



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE NEUROLOGIA Y NEUROCIROGIA
"MANUEL VELASCO SUAREZ"**

**EFECTO DE LA LIDOCAINA EN INFUSION
SOBRE LA RELAJACION MUSCULAR
CON PANCURONIO**

T E S I S

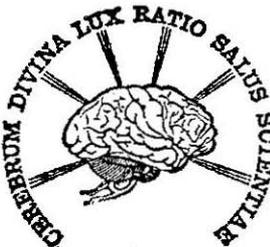
**PARA OBTENER EL TITULO DE:
ANESTESIOLOGO**

PRESENTA:

MARTHA LOURDES SOLIS SANCHEZ

TUTOR:

**DR. EDUARDO HERNANDEZ BERNAL
NEUROANESTESIOLOGO**



MEXICO, D. F.

1998



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.

HOJA DE FIRMAS



DR. EDUARDO HERNANDEZ BERNAL
ASESOR DE LA TESIS



DR. LUIS MARIO IGARTUA GARCIA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. TERESITA CORONA VAZQUEZ
JEFE DE ENSEÑANZA



DRA. MA. ARELÍ OSORIO SANTIAGO
CP. 2785949

CON TODO CARIÑO...

... A DIOS

... A MI PADRE Y MIS ABUELITOS, EN ESPECIAL
A MI ABUELITA IRENE.

... A MI MADRE, GRACIAS POR TODO SU APOYO, Y
SU AMOR.

... A MI FAMILIA, GRACIAS, POR EL AMOR QUE DIA
A DIA ME BRINDAN, EN ESPECIAL SILVIA E IRENE.

GRACIAS AL DR. EDUARDO HERNANDEZ, POR TODA SU PACIENCIA,
APOYO, Y SOBRETUDO, GRACIAS POR SU CALIDAD ACADEMICA Y
HUMANA.

INTRODUCCION.....	Pag. 6
HIPOTESIS.....	Pag. 17
OBJETIVO.....	Pag. 18
MATERIAL Y METODOS	Pag. 19
CRITERIOS DE INCLUSION	Pag. 21
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	Pag. 22
RESULTADOS.....	Pag. 23
DISCUSION.....	Pag. 27
CONCLUSIONES.....	Pag. 29
BIBLIOGRAFIA.....	Pag. 30

INTRODUCCION

Los agentes del bloqueo neuromuscular son auxiliares de gran utilidad para la anestesia general, pues ofrecen relajación muscular clínica durante la misma, cuando se efectúan procedimientos quirúrgicos. Además de brindar las condiciones necesarias para facilitar los aspectos técnicos de la operación y la anestesia (p.ej. intubación), permiten que las tareas se efectúen en condiciones adecuadas (p.ej. relajación abdominal) y con menores concentraciones de los agentes anestésicos potencialmente tóxicos (aumentando el % del agente inhalado para lograr la relajación), por lo que incrementan la seguridad para el paciente.

El empleo en la época moderna se ha ampliado a la Unidad de Cuidados Intensivos, en la cual la conservación de la parálisis muscular ha sido de utilidad para controlar diversos aspectos médicos y quirúrgicos de los cuidados críticos. Por tanto, el empleo clínico de los agentes de bloqueo muscular ha dado un giro completo desde su aplicación inicial en el decenio de 1930, para la asistencia de los pacientes con tétanos. (1,2)

CLASIFICACION DE LOS AGENTES DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Los agentes de bloqueo neuromuscular se han clasificado como despolarizantes y no despolarizantes, según su mecanismo de acción sobre los receptores colinérgicos nicotínicos a nivel de la unión neuromuscular.

Los agentes despolarizantes imitan la acción de la acetilcolina, neurotransmisor de la unión neuromuscular. Producen despolarización inicial de las terminaciones nerviosas presinápticas y la membrana muscular postsináptica, que persiste y va enseguida por un periodo de insensibilidad, que se manifiesta clínicamente como parálisis o debilidad musculares. (1,2,3,4.)

En contraste, los agentes no despolarizantes carecen de actividad agonista sobre los receptores a nivel de la unión neuromuscular. Más bien compiten con la acetilcolina por los sitios de fijación en receptores y, por tanto, impiden la despolarización fisiológica que se requiere para la contracción muscular. (5,6). El bloqueo neuromuscular no despolarizante implica un bloqueo competitivo de los receptores.

El neurotransmisor acetilcolina tiene un grupo amonio cuaternario cargado de manera positiva (N-C4 +) al que atraen y fijan los receptores colinérgicos de carga negativa a nivel de la unión neuromuscular. La fijación simultánea por dos moléculas de acetilcolina a nivel de subunidades alfa de la estructura de la proteína, da por resultado la apertura de poros que atraviesan toda la membrana muscular, y que permiten que fluyan por su interior iones a lo largo de gradientes de contracción, con lo que se despolariza la membrana y se contrae el músculo. (1,5)

Todos los relajantes musculares, sean de acción despolarizante o no despolarizante, cuentan con uno o más grupos de amonio cuaternario en su estructura.

Estos fármacos actúan en los mismos sitios de reconocimiento alfa de la proteína receptora, ya sea como agonistas análogos de la acetilcolina que producen despolarización antes de la parálisis, de manera competitiva, que impide al acceso al sitio de la acetilcolina. (3,2)

Los agentes despolarizantes son grandes moléculas voluminosas que carecen de la flexibilidad rotacional de los agentes no despolarizantes. Cada uno cuenta por lo menos con un grupo de amonio cuaternario, que se fija por acción electrostática de manera competitiva la acetilcolina a nivel del receptor nicotínico colinérgico. Desde el punto de vista estructural, los agentes no despolarizantes se clasifican en dos grupos principales, la serie curariforme, constituida por d-tubocurarina, metocurina, atracurio, doxacurio y mivacurio, y la serie esteroidea, constituida por pancuronio, vecuronio, pipercuronio y un grupo de relajantes de acción breve.

