrato - en ampollitas de 1 ml. para diluir antes de su uso; es inestable en solución y su almacenamiento ya diluido por mas de 24 hs. no es recomendable.

El Bromuro de Pancuronio¹⁶ es un compuesto que contiene un núcleo esteroideo con propiedades relajantes musculares, sintetizado por Hewitt y Savage en 1964 y que se conoció primeramente con el nombre de compuesto NA 97. Posee dos grupos de amonio cuaternario con una separación molecular de 10.3 Angstroms por lo que no posee actividad hormonal; su nombre químico es el "esteroide amino 2 beta, 16-beta dipiperidino 5 alfa androstano, 17 beta diol diacetato dimetobromuro.

El Pancuronio es efectivo cuando se administra intravenosamente, aunque por la via intramuscular también es bien absorbido; la via oral es totalmente inefectiva. La dosis empleada para producir relajación muscular oscila entre los 40 y 80 mcgs/kg. , con lo que se logra también un bloqueo completo de la respuesta a la estimulación supramaximal. La recuperación adecuada del bloqueo se presenta-

entre los 45 y 60 minutos posteriores a la aplicación del medicamento. A dosis bajas el inicio de acción ocurre a los 45 segundos con un pico efectivo a los 4 o 5 minutos; dosis de 60 a 100 mcg/kg inician su acción a los 20 a 30 segundos con un pico efectivo a los 2 a 3 minutos, oscilando las dosis para intubación entre los 80 y 100 mcg/kg. Para mantener la relajación muscular usualmente se utiliza la mitad de la dosis inicial cada 45 a 60 minutos; su reversibilidad es rápida y segura.

Después de su administración ocurre dilución intravascular estableciéndose un equilibrio con el espacio intersticial; su ligadura a las proteínas del plasma es pobre; la terminación de acción es por redistribución del medicamento y por algunos cambios metabólicos. Su desaparición del plasma ocurre en dos fases: una fase temprana y rápida con una vida media de 4 minutos, y una fase secundaria y lenta con una vida media de 30 minutos. Su degradación tiene lugar en el hígado en un 80% con producción de formas tetra-hidroxi y 3-oxo las cuales son inactivas. La excreción libre del Pancuronio es en partes iguales en orina y bilis.

Después de su administración la estimulación nerviosa muestra característicamente fatiga, debilitamiento tetánico, facilitación posttetánica y reversión adecuada con anticolinesterasas, situación igual a la que ocurre con el Norcurón.

El Pancuronio produce una leve estimulación del sistema cardiovascular, lo que resulta en un incremento aproximado del 10% en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial; ocurre al mismo tiempo una caída en la presión venosa central; tales efectos son menos aparentes durante la anestesia con halogenados, así mismo, la hipotensión vista durante la anestesia con Halotano es poco frecuente y de menor magnitud cuando se utiliza el Pancuronio como relajante.

Los mecanismos propuestos de sus efectos cardiovasculares - son estimulación directa de las propiedades crono e inotrópicas del corazón, estimulación refleja de la musculatura vascular, liberación de catecolaminas, vagolisis, bloqueo ganglionar y bloqueo específico de los receptores muscarínicos del corazón.

El Pancuronio carece practicamente de efecto liberador de Histamina e incluso puede ser usado en pacientes con Asma bronquial - ó en cualquier otra condición de broncoespasmo.

El Pancuronio parece ser potenciado por agentes anestésicos potentes, pero la hipotermia y los antibióticos no parecen tener efectos sobre su acción.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 50 pacientes ASA I y II de ambos sexos pareados de acuerdo a edad, sexo y procedimiento quirúrgico en dos grupos: grupo Norcuron(N) y grupo Pancuronio(P), con edades de 8 meses a 11 años y con pesos entre 7.100 kg. y 37 kgs., los cuales se sometieron a Cirugía general, oftalmológica, ortopédica, dental, plástica, urológica y de otorrinolaringología. El monitoreo incluyó frecuencia cardiaca, tensión arterial sistólica y diastólica por método convencional y sistólica por medio de Doppler(811-C Parks Electronics), electrocardiograma(electrocardiógrafo PM 2 B Electronics for Medicine) y temperatura oral o rectal, la cual se mantuvo en límites normales(36 a 37°C) por medio de colchón térmico(Aquamatic K 20). Se realizaron gasometrías arteriales para lo cual se canuló la arteria radial en un 85% de los casos, y la arteria pedia en los casos en que se dificultó el acceso a la arteria radial por el tipo de cirugía(15%) empleando el gasómetro de Instrumentation Laboratories No. 813.

La estimulación de la función neuromuscular se realizó por medio de dos agujas hipodérmicas No. 27, colocadas en el trayecto del nervio cubital, conectadas a un estimulador de nervio periférico Modelo NS 2A de Profesional Instruments Company, administrando estímulos aislados de uno por segundo, estimulación tetánica de 50 por segundo y tren de cuatro de 2 por segundo. El registro de la función neuromuscular se realizó con un polígrafo de 4 canales Grass Modelo 79-C, conectado a un amplificador Modelo 7 DAE y a un pre-amplificador 7-P BC, mediante un transductor de desplazamiento de fuerza Modelo FT 03 C con tensión de reposo del pulgar de 3 gr/ cm.

