

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"

EFFECTO DE LA EFEDRINA SOBRE EL TIEMPO DE
ACCION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR
PRODUCIDO MEDIANTE EL USO DEL ED95
ROCURONIO/MIVACURIO

TRABAJO DE INVESTIGACION
Q U E P R E S E N T A
DRA. CLAUDIA CALDERON HERNANDEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA EN
LA ESPECIALIDAD DE
A N E S T E S I O L O G I A



ISSSTE

NOVIEMBRE DE 1999

2004



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

I S S S T E

HOSPITAL REGIONAL "LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS"



EFFECTO DE LA EFEDRINA SOBRE EL TIEMPO DE ACCION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PRODUCIDO MEDIANTE EL USO DEL ED95 ROCURONIO / MIVACURIO

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTA

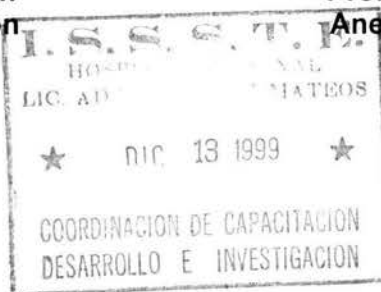
DRA. CLAUDIA CALDERON HERNANDEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD

DE ANESTESIOLOGIA

DR. OSCAR TREJO SOLORZANO
Coordinador de capacitación
Y desarrollo de investigación

DR. EDUARDO ROJAS PEREZ
Profesor titular del curso de
Anestesiología



“EFECTO DE LA EFEDRINA SOBRE EL TIEMPO DE ACCION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PRODUCIDO MEDIANTE EL USO DEL ED95 ROCURONIO/MIVACURIO”

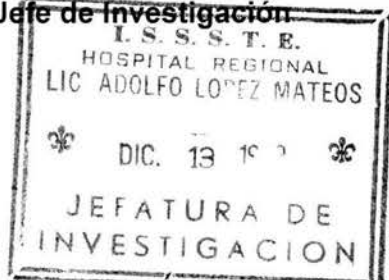
DRA. CLAUDIA CALDERON HERNANDEZ




DR. JOSE GPE. SEVILLA FLORES
Vocal de Investigación


DR. SERGIO TENOPALA VILLEGAS
Asesor de Tesis


M. EN C. HILDA RODRIGUEZ ORTIZ
Jefe de Investigación




DR. JULIO CESAR DIAZ BECERRA
Jefe de Capacitación y Desarrollo De Investigación

“EFECTO DE LA EFEDRINA SOBRE EL TIEMPO DE ACCION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PRODUCIDO MEDIANTE EL USO DEL ED95 ROCURONIO/MIVACURIO”

CONTENIDO

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCION	5
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	12
GRAFICOS Y TABLAS	12
DISCUSION	13
CONCLUSIONES	17
BIBLIOGRAFIA	18

EFEECTO DE LA EFEDRINA SOBRE EL TIEMPO DE ACCION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PRODUCIDO MEDIANTE EL USO DEL ED95 ROCURONIO/MIVACURIO

RESUMEN:

Introducción: En el tiempo que ocurre hasta la intubación traqueal, el paciente corre el riesgo de hipoxia y aspiración pulmonar. La duración de este periodo es usualmente determinado por el establecimiento del bloqueo neuromuscular, así se elige usualmente un relajante muscular de acción corta. El rocuronio es un nuevo agente bloqueador neuromuscular no despolarizante de acción corta pero con duración intermedia. El mivacurio, por otro lado es un nuevo relajante neuromuscular no despolarizante de acción intermedia y de corta duración. La interacción de la combinación del rocuronio y mivacurio es el resultado de una acción sinérgica en la unión neuromuscular. El tiempo de acción es en parte determinado por la velocidad en que la droga alcanza la unión neuromuscular, un factor que parece ser proporcional al gasto cardiaco y flujo sanguíneo muscular. La efedrina puede incrementar estas variables.

El propósito de este estudio es evaluar los efectos de una dosis única de efedrina, administrada en el momento de la inducción, sobre el tiempo de acción del bloqueo neuromuscular, producido por la combinación del rocuronio y mivacurio, así como la evolución de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca durante la secuencia.

Métodos: Se estudiaron 20 pacientes adultos con estado físico ASA I/II sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general. Los efectos neuromusculares de las drogas fueron evaluados, registrando la respuesta del aductor del pulgar a la estimulación supramáxima del nervio cubital. Sin medicación pre anestésica, se monitorizan de forma estandarizada. La anestesia fue inducida con fentanyl $2\mu\text{g}/\text{kg}$, seguido 4 minutos después con tiopental $5\text{mg}/\text{kg}$. Los pacientes fueron asignados al azar a recibir en 5 segundos efedrina $70\mu\text{g}/\text{kg}$ diluido en 5 ml de solución salina (grupo II, $n=10$) o 5 ml de solución salina (grupo I, $n=10$) 30 segundos antes del tiopental. Inmediatamente después que se confirma ventilación adecuada, se administra rocuronio $300\mu\text{g}/\text{kg}$ y mivacurio $80\mu\text{g}/\text{kg}$ en 5 segundos.

Resultados: No hubo diferencias demográficas entre los dos grupos. Las condiciones de intubación fueron calificadas de buenas a excelentes en todos los pacientes, sin diferencias significativas. El tiempo de acción fue más corto en los pacientes del grupo II, estadísticamente significativo. La administración de efedrina no se asoció a cambios significativos en la frecuencia cardiaca o tensión arterial media. Ningún paciente presentó arritmias durante el periodo de estudio.

Conclusiones: La efedrina reduce el tiempo de acción del rocuronio/mivacurio sin efectos adversos significativos; Combinación que debe ser valorada cuando esta contraindicado la administración de succinilcolina y es decisivo reducir el tiempo de intubación.