Además de su efecto deseado sobre la unión neuromuscular, los compuestos de amonio cuaternario tienen capacidad para activar o bloquear otros sitios receptores, y producir, por tanto, efectos indeseables. (7,8)

Entre ellos están los receptores muscarínicos del corazón (bradicardia si se estimulan y taquicardia si se bloquean), bloqueo de los ganglios vegetativos nicotínicos que produce hipotensión (bloqueo ganglionar), efectos simpaticomiméticos indirectos por medio de descarga endógena de aminas vasoactivas, entre ellas noradrenalina e histamina. (9,10). Las pruebas sugieren que, desempeñan una función en la especialidad por el sitio de acción el número de grupos de amonio cuaternario, lo mismo que la distancia entre ellos. La eliminación de uno de los grupos de amonio cuaternario en el pancuronio da por resultado vecuronio, con incremento leve de la potencia del bloqueo neuromuscular y disminución notable de la afinidad por el bloqueo vagal. La metilación de una amina terciaria en la d-tubocurarina da por resultado la estructura bis-cuaternaria de la metocurina, lo que culmina en una reducción notable de la tendencia a la descarga de histamina

CONSIDERACIONES FARMACOCINETICAS

La farmacocinética relaciona al destino dependiente del tiempo de un fármaco que se distribuye por los tejidos, se metaboliza y se elimina. Estos aspectos se evalúan mediante mediciones seriadas de las concentraciones plasmáticas en relación con el tiempo. Se asume que aunque no es una medición directa, la concentración plasmática guarda relación directa con el efecto a nivel del sitio de acción.

Como los relajantes son compuestos ionizados polares, son muy solubles en agua y relativamente insolubles en grasa. Por tanto, su capacidad para transponer las membranas celulares es limitada y tienen un volumen de distribución que se aproxima al del líquido extracelular. (12,1)

Las curvas de eliminación plasmáticas de los relajantes musculares se pueden describir desde un punto de vista matemático mediante un modelo farmacocinético de dos compartimentos, que tienen función biexponencial. Dos inclinaciones distintas de la curva representan una

disminución inicial rápida (fase alfa) de la concentración a causa de distribución del fármaco desde el compartimento central hacia los compartimentos periféricos, entre ellos el sitio de acción, y una disminución más gradual (fase beta) que representa la eliminación del fármaco desde el compartimento central, a causa de metabolismo o excreción. (1,3,4)

La DE95 de un relajante se calcula mediante elaboración de curvas de la dosis y respuesta entre límites clínicamente útiles, y medibles, de efecto de los fármacos. Aunque DE95 representa una reacción promedio, cada reacción individual puede ser menor o mayor y representar a individuos resistentes o sensibles a niveles relativos, respectivamente. La intubación al principio de la intervención quirúrgica se facilita con un bloqueo casi total, en todos los pacientes, de modo que es útil administrar 1.5 a 2.0 veces la DE95 para garantizar que los pacientes relativamente resistentes desarrollen por lo menos un bloqueo neuromuscular del 90%. Al incrementar la dosis se acorta, el tiempo de iniciación manifiesto en los pacientes que desarrollan bloqueo neuromuscular completo. Por tanto, aunque la iniciación hasta el efecto máximo con los relajantes no despolarizantes se produce por lo general en plazo de 5 a 6 minutos; las condiciones de intubación suelen disminuir a 2.0 ó 2.5 minutos, si se administran dos o más múltiplos de DE95 mediante inyección rápida de la dosis proyectada. Aunque permite el bloqueo deseado en un porcentaje elevado de pacientes y facilita la iniciación del bloqueo neuromuscular, el incremento de la dosis produce dos efectos: La duración del bloqueo neuromuscular se prolonga, y la concentración plasmática que se logra induce efectos hemodinámicos indeseables.

Este efecto puede dar por resultado un bloqueo demasiado profundo para poder antagonizarse al terminar el procedimiento quirúrgico. (1,2,3)

BLOQUEO NO DESPOLARIZANTE

La teoría clásica sostiene que el bloqueo neuromuscular no despolarizante se produce por bloqueo competitivo de los receptores postsinápticos a nivel de la placa motriz terminal de la unión neuromuscular. Al ocupar los sitios de reconocimiento de la acetilcolina localizados sobre las subunidades alfa del receptor colinérgico, los relajantes competitivos inhiben la apertura de los conductos de iones, y por tanto, impiden la despolarización por la acetilcolina y la contracción muscular subsecuente. (2,3) No se producen graduaciones de la debilidad muscular de manera secundaria a los grados relativos de despolarización, que es una función de números de conductos que se activan. Más bien, como el proceso de contractilidad es un fenómeno de todo o nada, los grados de debilidad se producen en relación con la disminución del número de unidades motoras que se despolarizan. Por tanto, la contracción potente entraña activación (despolarización hasta el umbral) de la mayor parte de las unidades motoras que comprenden un grupo muscular, en tanto que la contracción más débil se debe a que son menos las unidades motoras que logran despolarización suficiente para producir la propagación de un potencial de acción. Además de esta

explicación clásica, puede contribuir al bloqueo un segundo tipo denominado bloqueo de conducto. Se caracteriza por la entrada de moléculas del relajante no despolarizante, en los conductos abiertos y obstruyen el flujo de iones por su interior. Como la entrada en el conducto requiere primero que éste se abra, el bloqueo de esta clase se ha denominado dependiente del uso. Como el bloqueo de los conductos no es competitivo en el sentido clásico no lo antagonizan los agentes anticolinesterásicos, y puede constituir una explicación de la dificultad con el antagonismo del bloqueo neuromuscular residual, en ciertas situaciones clínicas. Ofrece una hipótesis atrayente del concepto de la "recurarización" clínica que se ha descrito durante el período postoperatorio, después del antagonismo del bloqueo neuromuscular residual, mientras los pacientes se encuentran empleando activamente los músculos. Existen receptores nicotínicos colinérgicos en posición presináptica sobre las terminaciones nerviosas motoras, lo mismo que en situaciones postsinápticas a nivel de la placa motriz terminal.(12)