Las espirometrías que se tomaron al final de cada caso se -

efectuaron con el espirómetro Wright BOC.

Los pacientes fueron medicados con Dehidrobenzoperidol a -- 300 mcgs/kg por vía intramuscular 45 minutos antes de la cirugía¹⁷.-- La inducción se llevó a cabo con Tiopental sódico a 5 mgs/kg., pre-- via administración de Atropina a 20 mcgs/kg intravenosa; el manteni-- miento de la anestesia se efectuó con Oxígeno/Oxido nitroso al 50% - mas Halotano en concentraciones que variaron entre 0.5 y 1.5%, con - una media de 1.2%; previo a la administración del relajante se tomó - un trazo electromiográfico (estímulo único, tren de cuatro y estimula - ción tetánica seguida de potenciación posttetánica) que se consideró - como trazo control; se administró el bloqueador neuromuscular, Bromu - ro de Pancuronio a dosis de 80 mcgs/kg y Norcurón a dosis de 75 mcgs /kg por vía intravenosa, iniciándose en ése momento el registro de - la función neuromuscular con estímulos únicos, tren de cuatro y esti - mulación tetánica seguida de potenciación posttetánica cada 30 segun - dos, hasta que la actividad eléctrica desapareció (tiempo de depre--- sión máxima); la velocidad de registro empleada fué de 2 mm/seg.

Se valoró simultáneamente en forma clínica el tiempo trans - currido hasta obtener apnea, efectuándose en ése momento la intuba - ción endotraqueal, cuyas condiciones se calificaron de acuerdo al ín - dice de Fahey¹⁸.

Los signos vitales se registraron al ingresar el paciente - al quirófano, post-inducción, posterior a la administración del blo - queador neuromuscular, inmediatamente después de la intubación y sub - secuentemente cada 5 minutos. El registro electromiográfico se mantu - vo hasta la recuperación del paciente con intervalos de cada 5 minu - tos. Se aplicó una nueva dosis de relajante muscular cuando el tren - de cuatro mostraba recuperación de un 90%⁶ y/o cuando la cirugía se -

prolongaba, correlacionando la recuperación eléctrica con los volúmenes corrientes registrados por la espirometría.

Al final de la intervención quirúrgica, si la recuperación muscular de acuerdo al tren de cuatro no alcanzaba un 90% comparado con el trazo control y/o los volúmenes corrientes eran inferiores a 7 mls/kg de peso, se administró una dosis de Neostigmina de 80 mcgs/kg. previa atropinización, calificándose la recuperación de acuerdo al score de Aldrete.

Las gasometrías arteriales se tomaron al inicio, durante y al final de la cirugía, manteniéndose la PaCO₂ en 35 ± 5 mm Hg.

Se realizó análisis estadístico descriptivo (media, mediana, valor mínimo, valor máximo, amplitud, varianza y desviación standard), de la frecuencia cardiaca y de las tensiones arteriales sistólica y diastólica de ambos grupos, y que incluyó a todos los casos en los periodos basal, postinducción, postintubación, a los 2, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos.

Para éstas tres variables hemodinámicas se realizó también análisis de Variancia con mediciones repetidas; el mismo análisis se realizó para los tiempos de apnea y de depresión máxima, así como para las variables gasométricas.

RESULTADOS

No hubo diferencia significativa entre los dos grupos de pacientes ($p > 0.05$) en cuanto a edad, peso y sexo como se aprecia en el cuadro 1.

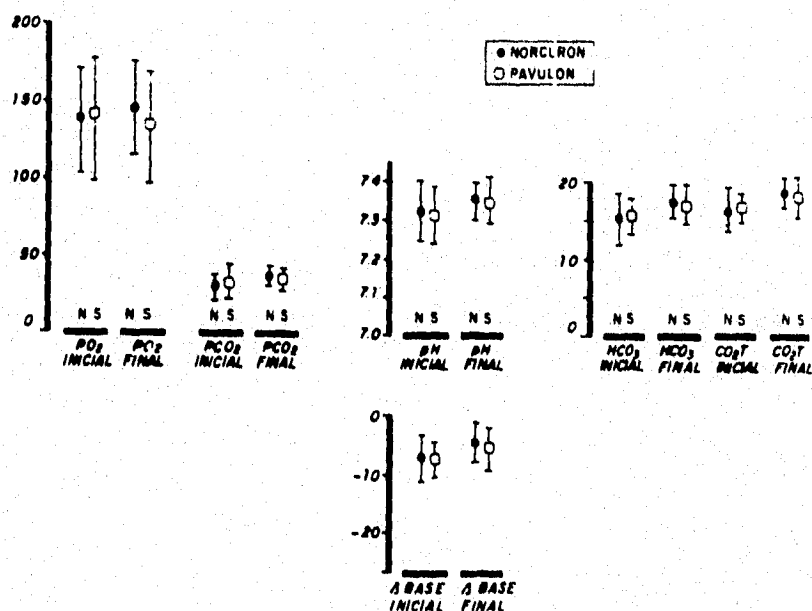
Cuadro 1

	N	Edad (Años)	Peso (Kg)	Sexo
Br. Pancuronio	25	6.5 ± 3.5*	18.75 ± 7.9*	Masc. 19 (76%) Fem. 6 (24%)
Norcurón	25	5.5 ± 3.4*	18.68 ± 7.8*	Masc. 14 (56%) Fem. 11 (44%)

*Media ± D.E.