Palabras Clave: Rocuronio, Mivacurio y Efedrina

ABSTRACT:

Background: The time from loss of consciousness to tracheal intubation is a period during which the patient is at risk of hypoxia and pulmonary aspiration. The length of this period is usually determined by the establishment of neuromuscular blockade, so it is usually desirable to use a muscle relaxant with a short onset time. Rocuronium is a new nondepolarizing neuromuscular blocking agent with a rapid onset but with intermediate duration of action. Mivacurium, on the other hand is a new short acting nondepolarizing neuromuscular relaxant, but of slower onset of action. The interaction of rocuronium and mivacurium combination is the result of synergistic action at the neuromuscular junction. The onset time is partly determined by the speed with which these drugs reach the neuromuscular junction, a factor that appears to be proportional to cardiac output and muscle blood flow. Since ephedrine can increase these variables.

Methods: I studied 20 adult patients with ASA I/II Physical status, for elective surgery under general anesthesia. The neuromuscular effects of these drugs were quantified taking the answer from the adductor pollicis muscle to the twitch of cubital nerve. Without premedication, usual monitoring was used. Anesthesia was induced with fentanyl 2 μ g/kg followed 4 minutes later by thiopental 5mg/kg. Patients were randomly assigned to receive in 5 seconds either 5ml of saline (group I, n=10) or ephedrine 70 μ g/kg diluted up to 5ml with saline (group II, n=10) 30 seconds before thiopental. After loss of the eyelid reflex and confirmation that ventilation via a facemask was possible, rocuronium 300 μ g/kg and mivacurium 80 μ g/kg in 5 seconds

Results: no differences in demographic data were found between both groups. The intubation conditions were evaluated from good to excellent in all patients without relevant differences. To the group II the onset time was significantly shorter. The ephedrine administration was not associated to significant changes on the heart rate and mean blood pressure. No patient presented arrhythmias during the study period.

Conclusions: The ephedrine reduced the onset time of the combination of rocuronium and mivacurium, without significant adverse effects; this combination can be valuable when succinylcholine is contraindicated and the shortest possible time from loss of consciousness to tracheal intubation is desirable.

Key words: Rocuronium, Mivacurium and Ephedrine

INTRODUCCION:

En 1942, Griffith y Johnson sugirieron que la d – tubocuranina era una droga segura para su utilización durante la cirugía con el fin de proporcionar una relajación musculoesquelética adecuada (1). La primera sustancia sintética, la succinilcolina, introducida por Thesleff y Foldes et al en 1952, revolucionó la práctica al proporcionar un bloqueo intenso de duración breve y, por tanto, facilitando en gran medida la maniobra de la intubación endotraqueal (2, 3). Los fármacos no despolarizantes sintéticos y semisintéticos, galamina, dimetiltubocuranina y alcuronio se introdujeron en la década posterior como alternativas a la d – tubocuranina, con sus propios efectos secundarios. En consecuencia, no se consideraron mejoras espectaculares ni alternativas a la d – tubocuranina.

Fue en 1967 cuando Bair y Reid publicaron por primera vez la administración clínica de un aminoesteroide sintético, el pancuronio (4). Aunque con una duración similar a la d – tubocuranina, este fármaco proporcionaba un mejor perfil de efectos secundarios cardiovasculares y autónomos (ausencia del bloqueo ganglionar y propiedades liberadoras de histamina), además de poseer un efecto vagolítico entre leve y moderado. La pérdida resultante de la acción hipotensora y la leve estimulación de la frecuencia cardíaca y de la tensión arterial fueron consideradas como mejoras significativas sobre la d – tubocuranina. La estructura del pancuronio también permitía un grado pequeño de metabolismo hepático a través de la desacetilación de los grupos acetoxi. Este grado menor de destrucción en el organismo se consideró un avance con respecto a la d – tubocuranina (que no se metaboliza), puesto que era el primer no despolarizante utilizado en la práctica clínica que fue diseñado intencionalmente para seguir una ruta metabólica teórica.

La introducción casi simultánea a comienzo de los años ochenta de dos relajantes musculares de duración intermedia (atracurio y vecuronio) revolucionaron en mayor medida la práctica clínica al proporcionar relajación con una dependencia escasa del riñón para su eliminación, su comienzo de acción más rápido, una recuperación cuantificable y más rápida y un antagonismo más rápido y más completo del bloqueo residual que en el caso de fármacos con una duración de acción más prolongada (5 – 8).

La práctica ausencia de efecto cardiovascular del vecuronio en un rango de dosis muy amplio establecía un hito para otros relajantes, mientras que la degradación del atracurio mediante el mecanismo químico de la eliminación de Hofmann resultaba muy ventajosa sobre cualquier influencia importante de procesos biológicos como la edad avanzada, insuficiencia de órganos o anomalías bioquímicas sobre este tipo de bloqueo (9, 10).

A principios de 1990 se introdujeron en Estados Unidos dos relajantes musculares de acción prolongada libres de efectos secundarios: pipecuronio y doxacurio (11, 12).

En la búsqueda del agente bloqueador neuromuscular ideal, dos nuevas drogas se han introducido a la práctica clínica: Bromuro de Rocuronio y Cloruro de Mivacurio (13, 14). El mivacurio facilita el mantenimiento de la relajación mediante la perfusión continua, con una recuperación espontánea rápida, lo que hace que la necesidad de antagonizar el bloqueo residual sea un problema mucho menor que en el caso de otros relajantes. El rocuronio puede ser el primer no despolarizante sustituto aceptable de la succinilcolina para facilitar una intubación rápida de la tráquea.

El mivacurio es un bloqueador neuromuscular no despolarizante de acción corta que se hidroliza por la acción de la colinesterasa plasmática (14). La reacción cardiovascular al mivacurio es mínima con dosis de dos o tres veces la ED95, mientras que la administración de tres veces la ED95 en 10 a 15 segundos libera la suficiente

histamina para producir un descenso transitorio de la tensión arterial media de cerca del 15 % (15). El rocuronio es un relajante neuromuscular aminosteroide de acción corta pero de duración intermedia (13); después del suministro de hasta cuatro veces la ED95 no se observaron cambios hemodinámicos (tensión arterial, frecuencia cardiaca o ECG) en seres humanos ni existieron aumentos de las concentraciones plasmáticas de histamina (16). Estas diferencias en las características farmacodinámicas proporcionan ventajas sinérgicas combinando las dos drogas en la práctica clínica (21).