Bowman postula que la acetilcolina liberada por la terminación nerviosa estimula los receptores presinápticos que actúan gracias a una ATPasa dependiente del calcio encargada de hacer pasar a la acetilcolina desde un sitio de almacenamiento hacia un estado en el que se puede liberar con facilidad. Esta movilización de la acetilcolina permite la "descarga" repetitiva de alta frecuencia a nivel de la terminación nerviosa, sin agotamiento rápido del transmisor. Se cree que el bloqueo de estos receptores es la causa principal de disipación de la reacción a la estimulación de alta frecuencia, que se observa con las estimulaciones de tren de cuatro y tetania. (12). El efecto neto del relajante no despolarizante es una combinación de bloqueo de los receptores presinápticos y postsinápticos, lo mismo que la posible contribución del bloqueo de conductos, de cuál predomine dependerán diversos factores, incluso afinidades relativas de los fármacos por los diversos receptores, concentraciones del fármaco a nivel de los sitios receptores, y estado funcional de estos últimos.

Se ha informado potencialización farmacológica entre diversas combinaciones apareadas de relajantes no despolarizantes (13). Esto sugiere diferentes mecanismos de acción de todos los fármacos que antes se consideraba que activaban a nivel de un solo sitio de receptor. Las combinaciones de fármacos con diferentes afinidades por los receptores presinápticos y postsinápticos podrían explicar este efecto más que aditivo.(14). Waud sugiere, que en vista de que hay dos subunidades alfa a nivel del receptor postsináptico, las afinidades farmacológicas distintas para ambos sitios receptores diferentes pueden ser otro concepto subyacente de la observación de sinergia farmacológica a nivel de la unión neuromuscular. (15)

FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA DE LOS RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES ESTEROIDES.

Las modificaciones del núcleo esteroideo culminaron en el desarrollo de poderosos agentes no despolarizantes del bloqueo neuromuscular. El pancuronio, primero en sintetizarse, se encuentra en aplicación clínica desde 1967. (24). En la mayor parte de los procedimientos quirúrgicos suele lograrse relajación muscular. Para intubación endotraqueal se requieren dosis de 2xDE95 o mayores para paralizar las cuerdas vocales y el diafragma (25,26) El incremento de la dosis del relajante muscular no despolarizante da por resultado tiempo de iniciación más breves a expensas de bloqueo prolongado. Después de administrar dosis equipotentes, la duración de la acción es mayor con los fármacos de acción prolongada, como el pancuronio. Además es mayor la probabilidad de que produzcan bloqueo prolongado después de dosis múltiples (acumulación).(27)

Los relajantes musculares son moléculas muy hidrófilas y, por tanto, no cruzan con facilidad las membranas como lo refleja su pequeño volumen de distribución. Sin embargo, los valores calculados son un tanto más grande que el volumen del líquido extracelular, lo que indica distribución adicional del relajante. En sujetos sanos el pancuronio se excreta principalmente por el riñón y se ha eliminado 43 a 75% de la dosis por la orina en plazo de 24 horas, principalmente en forma del fármaco intacto. (30,31,32). Como el pancuronio parece fijarse mal a las proteínas plasmáticas, si se conserva ionizado por completo independientemente del pH urinario, es poco probable que ocurra resorción del mismo, y probablemente la filtración glomerular representa el mecanismo excretor dominante. En el caso de todos los agentes de bloqueo neuromuscular no despolarizante, la rapidez de ionización del efecto depende de la dosis, la cinética de distribución, las relaciones entre concentraciones sanguíneas y efecto, y otros factores farmacodinámicos. Aunque el hígado no elimina predominantemente al pancuronio, la depuración plasmática de este agente reduce de manera importante en caso de hepatopatía. (30,32,37). En pacientes con cirrosis hepática la resistencia a las dosis iniciales de pancuronio, se puede explicar por el mayor volumen de distribución (30). Sin embargo, deben administrarse dosis subsecuentes con precaución, porque cabe esperar que su semieliminación se encuentre incrementada y que se prolongue la duración del bloqueo neuromuscular que produce. (30,32)

Las relaciones entre dosis y respuesta del pancuronio son semejantes en pacientes ancianos y más jóvenes. Sin embargo, los ancianos tienden a experimentar un bloqueo de acción más prolongada. (31)

En caso del Pancuronio la disminución de la depuración se debe, al menos en parte, a una reducción de la excreción urinaria, relacionada con la edad (31)

Las dosis grandes producen concentraciones plasmáticas más elevadas y, por tanto, incremento de la acción inmediatamente después de inyectar el relajante, porque se requiere que pase cierto tiempo antes de que lleguen a la unión neuromuscular un número suficiente de moléculas del fármaco. Un índice de esta "brecha" de tiempo se expresa por la constante

de la tasa Keo. (33). El retraso del equilibrio ($t_{1/2}$ Keo), entre las concentraciones sanguíneas se mide principalmente por la perfusión muscular y la solubilidad del fármaco en músculo y sangre, pero también por la capacidad de difusión del fármaco y los acontecimientos a nivel del receptor. El retraso de equilibrio ($t_{1/2}$ Keo) del fármaco se encuentra en los límites de cuatro a ocho minutos en el pancuronio. (33)

El bloqueo máximo depende de la concentración máxima alcanzada a nivel de la unión neuromuscular, que a su vez depende de la dosis administrada. Por añadidura, la sensibilidad de la unión neuromuscular a un agente determinado que se cuantifica como concentración correspondiente al bloqueo de 50% o sea CE50, es el aspecto del que depende la magnitud del bloqueo. La CE50 se ve influida por muchos factores, como presencia de vapores anestésicos potentes y empleo de succinilcolina. (1,3)

La eliminación del pancuronio podría estar prolongada hasta 4 veces en los pacientes que experimentan trastornos de la función renal. (34). La excreción biliar no podría compensar la falta de la eliminación renal. Desde el punto de vista clínico, la duración del bloqueo neuromuscular con pancuronio se incrementa, y la recuperación se prolonga en los pacientes que experimentan disfunción renal. (35,36).