La temperatura se mantuvo dentro de rangos normales (36 a -- 37°C); las concentraciones de Oxido nitroso en todos los casos fue-- ron de 50%, y la media de Halotano fué de 1.2%. En cuanto a la PaO₂, pH, HCO₃, CO₂T y PaCO₂ se mantuvieron dentro de limites normales, -- mostrando ésta última valores de 35 ± 5 torr, como se aprecia en el siguiente trazado.

EQUILIBRIO ACIDO-BASE



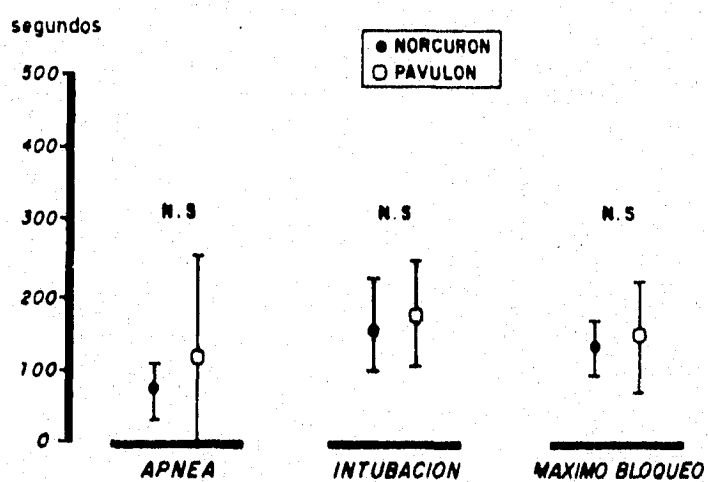
El tiempo transcurrido hasta obtener apnea, y el tiempo requerido para alcanzar la depresión máxima no mostraron diferencia -- significativa entre ambos grupos, con una $p > 0.05$ como se aprecia - en el cuadro 2 y gráfica 1.

Cuadro 2

	N	Tiempo inicio (apnea)	Tiempo depresión máxima
Br. Pancuronio	25	1.5 ± 2.15 min.*	2.25 ± 1.15 min.*
Norcurón	25	1.1 ± 0.5 min.*	2.05 ± 0.5 min.*

*Media ± D.E. t-Student

TIEMPOS DE APNEA, DE INTUBACION Y DE MAXIMO BLOQUEO



Gráfica 1

El índice de Fahey (condiciones para intubación) tampoco mostró diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.05$), como se observa en el cuadro 3 cuya explicación se encuentra en el cuadro 3A

Cuadro 3

Calificación	Br. Pancuronio N 25	Norcurón N 25
0	15	15
1	9	6
2	0	4
3	1	0
χ^2 y U-Mann-Whitney		

Cuadro 3A

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

Aplicando análisis de varianza de dos factores con mediciones repetidas de cada factor, se encontró que la tensión arterial -- sistólica en los periodos basal y de postinducción no mostró diferen

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

cia significativa entre ambos grupos, en tanto que en los periodos - postintubación, a los 2 y a los 5 minutos hubo cambios significativos con una $p < 0.05$, como se aprecia en el cuadro 4 y en la gráfica 2.

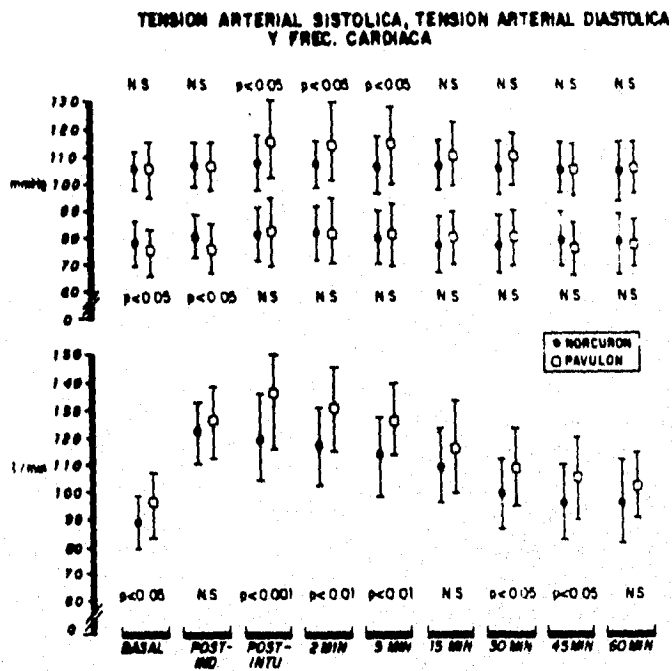
Cuadro 4

T.A. Sistólica (mm. Hg)	Br. Pancuronio	Norcurón
Basal	105 \pm 10**	105 \pm 6**
Postinducción	106 \pm 9**	107 \pm 8**
Postintubación*	116 \pm 14**	108 \pm 11**
A los 2 minutos*	116 \pm 13**	108 \pm 9**
A los 5 minutos*	114 \pm 13**	107 \pm 10**

* $p < 0.05$
**Media \pm D.E.