Se ha demostrado el efecto aditivo de la administración concomitante de algunas mezclas de relajantes musculares no despolarizantes: d – tubocuranina y galamina; pancuronio y galamina o pipecuronio y vecuronio (17, 18). Otras combinaciones demuestran el efecto de sinergismo: pancuronio y metocurina; galamina y metocurina o d – tubocuranina y pancuronio (18, 19). Aunque Waud y Waud sugieren que la potenciación puede ser enteramente de origen posináptico, otros atribuyen que el sinergismo es por efectos a nivel presináptico y de la placa neuromuscular (19, 20).

En el tiempo que ocurre hasta la intubación traqueal, el paciente corre el riesgo de hipoxia y aspiración pulmonar. La duración de este periodo es usualmente determinada por el establecimiento del bloqueo neuromuscular, así, se elige usualmente un relajante muscular de acción corta. La acción es en parte determinada por la velocidad en que la droga alcanza la unión neuromuscular, un factor que parece ser proporcional al gasto cardiaco y flujo sanguíneo (22); la efedrina incrementa estas variables (23, 24).

Los relajantes musculares deben ser valorados como complementos y no como sustitutos de la anestesia. Administrándolos sólo a un paciente anestesiado y vigilando la función neuromuscular, pueden evitarse dosis elevadas de relajantes musculares; esto disminuiría la incidencia de parálisis prolongadas o reversiones inadecuadas o ambos.

Los avances recientes de la monitorización que están modificando nuestra actitud en la práctica clínica son: 1) la introducción de una respuesta evocada nueva, la estimulación con doble salva; 2) la observación de una evolución significativamente más rápida del bloqueo de la musculatura de la vía aérea en comparación con la del dedo pulgar, y 3) las determinaciones que hacen hincapié en el tiempo más prolongado requerido para antagonizar el bloqueo residual debido a los relajantes de acción prolongada y la mayor dificultad para realizarlo (25 – 29).

La estimulación de un nervio periférico (normalmente el nervio cubital a la altura de la muñeca o del codo) y la observación visual de la contracción de los dedos (músculo aductor del dedo pulgar y flexor de los dedos) es el método más recomendado para monitorizar de forma clínica la función neuromuscular. Este estímulo no debe restringirse al brazo. También se puede utilizar la estimulación de los nervios faciales o motores de la extremidad inferior, como el nervio peroneo, y observar la amplitud de la contracción muscular resultante.

Este tipo de monitorización puede utilizarse para determinar tanto la magnitud como el tipo de bloqueo neuromuscular. Sin embargo, las conclusiones cuantitativas deben ser cuidadosas. Dado el amplio margen de seguridad de la función neuromuscular, una reducción de la respuesta contráctil ante el estímulo de un nervio periférico no es proporcional cuantitativamente a la acción de los relajantes sobre el receptor. Algunos autores demostraron que la respuesta de contracción del músculo tibial anterior del gato como respuesta a un único estímulo superior al máximo no se reduce a menos que se encuentren ocupados más del 70 % de los receptores por un relajante no despolarizante. La contracción se elimina por completo cuando están ocupados el 90 % de los receptores. A pesar de esta limitación, la respuesta a la estimulación nerviosa periférica puede ser extremadamente útil desde el punto de vista clínico. Con frecuencia, los clínicos se

refieren a la reducción parcial de la altura de la respuesta contráctil de una forma que sugiere que la fibra muscular puede contraerse gradualmente. Esto, sencillamente, no es cierto. La contracción muscular es un fenómeno de todo o nada. Cada fibra o se contrae al máximo o no se contrae en absoluto. Por tanto, cuando se reduce la altura de la respuesta contráctil (aducción del pulgar), algunas fibras se están contrayendo normalmente, mientras otras se encuentran todavía completamente bloqueadas. Cuanto más fuerte es la respuesta, existen menos fibras en estado de bloqueo. La desaparición gradual de la contracción muscular como respuesta a los estímulos tetánicos sugiere que algunas fibras son más susceptibles de bloquearse por los relajantes y necesitan una liberación mayor de acetilcolina para desencadenar su respuesta (30).

La efedrina es un agente simpaticomimético no catecolamínico; estimula a los receptores α y β por actividad directa o indirecta. Es un presor con predominio de actividad indirecta y ejerce sus efectos al liberar noradrenalina (31). La efedrina es un simpaticomimético débil de acción indirecta que produce mayor vasoconstricción y menor constricción arteriolar (32 - 34). Causa una redistribución central de sangre, mejora el retorno venoso (precarga), aumenta el gasto cardíaco y restituye la perfusión. La débil acción β recupera la frecuencia cardíaca y simultáneamente mejora el retorno venoso. Se observa una elevación de la tensión arterial más como resultado de estos sucesos y no como causa. Existe constricción arteriolar α_1 leve, pero el efecto neto de la mejoría del retorno venoso y de la frecuencia cardíaca es el incremento del gasto cardíaco (35, 36).

El propósito de este estudio es evaluar los efectos de una dosis única de efedrina, administrada en el momento de la inducción, sobre el tiempo de acción del bloqueo neuromuscular producido por la combinación del rocuronio y mivacurio, así como la evolución de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca durante la secuencia.

METODOS:

Veinte pacientes adultos con estado físico ASA I / II, de ambos sexos, sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general, fueron asignados aleatoriamente de acuerdo al protocolo aprobado por el comité de ética; en todos los casos se contó con el consentimiento por escrito por parte del paciente. Los pacientes en quienes se anticipó dificultad para el manejo de la vía aérea (Mallampati > 2), o que presentaban evidencia de enfermedad neuromuscular, enfermedad metabólica, alteraciones de la función renal o hepática, antecedente de reacción adversa a cualquiera de las drogas de estudio o que estuvieran recibiendo medicamentos con efecto conocido sobre la transmisión neuromuscular, fueron excluidos del estudio.