FARMACOLOGIA BASICA DE LOS AGENTES DE REVERSION

Aunque la eliminación del relajante, con metabolismo importante o sin él, dará por resultado terminación del efecto de los fármacos de bloqueo neuromuscular y reanudación de la transmisión neuromuscular normal, este proceso requiere un tiempo bastante prolongado, incluso en fármacos como atracurio y vecuronio, a menos que se empleen en dosis muy pequeñas. Es más, en muchas ocasiones hay necesidad de relajación muscular importante hasta cerca del momento en que va a terminar el acto quirúrgico, y la espera para la recuperación espontánea completa en esta etapa consume mucho tiempo. En tales casos es conveniente antagonizar el bloqueo neuromuscular por medio farmacológicos, utilizando agentes de reversión. La finalidad de emplear agentes de reversión consiste en elevar la concentración de acetilcolina a nivel de la unión neuromuscular de modo que el balance entre el agente del bloqueo neuromuscular y el transmisor favorezca este último. Esto se puede hacer mediante reducción de la desintegración de acetilcolina o facilitación de la liberación de la misma. La primera medida se efectúa mediante agentes anticolinesterásicos, en tanto que la última se logra con agentes como las aminopiridinas (1,2,3).

Aunque los agentes anticolinesterásicos se emplean para el diagnóstico y el tratamiento de la miastenia grave, su empleo principal por los anestesiólogos es la reversión del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes no despolarizantes. Esto se observó por primera vez al final del siglo pasado, incluso antes de que aparecieran los relajantes musculares en el ejercicio clínico, en una ocasión, durante el estudio de la motilidad en un perro curarizado en el que no solo se incrementó el peristaltismo del intestino, sino que el animal empezó a respirar después de que se administró fisostigmina (16). El primer agente

anticolinesterásico que se aisló fue la fisostigmina, y aunque se emplea para contrarrestar los efectos de agentes como atropina, diacepam y ketamina a causa de sus efectos centrales, no se describe aquí, puesto que se ha demostrado que es ineficaz para revertir el bloqueo neuromuscular. (17). Los efectos indeseables más frecuentes de los agentes anticolinesterásicos, son los efectos sobre los receptores muscarínicos, que consisten en bradicardia, secreciones salivales y bronquiales excesivas y contracción del músculo liso, en particular el bronquial y el intestinal. (32). Los efectos cardiovasculares se vuelven mínimos si se administran juntos anticolinesterasa y fármaco antimuscarínico (20,21,22) Independientemente de sus efectos sobre la acetilcolinesterasa tanto la neostigmina como la piridostigmina producen inhibición profunda de la actividad plasmática de colinesterasa que persiste durante dos ó tres horas (23).

LIDOCAINA

A finales del siglo XIX, se descubrió de manera casual, que el primer anestésico local, la cocaína, tenía propiedades anestésicas (54)

La lidocaína fue sintetizada en 1943 por Löfgren (55). Fue administrada por primera vez por Gilbert y colaboradores en 1951, para analgesia obstétrica y por padecimientos malignos. Más tarde, Clivelove y colaboradores la utilizaron para intervenciones quirúrgicas intraabdominales y de las extremidades.(59)

Desde su introducción a la clínica en 1948, la lidocaína se ha utilizado ampliamente como anestésico local, en el tratamiento del dolor y como complemento de la anestesia general.

La administración de lidocaína intravenosa en pacientes neuroquirúrgicos ha demostrado ser de utilidad ya que disminuye la presión intracraneal, evita la tos durante la intubación endotraqueal y la presencia de arritmias cardíacas. (56,57,58)

MECANISMO DE ACCION

Su sitio primario de acción es la membrana celular. Los anestésicos locales bloquean la conducción al disminuir o prevenir el gran incremento transitorio en la permeabilidad de las membranas excitables al Na^+ que normalmente se produce por una despolarización leve de la membrana. Esta acción de los anestésicos locales se debe a su interacción directa con los canales de Na^+ de compuerta de voltaje. Además de los canales de Na^+ , los anestésicos locales pueden fijarse también en otras proteínas de la membrana. En particular, pueden bloquear a los canales de K^+ . Sin embargo, como la interacción de los anestésicos con los canales del K^+ requiere concentraciones más altas del fármaco, el bloqueo de la conducción no conlleva cambio mayor ni sostenido en el potencial de membrana en reposo a causa del bloqueo de otros canales (54).

El poro transmembrana del canal de Na⁺ se considera rodeado por espirales transmembrana S5 y S6 y los segmentos cortos relacionados con la membrana que están entre ellos, designados SS1 y SS2 (54). Después de abrirse, el canal del Na⁺ se inactiva en unos cuantos milisegundos a causa del cierre de una compuerta de inactivación. Esta compuerta funcional está formada por el asa intracelular corta de la proteína que conecta a los dominios homólogos III y IV. El asa puede plegarse en la boca intracelular del poro transmembrana durante el proceso de inactivación, y puede ligarse a un "receptor" de compuerta de inactivación formada por la boca intracelular del poro. (54)

En un estudio realizado en pacientes neuroquirúrgicos, se estudiaron las características farmacocinéticas de la lidocaína, bajo circunstancias clínicas en las cuales la administración de diuréticos, la hipoventilación y la restricción de líquidos pueden alterarlas. Después de la administración de un bolo de 50 mg de lidocaína (0.6 mcg/ml) en sujetos sanos, los niveles plasmáticos de lidocaína se encontraron en 1.5 mg/ml con un aclaramiento rápido durante los primeros 20 minutos. Si esta dosis se incrementa 2.5 veces (1.5 mcg/ml), los niveles plasmáticos de lidocaína se encuentran en 3.7 mg/ml (56). Mediante el análisis de los presentes resultados, la dosis propuesta para administración de lidocaína intravenosa como complemento de la anestesia general en pacientes neuroquirúrgicos es de 5 mg/kg/hora., para obtener un rango terapéutico entre 2-5 mcg/ml (56)