Analisis de varianza de dos factores con medición repetida de cada factor.

En la siguiente página aparece la gráfica 2



El promedio de la tensión arterial diastólica en los periodos basal y postinducción mostró diferencias significativas, siendo de 78 mm Hg \pm 8(D.E.) para el grupo de Norcurón Vs 74 mm Hg \pm 8(D.E.) para el grupo de Pancuronio, y de 80 mm Hg \pm 7(D.E.) para el grupo -

de Norcurón Vs 75 mm Hg \pm 9(D.E.) para el grupo de Pancuronio respectivamente, con una $p < 0.05$. El resto de valores sistólicos y diastólicos permanecieron sin diferencias significativas (gráfica 2).

La frecuencia cardiaca mostró con ésta prueba estadística - diferencias significativas desde los valores basales. En los valores postinducción no hubo diferencia, en tanto que en los valores tomados postintubación, a los 2 y a los 5 minutos si hubo una marcada diferencia como se aprecia en el cuadro 5 y en la gráfica 2.

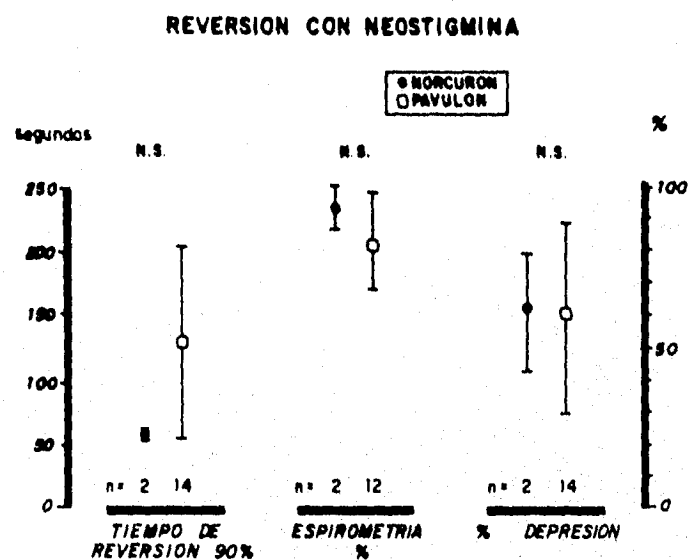
Cuadro 5

Frecuencia cardiaca (latidos X')	Br. Pancuronio	Norcurón
Basal	94 \pm 12***	87 \pm 9***
Postinducción	124 \pm 14***	121 \pm 12***
Postintubación*	134 \pm 15***	118 \pm 16***
A los 2 minutos**	130 \pm 15***	115 \pm 15***
A los 5 minutos**	125 \pm 14***	112 \pm 15***

* $p < 0.001$ Analisis de varianza de dos factores con mediciones repetidas de cada factor.
 ** $p < 0.01$
 *** Media \pm D.E.

En lo que se refiere a la recuperación espontánea de una dosis de Bromuro de Pancuronio o de Norcurón, las diferencias significativas son asimismo bien marcadas, como lo muestra el cuadro 6 y la gráfica 3. En el renglón de las espirometrías de los pacientes que se recuperaron espontáneamente, se observa diferencia significativa con una $p < 0.05$ entre el grupo de Norcurón y el del Bromuro de Pan-

En cuanto a los casos que requirieron reversión con Neostigmina al final de la cirugía (2 de Norcurón y 14 de Bromuro de Pancuronio), no hubo diferencia significativa en cuanto al tiempo de recuperación de la contracción aislada (twitch) al 90%, ni en las espirometrías practicadas en éstos casos, como lo muestra la gráfica 4.



Gráfica 4

En la siguiente página se muestran dos fotografías de dos registros electromiográficos de los tomados a cada uno de los pacientes de ambos grupos. Los registros ilustran claramente los datos de porcentaje de depresión máxima, porcentaje de recuperación espontánea y de duración del bloqueo manifestados tanto por estímulos únicos, tren de cuatro y estimulación tetánica, permitiéndonos en base a éstos registros tener los resultados expresados, así como las conclusiones a que hemos llegado en éste trabajo.

curonio, encontrándose en los primeros mejores volúmenes corrientes- (7 mls/kg) en un mayor número de casos(23 Vs 11), como se ve en la gráfica 3.