Ninguno de los pacientes recibió premedicación antes de su ingreso a la sala de operaciones. Al llegar a la sala, los pacientes fueron monitorizados en forma estandarizada: electrocardiograma, presión arterial no invasiva y oximetría de pulso. La anestesia fue inducida a través de una línea intravenosa con solución Hartmann, con fentanyl 2 $\mu\text{g}/\text{kg}$, seguido 4 minutos después por tiopental 5 mg/kg en 15 segundos. Se administra efedrina 70 $\mu\text{g}/\text{kg}$ diluido en 5 ml de solución salina o únicamente solución salina 5 ml, 30 segundos antes del tiopental. Inmediatamente después que se confirma ventilación adecuada con mascarilla, se administra rocuronio 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y mivacurio 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en 5 segundos. Al establecerse el máximo bloqueo neuromuscular, se realizó laringoscopia y las condiciones de intubación fueron evaluadas utilizando los siguientes criterios: excelente (4: mandíbula relajada, cuerdas vocales abiertas e inmóviles, ausencia de movimiento diafragmático); buena (3: mandíbula relajada, cuerdas vocales abiertas e inmóviles, ligero movimiento diafragmático); pobre (2: mandíbula relajada, cuerdas

vocales con movimiento, movimiento diafragmático intenso), e inadecuada (1: mandíbula no relajada y cuerdas vocales cerradas) (37). Sólo oxígeno se administró entre la administración de fentanyl y la intubación traqueal, y se continuó con isoflorano a vol. de 1 – 2 % en oxígeno.

El bloqueo neuromuscular se monitorizó dos minutos después de la administración de fentanyl en el brazo contralateral de la línea intravenosa, estimulando el nervio cubital realizando mediciones de pérdida de twitch, utilizando un neuroestimulador periférico con intervalo de 10 seg. (Modelo 100 A Mercury Medical Clearwater, Florida), describiendo como tiempo de inicio, el tiempo desde el final de la inyección de la mezcla de relajantes hasta la máxima depresión de la respuesta electromiográfica.

Se tomaron mediciones basales de tensión arterial y frecuencia cardiaca previo a la administración de las drogas, e inmediatamente después de la administración de cada una de las drogas utilizadas en la secuencia, así como 1, 3 y 5 minutos después de la intubación traqueal. Vigilancia del cardioscopio por la presencia de arritmias.

Los datos se resumen como el promedio y desviación estándar. Las comparaciones de las variables continuas se realizaron utilizando la prueba t de Student para muestras independientes y la prueba de u de Mann-Whitney para condiciones de intubación. Un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

RESULTADOS:

Las características demográficas de los dos grupos se presentan en la Tabla I. Los dos grupos de tratamiento fueron comparables en cuanto a edad, peso, sexo y estado físico de acuerdo a la clasificación de la A.S.A. La dosis total de tiopental, fentanyl, rocuronio y mivacurio no fue diferente en forma significativa entre los dos grupos.

Las condiciones de intubación después de la administración de rocuronio/mivacurio y efedrina fueron calificadas como buenas a excelentes en todos los pacientes (8 excelentes, 2 buenas) y en quienes recibieron rocuronio/mivacurio y solución salina, las condiciones de intubación también fueron calificadas de buenas a excelentes (7 excelentes, 3 buenas). La diferencia entre las distribuciones no fue significativa.

El tiempo de acción en los pacientes del Grupo I que recibieron la combinación rocuronio/mivacurio y solución salina fue en promedio 85 seg. (D.E.: 9.428); en comparación con los pacientes del Grupo II que recibieron la combinación rocuronio/mivacurio y efedrina, en promedio 53 seg. (D.E.: 13.375); ($p = 0.0001$), estadísticamente significativo. (Gráfica III).

La administración de efedrina no se asoció a cambios significativos en la frecuencia cardiaca o la presión arterial media (Gráficas I y II). En ninguno de los pacientes se observaron datos que sugieran liberación de histamina ni presentaron arritmias durante el periodo de estudio.

Tabla I. Datos generales

	Grupo I (<i>n</i> =10)	Grupo II (<i>n</i> =10)
Edad (años)	36.3 +/- 11.9	32.8 +/- 7.5
Peso (kg)	69.2 +/- 13.8	66.9 +/- 13.6
Género (F/M)	5/5	6/4
ASA (I/II)	10/0	7/3

Los valores son los promedios +/- la DS.