La lidocaína suprime las arritmias ventriculares básicamente mediante la disminución de la automatidad por la reducción de la curva de despolarización diastólica de la fase 4. Sus propiedades anestésicas locales también pueden ayudar a la supresión de la ectopia ventricular después de un infarto agudo al miocardio. La lidocaína puede acabar con las arritmias ventriculares de reentrada al reducir aún más la conducción en las vías de reentrada, con lo que el bloqueo unidireccional se convierte en bidireccional. (60)

Se ha dicho que la lidocaína tiene efecto protector sobre el SNC, sin embargo, esta afirmación es controversial en vista de los trabajos publicados donde no se ha demostrado dicho efecto (61,62), e incluso puede presentar un efecto tóxico en virtud de su capacidad para disminuir la fosforilación oxidativa. (63). A pesar de esto, existen otros trabajos que sí le confieren un efecto protector durante eventos isquémicos, manifestado por una recuperación neuroeléctrica más rápida (64,65), y un menor grado de lesión neuronal durante el trauma medular (66), así como durante los eventos isquémicos cerebrales (67,68), o en casos de isquemia cerebral provocada por embolia aérea. (69)

Es muy probable que la disminución en la temperatura cortical observada en los pacientes manejados con lidocaína se debe a esta propiedad estabilizante sobre la membrana celular, así como la disminución en el metabolismo cerebral y en el flujo sanguíneo cerebral provocado por la lidocaína (70)

VIGILANCIA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

La finalidad de la vigilancia transoperatoria de las contracciones es doble: 1) garantizar la parálisis y la relajación muscular suficiente durante los momentos clave de la anestesia y la operación, y 2) garantizar el restablecimiento de la función neuromuscular al terminar la anestesia. (1)

Características importantes del estímulo son corriente, duración, formas de las ondas y frecuencia. Se ha empleado de manera clásica una corriente supramáxima, para garantizar que todas las fibras del nervio se despolaricen con cada impulso. En el campo de la investigación, esto se logra incrementando la corriente con lentitud durante contracciones únicas repetidas, hasta que se alcanza una meseta máxima, y a continuación por un incremento de 20% en la corriente aplicada. Debe disponerse de una estimulación para administrar 50 a 60 mA a todas las frecuencias (38), esto ha sido objeto de críticas, porque se trata de un estímulo doloroso en un paciente despierto (39). Sin embargo, ésta no es una preocupación de primera importancia en el paciente anestesiado.

La forma de onda del estímulo eléctrico debe ser cuadrada (amperaje de salida constante durante el intervalo). Algunos estimuladores nerviosos sólo producen una espiga inicial y no pueden conservarse la descarga durante el intervalo del estímulo. La duración de cada estímulo debe ser menor de 0.2 milisegundos, para prevenir el disparo repetitivo del nervio.

La vigilancia neuromuscular va a depender de la frecuencia con que se aplica el impulso en el nervio (p.ej. la contracción única es, típicamente de 0.1 a 0.15 Hz el tren de cuatro es de 2 Hz, descargados una vez cada 10 segundos, y la tetania suele ser de 50 Hz (36)

La valoración del aductor del pulgar como reacción a la estimulación desencadenada indirectamente a nivel del nervio cubital, y se ha convertido en el instrumento clínico estandar de mayor utilidad.

Virtualmente, todas las investigaciones sobre la iniciación del bloqueo neuromuscular, las comparaciones de la potencia, la duración del efecto de los anestésicos volátiles, la correlación con la suficiencia del restablecimiento de la función neuromuscular, se han efectuado a nivel del nervio cubital y aductor del pulgar. Otros sitios que se pueden valorar son músculo orbicular de los párpados, nervio peroneo (que media la dorsiflexión del pie), tibial posterior (que media la flexión plantar) y músculos interóseos dorsales de la mano (para vigilancia EMG)(40).

El término vigilancia de una sola contracción se refiere, en general, a los impulsos descargados con una frecuencia no mayor de 6.6 segundos (0.15 Hz) Conforme se incrementa la frecuencia con que se descarga el estímulo, la tensión a nivel de la unión neuromuscular se incrementa, y se elevará la probabilidad de que la transmisión neuromuscular falle en condiciones de función neuromuscular trastornada. En ocasiones se emplea estimulación de un ciclo por segundo (1Hz) en la sala de operaciones, para anunciar la iniciación del bloqueo neuromuscular. Sin embargo, esta frecuencia de estimulación al

parecer más rápida del bloqueo neuromuscular, cuando se compara con el estudio de una sola contracción cada 10 segundos. (41)

La estimulación de tren de cuatro se define como el estímulo que se descarga cada cuarto de segundo (2Hz) hasta alcanzar un total de cuatro estímulos. De esta manera típica, esta estimulación de tren de cuatro no se repite con mayor frecuencia que una vez cada 10 segundos. Cuando se hace así, la primera contracción del tren de cuatro se considera equivalente a la altura de una sola contracción. Los tren de cuatro repetitivos con una frecuencia mayor de cada 10 segundos tienden a deprimir la altura de los tren de cuatro subsecuentes. Conforme la frecuencia de la descarga de la estimulación se incrementa hacia 5 Hz, la reacción muscular empieza a experimentar el proceso llamado tetanización. Cuando sucede así, la reacción clínica individual a cada impulso se vuelve imperceptible y la reacción del músculo parece convertirse en una contracción o reacción tetánica. La frecuencia fisiológica de una reacción tetánica es de 30 a 50 Hz. (1,2,41)