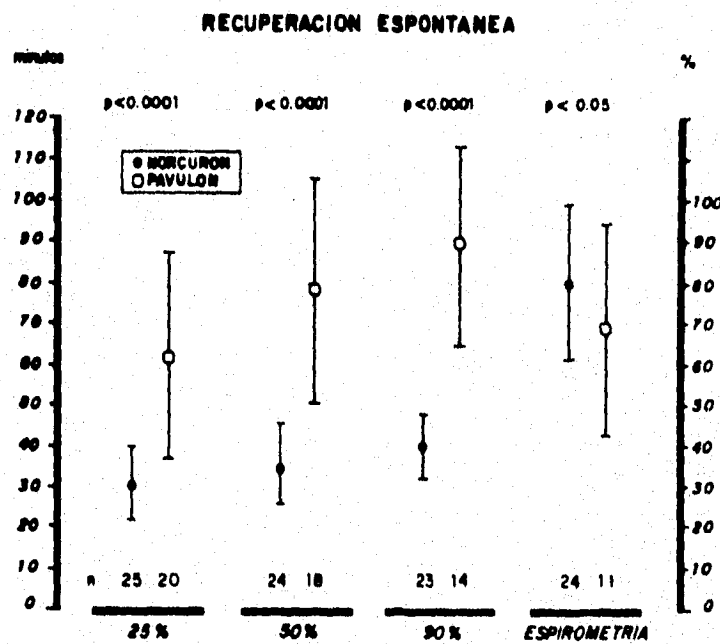
CUADRO 6

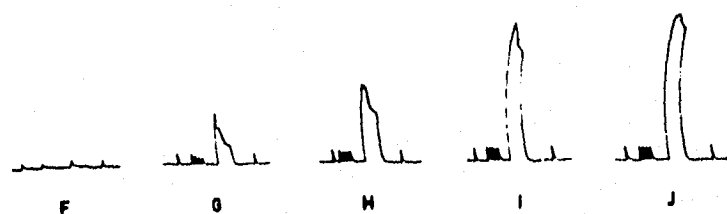
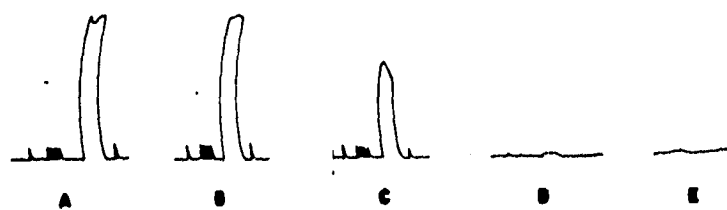
Recuperación espontánea (Dosis unica)	Br. Pancuronio	Norcurón
25%*	62 ± 25 min.**	30 ± 9 min.**
50%*	78 ± 29 min.**	36 ± 10 min.**
90%*	89 ± 25 min.**	40 ± 7 min.**

t-Student

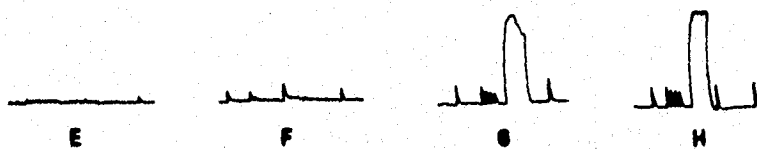
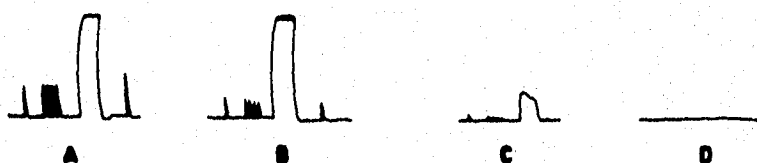
* $p < 0.0001$

** Media ± D.E.





Fotografía 1
REGISTRO ELECTROMIOGRAFICO (Br de Pancuronio)



Fotografía 2
REGISTRO ELECTROMIOGRAFICO (Mercurón)

(VER EXPLICACION EN LA SIGUIENTE PAGINA)

La fotografía 1 muestra el registro electromiográfico de un caso manejado con Bromuro de Pancuronio y en el cual se pueden apreciar los siguientes datos:

- A.- Trazo control que muestra primeramente un estímulo unico seguido de un tren de cuatro mostrando las 4 espigas del mismo tamaño; enseguida una estimulación tetánica seguida de un estímulo unico que corresponde a potenciación posttetánica pues éste es de mayor magnitud que el primer estímulo único.
- B.- Este trazo se tomó 30 seg. después de aplicar una dosis de 80 mcgs/kg de Pancuronio, no apreciándose practicamente ningún cambio en relación al trazo control.
- C.- Este trazo se tomó 1 min. despues de aplicada dicha dosis, - apreciándose ya la ultima espiga del tren de cuatro de menor tamaño que la primera, y fatiga de la estimulación tetánica.
- D.- Este trazo se tomó 90 seg. después de aplicado el medicamento; aquí la actividad eléctrica es casi nula apreciándose --unicamente esbozos de la estimulación.
- E.- Aquí el trazo muestra ya una linea isoelectrica a los 2 min. de aplicado el medicamento.
- F.- Trazo tomado 1 hora después de aplicado el medicamento apreciándose en forma mínima el estímulo único, la primera espiga del tren de cuatro y una respuesta tetánica pequeña, seguida de potenciación posttetánica.
- G.- Trazo tomado a los 90 minutos en donde la recuperación es aparente observándose un 50% de depresión del tren de cuatro y una fatiga tetánica importante; en base a éste trazo se decidió revertir el relajante con Neostigmina a 80 mcgs/kg.
- H.- Trazo tomado 30 seg. después de la reversión apreciándose ya un tren de cuatro completo, pero aun con fatiga tetánica.
- I.- Se aprecia aún discreta fatiga tetánica al minuto de la reversión, con el resto de parámetros ya recuperados.
- J.- A los 90 seg. de reversión, el trazo es semejante al control.

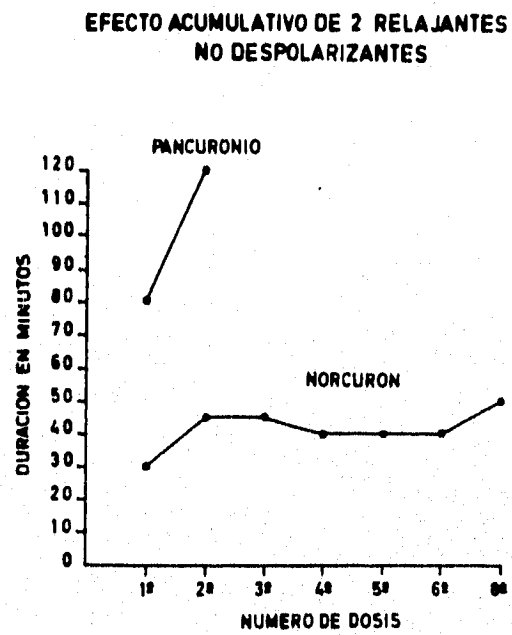
La fotografía 1 muestra el registro electromiográfico de un caso manejado con Bromuro de Pancuronio y en el cual se pueden apreciar los siguientes datos:

- A.- Trazo control que muestra primeramente un estímulo unico seguido de un tren de cuatro mostrando las 4 espigas del mismo tamaño; enseguida una estimulación tetánica seguida de un estímulo unico que corresponde a potenciación posttetánica pues éste es de mayor magnitud que el primer estímulo único.
- B.- Este trazo se tomó 30 seg. después de aplicar una dosis de 80 mcgs/kg de Pancuronio, no apreciándose practicamente ningún cambio en relación al trazo control.
- C.- Este trazo se tomó 1 min. despues de aplicada dicha dosis, - apreciándose ya la ultima espiga del tren de cuatro de menor tamaño que la primera, y fatiga de la estimulación tetánica.
- D.- Este trazo se tomó 90 seg. después de aplicado el medicamento; aquí la actividad eléctrica es casi nula apreciándose --unicamente esbozos de la estimulación.
- E.- Aquí el trazo muestra ya una linea isoelectrica a los 2 min. de aplicadoc el medicamento.
- F.- Trazo tomado 1 hora después de aplicado el medicamento apreciándose en forma mínima el estímulo único, la primera espiga del tren de cuatro y una respuesta tetánica pequeña, seguida de potenciación posttetánica.
- G.- Trazo tomado a los 90 minutos en donde la recuperación es aparente observándose un 50% de depresión del tren de cuatro y una fatiga tetánica importante; en base a éste trazo se decidió revertir el relajante con Neostigmina a 80 mcgs/kg.
- H.- Trazo tomado 30 seg. después de la reversión apreciándose ya un tren de cuatro completo, pero aun con fatiga tetánica.
- I.- Se aprecia aún discreta fatiga tetánica al minuto de la re--versión, con el resto de parámetros ya recuperados.
- J.- A los 90 seg. de reversión, el trazo es semejante al control.

La fotografia 2 muestra el registro electromiográfico de un caso manejado con Norcurón, apreciándose los siguientes datos de importancia:

- A.- Trazo control mostrando como en el caso anterior estímulo único, tren de cuatro, estimulación tetánica y potenciación posttetánica.
- B.- Trazo tomado 30 seg. despues de aplicada una dosis de Norcurón a 75 mcgs/kg, donde se observa una franca disminución -- del estímulo único, un tren de cuatro deprimido en un 25% y el resto sin cambios.
- C.- 1 min. después de la dosis se aprecia una franca depresión - de todos los parámetros.
- D.- A los 90 seg. el trazo es ya una línea isoelectrica, lo que traduce una depresión del 100%.
- E.-Trazo tomado 25 min. después de aplicado el medicamento, apreciándose ya recuperación de la función neuromuscular aunque - en grado mínimo.
- F.- 30 min. después de la dosis, los parámetros son ya mas aparentes, pero aún con 90% de depresión del tren de cuatro.
- G.- 40 min. después el tren de cuatro se ha recuperado al 50% y hay mínima fatiga tetánica.
- H.- 50 minutos después, y sin necesidad de reversión con neostigmina, se observa una recuperación del 90% tanto en el estímulo único, en el tren de cuatro y en la estimulación tetánica apreciándose claramente la potenciación posttetánica en los - estímulos únicos que siguen al tétanos

En lo que se refiere al efecto acumulativo, los resultados son muy claros observándose que el efecto acumulativo presentado por el Norcurón es francamente mínimo, en relación con el efecto acumulativo presentado por el Bromuro de Pancuronio como se aprecia en la --- gráfica 5.