Gráfico 1: Frecuencia Cardiaca

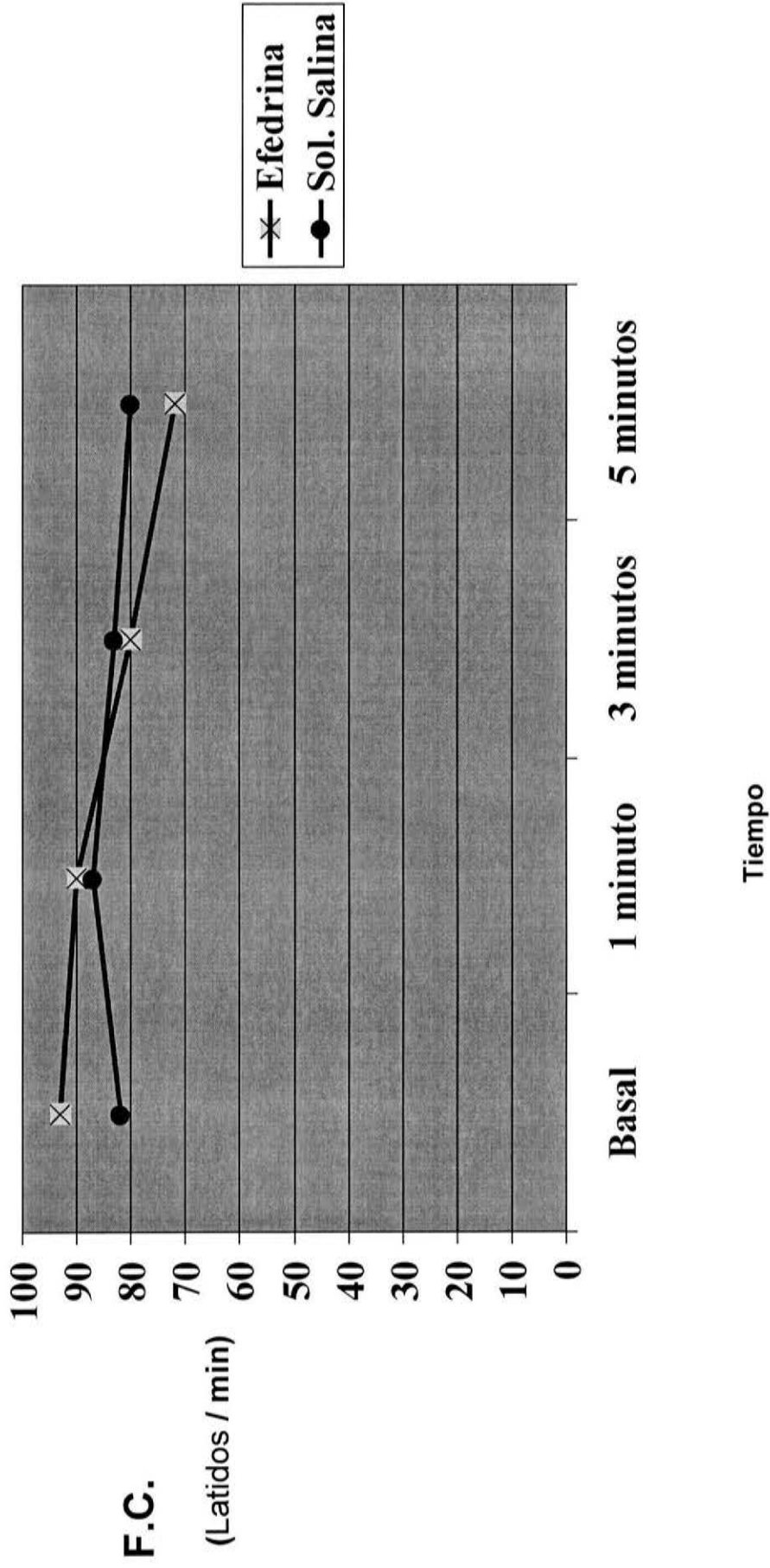
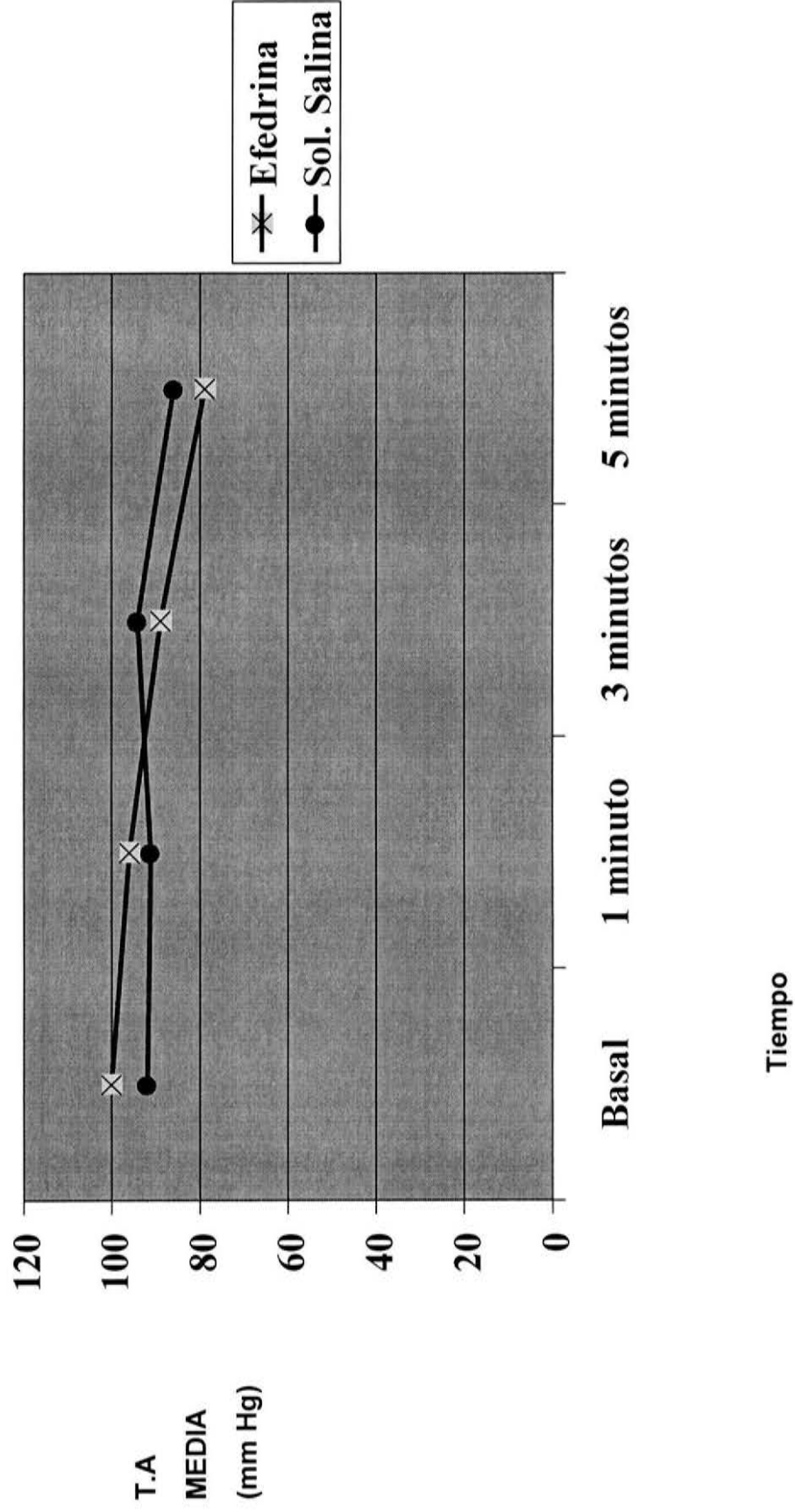
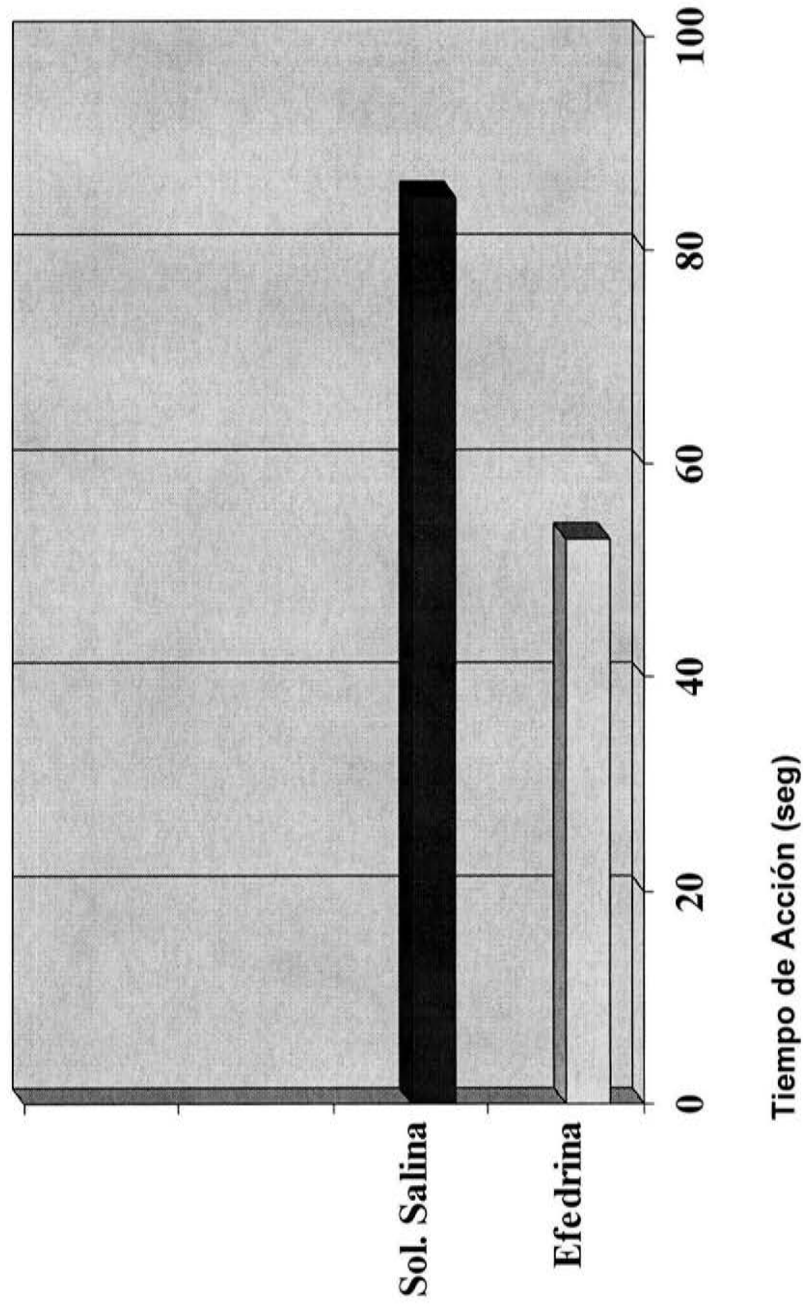