Esto tiene implicaciones fisiológicas importantes, puesto que indica que la tetania máxima que debe aplicarse durante la estimulación de nervios periféricos. Por tal motivo no se recomiendan los estímulos de 100 y 200 Hz. (42)

T1, o primera contracción del tren de cuatro, se correlaciona entre 0 y cerca del 10% de la altura de una sola contracción de referencia. Durante la recuperación, cuando la altura de una sola contracción ha recuperado 10 a 15% de la cifra de referencia, reaparece la segunda contracción o T2 en el tren de cuatro. Cuando la altura de la contracción testigo se acerca a 20%, aparece la tercera contracción o T3, y durante la recuperación ulterior, cuando la altura de la contracción testigo se aproxima a 25%, lo hace la cuarta contracción o T4 (43). Otras ventajas de estimulación del tren de cuatro consiste en que se producen menos dolor que con la estimulación tetánica que despierta a los pacientes y, a diferencia de los estímulos tetánicos, no se produce ningún efecto sobre la recuperación subsecuente de la contracción única o tren de cuatro. (43)

Recientemente se ha demostrado que por cada grado centígrado, la hipotermia puede disminuir en 15 a 16% la altura de las contracciones, con trastorno de la función neuromuscular (44)

En diversas ocasiones se ha demostrado que la capacidad para antagonizar el bloqueo neuromuscular no despolarizante se relaciona con la profundidad del bloqueo en el momento en que se produce el antagonismo (45,46). El bloqueo neuromuscular inducido por atracurio, vecuronio y pancuronio se antagoniza con facilidad mediante neostigmina, en dosis de 0.04 a 0.07 mg/kg, cuando la altura de una sola contracción es de 10% del nivel testigo o más (45,46).

En diversos estudios se ha explorado la interrogante de cuándo es seguro retirar la cánula endotraqueal, cuando la tasa del tren de cuatro (la altura de la cuarta contracción dividida entre la altura de la primera), a juzgar por un transductor de fuerza de aducción del pulgar, es mayor de 0.7, se correlaciona con restablecimiento de la potencia de los músculos

respiratorios y de la protección de las vías aéreas (42,51,52,53). Se han restablecido a este nivel capacidad vital, fuerza espiratoria máxima, tasa de flujo respiratorio máximo, tos, fuerza de presión y levantamiento de la cabeza por cinco segundos.

HIPOTESIS

H0.- La lidocaína en infusión aumenta el tiempo de relajación del pancuronio.

H1.- La lidocaína en infusión no tiene ningún efecto en el tiempo de relajación producida por el pancuronio.

OBJETIVO

Determinar la acción de la lidocaína sobre la duración del bloqueo neuromuscular.

MATERIAL Y METODOS

Se esogieron 2 grupos de pacientes en forma aleatoria , programados a cirugía neurológica del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía MVS. El Grupo I con 20 pacientes y el Grupo II con 21 pacientes, de edades comprendidas entre 15 y 70 años de edad, estado físico ASA (Asociación Americana de Anestesiología) I y II

El estudio fue aprobado por el Comité de Etica

La técnica anestésica empleada en ambos grupos consistió en Isoflurano en concentración menor del 1%, fentanil 3 a 5 mcg/kg y en el Grupo II se agregó lidocaína en infusión de 5 mg/kg/hra

La relajación muscular se obtuvo con la administración de Bromuro de Pancuronio a dosis en bolo de 0.1 mg/kg durante la inducción anestésica y se vigiló con la respuesta del Tren de Cuatro (TOF-Guard ®, Modelo TYT, serie 315075), al inicio de la inducción, a los 60 segundos y posteriormente cada 5 minutos hasta finalizar el procedimiento anestésico. Se consideraron como parámetros ; para la extubación : (sin riesgos de efectos relajantes residuales para los pacientes) la respuesta del 70% , y para la administración de dosis subsecuentes de relajante muscular (50 % de la dosis utilizada durante la inducción) : la respuesta del 50% al estímulo del Tren de Cuatro (TDC) .

La temperatura esofágica se midió por medio de un estetoscopio esofágico (RSP ®, modelo ES 100-18, Costa Mesa, California); el cual contiene un sensor térmico. Este estetoscopio se colocó retrocardíaco.

Todos los pacientes fueron premedicados con diacepam 0.15 mg/kg, la noche anterior a la cirugía, y a los 60 ó 90 minutos previos a la cirugía.

Al ingresar a sala de operaciones fueron monitorizados con electrocardiograma en derivación DII, presión arterial invasiva mediante canulación de la arteria radial con un catéter No. 20, previa prueba de Allen , esta línea también se utilizó para tomar las muestras de gasometria transoperatoria.

Se registró la presión venosa central (PVC), por medio de un catéter No. 16, colocado por venopunción en el brazo o en su defecto por vía subclavia , se monitorizó su presencia en el tercio medio de la aurícula con un trazo electrocardiográfico.

El Co2 al final de la espiración se monitorizó con capnógrafo (Hewlett Packard ®, modelo 78356A. Rep. F. Aleman) y la saturación de oxígeno arterial por medio de oxímetro de pulso(In vivo® 45000 EUA) .

La monitorización también incluyó presión arterial no invasiva (PANI) , y diuresis horaria por medio de sonda Foley.

La inducción anestésica para ambos grupos consistió en Tiopental 4-7 mg/kg, Fentanil 3-5 mcg/kg, Bromuro de Pancuronio 0.1 mg/kg y lidocaína 1-1.5 mg/kg en bolo.

El mantenimiento anestésico en los 2 grupos fue a base de Isoflurano (en % inhalado de gas fresco) y fentanil (en bolos de 1- 2 mcg/kg) , agregándose al Grupo II lidocaina en infusión (5 mg/kg/hr).