Gráfica 5

DISCUSION Y CONCLUSIONES

En un estudio previo llevado a cabo en 500 pacientes en los que se analizaron los efectos del bromuro de Pancuronio (pacientes pediátricos), se concluyó que la dosis de 80 mcgs/kg de peso es la dosis inicial adecuada que permite una intubación fácil y atraumática, hecho que se confirma en el presente trabajo¹⁹ (Cuadro 3); asimismo se observó que el efecto relajante es potenciado por el Halotano lo cual ha sido descrito ampliamente por otros autores. En éste estudio se encontró un efecto acumulativo marcado, no reportándose inestabilidad cardiovascular desde el punto de vista electrocardiográfico y de frecuencia cardiaca.

El presente trabajo nos permite comparar los efectos de dos relajantes musculares no despolarizantes, así como establecer la dosis efectiva que permita una intubación atraumática en más del 50% de los pacientes (ED₅₀), encontrando que con 75 mcgs/kg de peso se requiere de 1.1 min. ± 30 seg. para obtener apnea, lo cual es significativamente más corto que lo establecido por Miller en 6 casos, ---- quien reporta un tiempo de 2.2 min. ± 1.4 min., diferencia que podemos atribuir a las concentraciones de Halotano que en nuestros casos fué de 1.2% contra 0.9% de los de Miller²⁰.

La potencia, el tiempo para obtener el máximo bloqueo y el tiempo de duración hasta la recuperación espontánea y/o reversión -- con Neostigmina fueron estudiados electromiográficamente. No se encontró diferencia significativa a dosis equivalentes entre ambos relajantes en el tiempo requerido para obtener una depresión máxima de la contracción aislada o tiempo de máximo bloqueo (cuadro 2, gráfica-1), ni en el tiempo requerido para obtener apnea, siendo las condiciones de intubación de acuerdo al índice de Fahey similares, lo ---

cual nos permite establecer que ambos fármacos poseen la misma potencia de acción. En cambio, sí vemos una diferencia significativa en la duración de acción de ambos relajantes, observando un efecto menos prolongado en el grupo de Norcurón, desde el punto de vista de recuperación electromiográfica del tren de cuatro al 25, 50 y 90% bajo condiciones anestésicas, de temperatura y de equilibrio ácido-básico exactamente iguales, confirmando los resultados reportados por otros autores^{18,20}.

Desde el punto de vista de efectos adversos manifestados -- por alteraciones hemodinámicas, sí hubo diferencias significativas -- entre los dos relajantes neuromusculares, diferencia que se aprecia sobre todo en el período postintubación, a los 2 y a los 5 minutos -- para el grupo de Pancuronio en el que se encuentra hipertensión sistólica y aumento de la frecuencia cardiaca, en tanto que en el grupo de Norcurón permanece sin variaciones²¹, probablemente aunado el efecto de la Atropina al efecto taquicardizante conocido del Bromuro de Pancuronio.

En cuanto al efecto acumulativo de ambos relajantes la gráfica 4 es muy elocuente; mientras que en el grupo de Pancuronio se aprecia marcado efecto acumulativo, en el grupo de Norcurón éste -- efecto es mínimo²¹.

Finalmente y en base a lo anterior, podemos concluir que el Norcurón presenta ciertas ventajas sobre el Pancuronio como son: menor duración de su efecto miorelajante lo que permite una recuperación espontánea sin necesidad de antagonismo o reversión mediante el uso de Neostigmina; amén de tener una potencia comparable a la del Bromuro de Pancuronio en dosis equivalentes, presentando un efecto acumulativo mínimo. Desde el punto de vista hemodinámico, el hecho --

de no tener efectos sobre el aparato cardiovascular puede significar una mayor ventaja, sobre todo para aquellos pacientes con compromiso en éste sistema, en lós cuales la reserva cardiaca pueda estar comprometida.

Se agradece la valiosa cooperación del Dr. Alberto A. Nuño L. y del Sr. Heriberto Aspeitia M. , Jefe y Técnico del Laboratorio de Fisiología Neuromuscular del Departamento de Rehabilitación del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" SSA.

Así mismo, agradecemos al Dr. Rolando Medina Subjefe de Programación de Apoyo Operativo de la Jefatura de Suministros y Desarrollo del IMSS, quién elaboró el análisis estadístico del presente trabajo.