Gráfico 2: Tensión Arterial Media



Gráfica 3: Efecto de la efedrina sobre el tiempo de acción del ED95 rocuronio/mivacurio



DISCUSION:

Los resultados de este estudio muestran que una pequeña dosis de efedrina administrada en el momento de la inducción, reduce el tiempo de acción de la combinación rocuronio/mivacurio sin significativos efectos adversos en este grupo de pacientes.

La rapidez y confiabilidad del bloqueo neuromuscular producido por la succinilcolina son comparadas con la de otros relajantes musculares, pero sus efectos colaterales limitan su uso en los pacientes (38). Esto ha aumentado el interés para el desarrollo de nuevos relajantes no despolarizantes y nuevas técnicas de administración tales como el uso de una dosis inicial, previo a la administración de dosis de intubación, incremento de la dosis y la combinación de drogas (21, 37, 39 – 46). Así como estas alternativas pueden reducir el tiempo de acción del bloqueo neuromuscular, algunas pueden producir efectos adversos tales como dificultad respiratoria, disminución de los reflejos protectores de la vía aérea y aún aspiración pulmonar durante la inducción anestésica o incremento en la duración del bloqueo neuromuscular (37, 43, 44, 47, 48).

La proporción de la acción del bloqueo neuromuscular en cualquier individuo depende sólo de la concentración farmacológicamente efectiva concentrada en la biofase, en este caso, en la hendidura de la unión neuromuscular. Esta proporción es influenciada por algunos factores tales como la potencia de la droga, la dosis administrada, el estado cardiovascular incluyendo gasto cardiaco y flujo sanguíneo muscular (22, 49 – 51).

La influencia de factores cardiovasculares sobre el tiempo de acción del relajante neuromuscular no está completamente definida. No se encontraron estudios que demuestren la influencia del gasto cardiaco sobre el tiempo de acción del relajante muscular en los diferentes grupos de edad (22). Sin embargo, hay una relación lineal

entre la circulación y el tiempo de acción de la succinilcolina fundamentada en humanos (49). La inducción con etomidato, cuando se compara con propofol y tiopental en humanos, se asocia con una disminución en el tiempo de acción del vecuronio, y provoca menor depresión hemodinámica que con las otras drogas inductoras (52). En este contexto, un incremento del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo muscular en el momento de la administración del relajante muscular podría inducir la reducción del tiempo de acción.

La efedrina puede producir un incremento en estas dos variables y en una dosis de 70, 140, 210 y 260 $\mu\text{g}/\text{kg}$, han sido efectivas en la prevención de la hipotensión después de una inducción de dosis de propofol (23,24, 53,54). A pesar de que el gasto cardiaco y las resistencias vasculares sistémicas no fueron medidos en estos estudios, es posible que un incremento del gasto cardiaco es en parte responsable de este efecto.

Decidimos usar la dosis más baja (70 $\mu\text{g}/\text{kg}$) para minimizar la posibilidad de efectos adversos.

Naguib M, et al. demostraron que las combinaciones de rocuronio y mivacurio ejercieron un mayor efecto que las obtenidas con dosis equipotentes de cualquier agente administrado solo.