Los pacientes fueron colocados en ventilación mecánica controlada con un volumen minuto adecuado para mantener la PaCO₂ entre 23-26 mmHg

El análisis estadístico se realizó por medio de la Prueba T de Student y desviación Standard

CRITERIOS DE INCLUSION

- 1.- ASA I, II
- 2 - Edad de 15 a 70 años
- 3.- Sexo femenino y masculino
- 4.- Procedimientos quirúrgicos de más de 2 hs.de duración
- 5.- Pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general.

CRITERIOS DE EXCLUSION

- 1.- ASA III , IV , V
- 2.- Tratamiento crónico a base de DFH , Nimodipina ó Aminoglucósidos
- 3.- Alteraciones en neurona motora
- 4.- Afectación hepática o renal
- 5.- Pacientes que durante el transanestésico se le administre lidocaína en bolos .

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 41 pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos . En el Grupo I: 20 pacientes y en el Grupo II: 21 pacientes (TABLA 1).

Diagnóstico	Grupo I	Grupo II
Meningioma	1	3
Adenoma Hipófisis	1	4
Neurinoma VIII par	3	2
Aneurisma	1	2
Glioma Medular	1	1
Hematoma Subdural	4	1
Espasmo Hemifacial	1	1
Sarcoma Duramadre	1	0
Quiste Epidermoide APC	1	0
Hemangio Blastoma	1	0
Colesteatoma	1	0
Defecto Oseo	1	0
Cordoma Clivus	0	1
Craneofaringioma	0	1
Astrocitoma	0	1
Glioma	0	1
Biopsia	0	1

Tabla 1. Procedimientos Quirúrgicos . (APC= Angulo Ponto Cerebeloso)

La distribución por sexo de los dos grupos fue similar, siendo un total de 17 pacientes femeninos y 19 pacientes masculinos. La edad osciló entre 15 y 65 años , con promedios para el Grupo I de 40.17 años y para el Grupo II de 37.10 años .El peso y talla también fueron similares entre ambos grupos (Ver Tabla 2.)

Grupo	Edad	Peso	Talla	Masculino	Femenino
I	40.17	63.056	1.62	9	8
II	37.10	65.10	1.63	10	9

Tabla 2. Características de la población estudiada.

Se excluyeron un total de 5 pacientes del estudio; del Grupo I se excluyeron 3 , dos de estos, por que se les administró lidocaína en bolos durante el transanestésico , y otro por suspensión del procedimiento quirúrgico (teniendo que revertirse el efecto relajante) . Del Grupo II , se excluyeron 2 ; uno de ellos pasó intubado a la UTI (no presentó ninguna respuesta al TDC al 50% ó 70%) a ventilador, y el otro paciente el monitor del estimulador del TDC marcaba Error 2 durante el transoperatorio.

El tiempo anestésico para el Grupo I en promedio fue de 289.41 minutos y en el Grupo II de 271.89 minutos.

El promedio de la presión arterial sistólica basal (PASb), y la presión arterial diastólica basal (PADb) en ambos grupos fue similar. La presión arterial sistólica transanestésica (PAS) para el Grupo I fue de 104.01 mmHg y en el Grupo II de 103.44 mmHg, . La presión arterial diastólica (PAD) fue en el grupo I de 66.73 mmHg y en el Grupo II de 65.47 mmHg. La presión arterial media (PAM) transanestésica, en el Grupo I fue de 77.04 mmHg y en el Grupo II de 78.54 mmHg . Sin presentar diferencias estadísticas significativas entre ellos (Tabla 3).

La frecuencia cardíaca en ambos grupos fue similar, sin significancia estadística entre si, ni con respecto a sus cifras basales. (Tabla 3)

La temperatura basal fue igual en ambos grupos, siendo de 36.22°C. El promedio de la temperatura transanestésica fue en el Grupo I de 35.97°C y para el Grupo II de 36.05°C (Tabla 3) .

Grupo	PASb	PADb	PAS	PAM	PAD	FC	TEMP
I	120.88	77.24	104.01	77.04	65.73	87.36	35.9
II	122.63	78.68	103.44	78.54	65.47	82.47	36

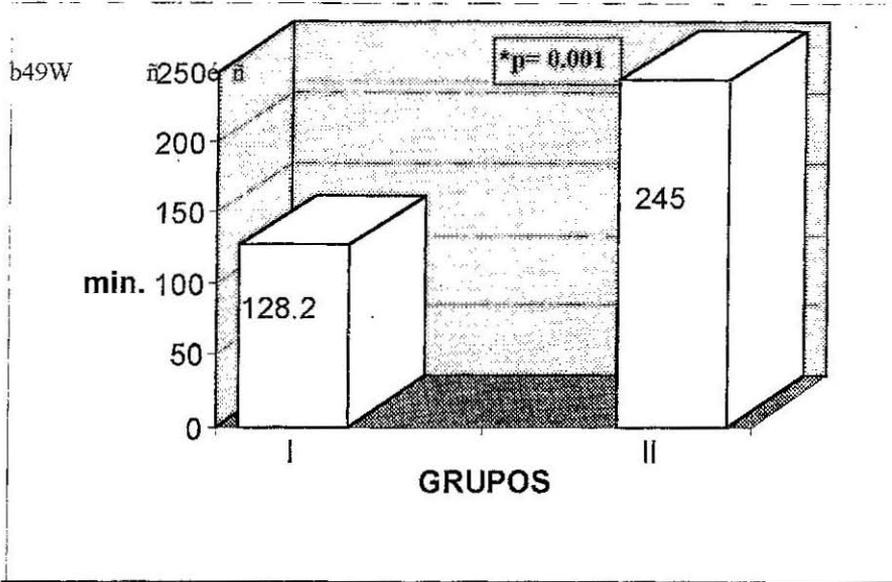
Tabla 3. Comportamiento Hemodinámico y temperatura transanestésica.

Las concentraciones de Isoflurano durante el transanestésico fue en promedio para el Grupo I de 0.86% y para el Grupo II de 0.82% .