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

- 1.- FELDMAN STANLEY A.: RELAJANTES MUSCULARES
PRIMERA EDICION, 1975.
- 2.- GOODMAN LOUIS S., GILMAN ALFRED: BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERA-
PEUTICA
TERCERA EDICION 1975.
- 3.- DRIPPS R.D., ECKENHOFF J.E., VANDAM L.D.: TEORIA Y PRACTICA DE LA
ANESTESIA
CUARTA EDICION 1975.
- 4.- KITZ RICHARD J.: PHARMACOLOGY AND PHYSIOLOGY OF NEUROMUSCULAR ---
TRANSMISSION.
AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, ANNUAL MEETING 1983
PAG. 219(1 a 3).
- 5.- COOK D. RYAN: MUSCLE RELAXANTS IN CHILDREN
AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, ANNUAL MEETING 1983
PAG. 123(1 a 6).
- 6.- HASSAN H. ALI, M.D., and JOHN J. SAVARESE, M.D.
MONITORING OF NEUROMUSCULAR FUNCTION
ANESTHESIOLOGY, V. 45, No. 2, AUG. 1976; PAG. 216-247
- 7.- GAMSTORP I, VINNARS E.: STUDIES IN NEUROMUSCULAR TRANSMISSION.
INFLUENCE ON NEUROMUSCULAR TRANSMISSION OF ALKALOSIS AND ACI-
DOSIS.
ACTA PHYSIOL SCAND 53: 142-148, 1961.
- 8.- ALI H.H., SAVARESE J.J., LEBOWITZ P.W., RAMSEY F.M.: TWITCH, TE-
TANUS AND TRAIN-OF-FOUR AS INDICES OF RECOVERY FROM NONDEPOLA-
RIZING NEUROMUSCULAR BLOCKADE.
ANESTHESIOLOGY, 54: 294-297, 1981.
- 9.- CHING M.L.: TRAIN-OF-FOUR, QUANTITATION OF COMPETITIVE NEUROMUS-
CULAR BLOCK.
ANESTH AND ANALG.: 54: 649-653, 1975
- 10.-SAVARESE JOHN J. M.D.: NEW MUSCLE RELAXANTS.
AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS, ANNUAL MEETING
PAG. 304(1 a 7) 1983.
- 11.-FAHEY M.R., MORRIS R.B., MILLER R.D., SOHN Y.J.: CAN NORCURON --
BE USED FOR INTUBATION.
ANESTHESIOLOGY S 273 1980.
- 12.-W. L. M. BAIRD AND D. HERD: A NEW NEUROMUSCULAR BLOCKING DRUG --
ORG NC45.
BRIT. JOURNAL OF ANAESTHESIA.
PAG 61-62 1980
- 13.-DURANT N.N., HOUWERTJES M.C.: COMPARISON OF THE NEUROMUSCULAR
BLOCKING PROPERTIES OF ORG NC 45 AND PANCURONIUM IN RAT, CAT ---:
AND RHESUS MONKEY. Br. J. ANAESTH 723-729, 62. 1980

- 14.- MORRIS R., FAHEY M., MILLER E.D., CRONELLY R., NGUYEN T.L.: THE PHARMACOKINETICS OF NORCURON IN PATIENTS WITH NORMAL AND IMPAIRED RENAL FUNCTION.
ANESTHESIOLOGY, S 267-1980
- 15.- FISHER D.M., MILLER R.D.: CLINICAL PHARMACOLOGY OF VECURONIUM(ORG NC45) IN ANAESTHETIZED INFANTS AND CHILDREN.
ANESTHESIOLOGY 57: A258, 1982.
- 16.- COLLINS V.J.: PRINCIPLES OF ANESTHESIOLOGY
SECOND EDITION
1976
- 17.- MELMAN E.S., SOTELO M.C.: MEDICACION PREANESTESICA EN NIÑOS; ESTUDIO DOBLE CIEGO.
REV. MEX. ANEST. II 4:65 1981.
- 18.- MARK R. FAHEY, ROBERT B. MORRIS, RONALD D. MILLER.: CLINICAL --- PHARMACOLOGY OF ORG NC 45(NORCURON) .
ANESTHESIOLOGY 55: 6-11, 1981
- 19.- MELMAN E.S., SOL Y.R., MACHICAO R.A.: BR. DE PANCURONIO EN NIÑOS ANALISIS DE 500 CASOS.
REV. MEX. ANEST. Y TERAP. INT. 24, 3, 256-261, 1975.
- 20.- DENNIS M. FISHER, AND RONALD D. MILLER: NEUROMUSCULAR EFFECTS OF VECURONIUM(ORG NC45) IN INFANTS AND CHILDREN DURING N₂O, HALOTHANE ANESTHESIA.
ANESTHESIOLOGY 58:519-523, 1983.
- 21.- BOOY L.H., EDWARDS D.J., SOHN R.P., MILLER R.D.: COMPARATIVE CARDIOVASCULAR AND NEUROMUSCULAR EFFECTS OF ORG NC45, TUBOCURARINE, PANCURONIUM AND METOCURINE.
ANESTHESIOLOGY S 280 V 51 No 3 1979.