Varios investigadores han mostrado que el incremento de la dosis de la droga bloqueadora neuromuscular no despolarizante es asociado con la reducción del tiempo de acción (46,47). Mogorian et al. notaron que dosis dobles del rocuronio de 600 a 1,200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fueron asociadas no sólo con un 38 % de reducción del tiempo de acción ($p < 0.05$) (89 vs 55 seg.), pero también con un 49 % de prolongación en la duración de acción (37 vs 73 min.). Sin embargo, en situaciones donde se requiere una intubación rápida, pero hay contraindicación para la administración de succinilcolina, el anestesiólogo puede

escoger entre una gran dosis de un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante simple (con o sin una dosis previa) o una combinación de pequeñas dosis de rocuronio y mivacurio, la cual reduce el tiempo de acción del relajante muscular sin prolongar la duración de la acción (promedio 60 seg.) (46 – 48).

Se ha demostrado que la interacción de la combinación de rocuronio y mivacurio es el resultado de una acción sinérgica en la unión neuromuscular.

Encontramos que la efedrina reduce el tiempo de acción de la combinación de relajantes aproximadamente 30 segundos, un hecho que parece ser clínicamente relevante. Se esperaban encontrar diferencias significativas en las variables hemodinámicas después de la administración de efedrina, las cuales sugieren una diferencia en el gasto cardíaco (por ejemplo, elevación de la frecuencia cardíaca o en la presión sanguínea en el grupo que recibió efedrina), pero este no fue el caso. Aunque la presión sistólica medida después de la administración del tiopental disminuyó un 10 %, comparado con las medidas tomadas previas a la administración del tiopental y no hubo cambios significativos con el grupo que recibió efedrina. Interesantemente, esto coincide con el periodo cuando la influencia de factores cardiovasculares sobre el tiempo de acción del bloqueo neuromuscular es esperado como el más importante. Como no se tomaron medidas del gasto cardíaco ni flujo sanguíneo muscular, se puede especular un incremento en estas variables por la efedrina y por este mecanismo, observar una reducción en el tiempo de acción; pero no sobre un efecto directo de la efedrina sobre el sitio de unión neuromuscular. Sin embargo, no encontramos efectos adversos después de la administración de efedrina – tales como taquicardia, hipertensión y arritmias- considerando que no se encontraron en ninguno de los pacientes sometidos al estudio, sobrepasando el límite del intervalo de confiabilidad del 95 % (55). Esta incidencia puede

variar en pacientes con enfermedad cardiovascular o con diferente técnica de inducción (53).

Finalmente, se observó un efecto adicional de la efedrina. Esta es la reducción en el tiempo de acción del rocuronio / mivacurio, un hecho que se pone a consideración como una de las desventajas de estas drogas (y de otros relajantes neuromusculares no despolarizantes) cuando se comparan con la succinilcolina.

CONCLUSIONES:

1. La efedrina reduce el tiempo de acción del rocuronio / mivacurio sin efectos adversos significativos.
2. Esta combinación puede ser valorada cuando está contraindicada la administración de succinilcolina y es decisivo reducir el tiempo de intubación.

REFERENCIAS:

1. Griffith HR, Johnson GE: The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 3: 418, 1942.
2. Thesleff S: Farmakologiska och kliniska forsok med L.T.I. *Nord Med* 46: 1045, 1951.
3. Foldes FF, McNall PG, Borrego – Hinojosa JM: Succinyl – choline, a new approach to muscular relaxation in anaesthesiology. *N Eng J Med* 247: 596; 1952.
4. Baird WLM, Reid AM: Neuromuscular blocking properties of a new steroidal compound, pancuronium bromide: a pilot study in man. *Br J Anaesth* 39: 775, 1967.
5. Stenlake JB, Waigh RD, Dewar FG et al: Biodegradable neuromuscular blocking agents. Part 4. Atracurium besylate end related polyalkylene di – esters. *Eur J Med Chem* 16: 515, 1981.
6. Stenlake JB: Atracurium: a contribution to anaesthetic practice. *Pharm J* 229: 116, 1982.
7. Savage DS, Sleight T, Carlyle I: The emergence of ORG N C45, from the pancuronium series. *Br J Anaesth* 52: 3s, 1980.
8. Durant NN, Savage DS, Nelson DN et al: The neuromuscular and autonomic blocking activities of pancuronium, ORG NC45, and other pancuronium analogues in the cat. *J Pharm Pharmacol* 31: 831, 1979.
9. Booij LHDJ, Edwards RP, Sohn YJ et al: Cardiovascular and neuromuscular effects of ORG NC45, pancuronium, metocurine and d – tubocurarine in dogs. *Anesth Analg* 59: 26, 1980.
10. Neill EAM, Chapple DJ: Metabolic studies in the cat with atracurium: a neuromuscular blocking agent designed for nonenzymatic inactivation at physiological pH. *Xenobiotica* 12: 203, 1982.
11. Karpati E, Birok: Pharmacological study of a new competitive neuromuscular blocking steroid, pipecuronium bromide. *Arzneimittelforschung* 30: 346, 1980.
12. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH et al: Clinical pharmacology of doxacurium chloride (BW A 938U): a new long – acting nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 69: 478, 1988.
13. Wierda JMKH, De Wit APM, Kuizenga K, Agoston S: Clinical observations on the neuromuscular blocking action of ORG 9426, a new steroidal nondepolarizing agent. *Br J Anaesth* 64: 521 – 523, 1990.

14. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, Embree PB, Scott RPF, Sunder N, Weakly JN, Wastila WB, El-Sayad HA: The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BWB109OU), a short – acting nondepolarizing ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 68: 723 – 732, 1988.
15. Stoops CM, Curtis CA, Kovach DA et al: Hemodynamic effects of mivacurium chloride administered to patients during oxygen – sufentanil anesthesia for coronary artery bypass grafting or valve replacement. *Anesth Analg* 68: 333, 1989.
16. Levy JH, Davis GK, Duggan J, Szalm F: Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (ORG 9426) when administered in increased doses under N₂O / O₂ sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 78: 318, 1994.
17. Waud BE, Waud DR: Quantitative examination of the interaction of competitive neuromuscular blocking agents on the indirectly elicited twitch. *Anesthesiology* 61: 420 – 427, 1984.
18. Naguib M, Abdulatif M: Isobolographic and dose – response analysis of the interaction between pipecuronium and vecuronium in surgical patients. *Br J Anaesth* 71: 556 – 560, 1993.
19. Lebowitz PW, Ramsey FM, Savarese JJ, Ali HH: Potentiation of neuromuscular blockade in man produced by combinations of pancuronium and metocurine or pancuronium and d – tubocurarine. *Anesth Analg* 59: 604 – 609, 1980.
20. Waud BE, Waud DR: Interaction among agents that block endplate depolarization competitively. *Anesthesiology* 63: 4 – 15, 1985.
21. Naguib MB: Neuromuscular effects of rocuronium bromide and mivacurium chloride administered alone and in combination. *Anesthesiology* 81: 388 – 395, 1994.
22. Donati F: Onset of action of relaxants. *Can J Anaesth* 35: 552 – 558, 1988.
23. Cohn JN. Comparative cardiovascular effects of tyramine, ephedrine, and norepinephrine in man. *Cir Res* 16: 174 – 182, 1965.
24. Wepierre J, Cohen Y, Valette G: Action vasculaire de l'ephédrine dans les territoires musculaires et mésentérique. *Arch Int Pharmacodyn* 185: 34 – 46, 1970.
25. Smith CE, Donati F, Bevan DR: Differential effects of pancuronium on masseter and adductor pollicis muscles in humans. *Anesthesiology* 71: 57, 1989.
26. Donati F, Plaud B, Meistelman C: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscle of the larynx and the adductor pollicis. *Anesthesiology* 74: 833, 1991.
27. Pansard JL, Chauvin M, Lebreault C et al: Effect of an intubating dose of succinylcholine and atracurium on the diaphragm and adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 67: 326, 1987.

28. Bartowski RR: Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine and edrophonium. *Anesth Analg* 66: 594, 1987.
29. Beemer GH, Bjorksten AR, Dawson PJ et al: Determinants of the reversal time of competitive neuromuscular block by anticholinesterases. *Br J Anesth* 66: 469, 1991.
30. Waud BE, Waud DR: The relation between tetanic fade and receptor occlusion in the presence of competitive neuromuscular block. *Anesthesiology* 35: 456, 1971.
31. Zaritsky AL, Chernow B: Catecholamines, sympathomimetics. In Ziegler MG, Lake CR (eds): *Frontiers of Clinical Neuroscience, Vol. 2 (Norepinephrine)*, p 481. Baltimore, Williams & Wilkins, 1984.
32. Ramanathan S, Grant G, Turndorf H: Cardiac preload changes with ephedrine therapy for hypotension in obstetrical patients. *Anesth Analg* 65: s 125, 1986.
33. Stanton – Hicks M, Hock A, Stuhmeier K, Arndt JO: Venoconstrictor agents mobilize blood from different sources and increase intrathoracic filling during epidural anesthesia in supine humans. *Anesthesiology* 66: 317, 1987.
34. Ramanathan S, Grant GJ: Vasopressor therapy for hypotension due to epidural anesthesia for cesarean section. *Acta Anaesthesiol Scand* 32: 1, 1988.
35. Zaimis E: Vasopressor drugs and catecholamines. *Anesthesiology* 29: 732, 1968.
36. Smith NT, Corbascio AN: The use and misuse of pressor agents. *Anesthesiology* 8: 58 – 62, 1970.
37. Mogorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid – sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 79: 913 – 918, 1993.
38. Lee C. Succinylcholine update. *Curr Opin Anaesthesiol* 6: 709 – 714, 1993.
39. Hunter JM. Rocuronium: The newest aminosteroid neuromuscular blocking drug. *Br J Anaesth* 76: 481 – 483; 1996.
40. Foldes FF. Rapid tracheal intubation with nondepolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. *Br J Anaesth* 56: 663; 1984.
41. Schwartz S, Ilias W, Lackner F, et al. Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. *Anesthesiology* 62: 388 – 391; 1985.
42. Mehta MP, Choy W, Gergis SD, et al. Facilitation of rapid sequence endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 62: 392 – 395; 1985.

43. Rorvik K, Husby P, Gramstad L, et al. Comparison of large dose of vecuronium with pancuronium for prolonged neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 61: 180 – 185; 1988.
44. Ginsberg B, Glass PS, Quill T, et al. Onset and duration of neuromuscular blockade following high – dose vecuronium administration. *Anesthesiology* 71: 201 – 205; 1989.
45. Naguib M. Different priming techniques, including mivacurium, accelerate the onset of rocuronium. *Can J Anaesth* 41: 902 – 907; 1994.
46. Stevens JB, Shepherd JM, Vories PA, et al. Rapid sequence induction of anesthesia with a combination of rocuronium and mivacurium. *Anesthesiology* 83: 912; 1995.
47. Musich J, Walts LF. Pulmonary aspiration after a priming dose of vecuronium. *Anesthesiology* 64: 517 – 519; 1986.
48. Jones RM. The priming principle: how does it work and should we be using it? *Br J Anaesth* 63: 1 – 3; 1989.
49. Harrison GA, Junius F. Effect of circulation time on the neuromuscular action of suxamethonium. *Anesth Intensive Care* 1: 33 – 40; 1972.
50. Goat VA, Yeung ML, Blakeney C, Feldman SA. The effect of blood flow upon the activity of gallamine triethiodide. *Br J Anaesth* 48: 69 – 73; 1976.
51. Kopman AF. Onset of action of neuromuscular blockade: contributing factors. *Curr Opin Anaesthesiol* 5: 561 – 567; 1992.
52. Gill RS, Scott RPF. Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 69: 444 – 446; 1992.
53. El – Beheiry H, Kim J, Milne B, Seegobin R. Prophylaxis against the systemic hypotension induced by propofol during rapid sequence intubation. *Can J Anaesth* 42: 875 – 878; 1995.
54. Gamlin F, Vucevic M, Winslow L, Berridge J. The haemodynamic effects of propofol in combination with ephedrine. *Anaesthesia* 51: 488 – 491; 1996.
55. Pollard BJ, Jones RM: Interactions between tubocurarine, pancuronium and alcuronium demonstrated in the rat phrenic nerve hemidiaphragm preparation. *Br J Anaesth* 55: 1127 – 1130; 1983.
56. Hanley JA, Lippman – Hand A. If nothing goes wrong, is everything all right? *JAMA* 249: 1743 – 1745; 1983.