La monitorización de la relajación muscular durante el transanestésico, se realizó con la respuesta al estímulo de el Tren de Cuatro (TDC) , anotándose el porcentaje registrado en la pantalla digital del TOF-Guard® . Considerándose como parámetros la respuesta al TDC del 70% para la extubación del paciente , y la respuesta al TDC del 50% para administrar una dosis subsecuente del relajante muscular (hasta en 2 ocasiones durante el transanestésico) , por lo cual se conjuntaron 2 subgrupos, clasificándose como TDC1 y TDC2 .

En el Grupo I desde la administración del relajante en la inducción hasta obtenerse recuperación del TDC al 70%, se presentó en 17 pacientes (100 %) , con un tiempo en promedio de 128.2 minutos. (Gráfica 1). En el Grupo II fue 1 paciente el que presentó respuesta al TDC del 70%, con un tiempo de 280 minutos , 15 (78.9%) pacientes de este

grupo sólo alcanzaron una respuesta al TDC del 70 % con la reversión del efecto relajante por medio de la administración de neostigmina i.v.(ya que el tiempo quirúrgico estaba por concluir) con un tiempo promedio de 245 minutos . Que comparado con el tiempo del grupo I presentó una $p < 0.05$ ($p = 0.001$) como se demuestra en la gráfica 1 .

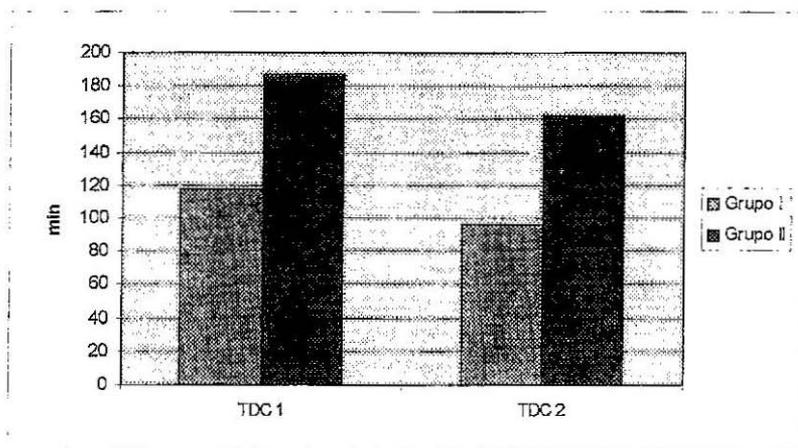


Gráfica 1. Respuesta del 70% de TDC Grupo I 128 min , Grupo II 245 min ($*p < 0.05$)

En el Grupo I se administró una segunda dosis del relajante muscular en 11 de ellos (64.7%) , monitorizándose el tiempo de relajación hasta una respuesta al 50% del TDC (TDC1) , 5 pacientes de éstos , requirieron la administración de una tercera dosis de pancuronio (TDC 2) . La Gráfica 2 menciona los tiempos de relajación entre los subgrupos.

En la monitorización de la relajación muscular del Grupo II, también se presentó recuperación del TDC1 en una ocasión , en 3 pacientes , durante el transanestésico.

Durante el estudio se tuvo que revertir el efecto del relajante muscular con prostigmina, en el Grupo II se revirtieron 15 pacientes con un tiempo de reversión de 16.33 minutos.(dosis de neostigmina de 1.3 mg en promedio).



Gráfica 2. Respuesta del TDC del 50%. TDC1 ($p=0.001$), TDC2 ($p=0.004$)

En el Grupo II, 4 pacientes no se antagonizaron, observándose que el tiempo de relación del cierre de la lidocaína en infusión hasta alcanzar una respuesta al TDC del 70 % fue en promedio de 63.75 minutos.

Por lo que respecta a la administración durante el período transanestésico de diuréticos tanto de asa como osmóticos, fue muy similar en ambos grupos, así como la administración de DFH y sangre, sin tener probablemente efecto sobre el relajante muscular. (Tabla 4).

GRUPO	FUROSEMIDE	MANITOL	DFH	SANGRE
I	16.71	35	250	600
II	11.6	23	250	450

Tabla 4. Administración de medicamentos y sangre durante el transanestésico.

DISCUSION

La lidocaína desde su introducción clínica en 1948 (54), como anestésico local ha tenido diversas aplicaciones: como medicamento antiarrítmico (60), como antiepiléptico para el manejo de pacientes con status epiléptico (72), y por su capacidad para bloquear los impulsos nociceptivos en el asta dorsal, además como coadyuvante en la anestesia general.(59)

En la práctica neuroanestésica tiene amplia aceptación por su capacidad de bloquear la respuesta cardiovascular durante la intubación endotraqueal, así como para evitar el reflejo tusígeno durante el mismo procedimiento (57). Además ofrece una ventaja enorme en los pacientes con masas intracraneales ya que puede disminuir la presión intracraneal (73), así como durante la colocación de pinchos e incisión de la piel (57). En nuestra Institución la lidocaína se ha utilizado con mucha frecuencia en el manejo anestésico de pacientes neuroquirúrgicos, obteniéndose buenos resultados. (55)

Se ha dicho que la lidocaína tiene un efecto protector sobre el SNC, sin embargo, esta afirmación es controversial en vista de los trabajos publicados donde no se han demostrado dicho efecto (61,62), e incluso puede presentar un efecto tóxico en virtud de su capacidad para disminuir la fosforilación oxidativa (61). A pesar de esto, existen otros trabajos que sí le confieren un efecto protector durante varios eventos isquémicos, manifestado por una recuperación neuroeléctrica más rápida (64,65), y un menor grado de lesión neuronal durante el trauma medular (66), así como eventos isquémicos cerebrales (67,68) o en casos de isquemia cerebral provocada por embolia aérea. (69)

Los posibles mecanismos por los cuales la lidocaína presenta este efecto protector han sido citados por Astrup (70,71), tales como la disminución en el metabolismo cerebral provocado por una inhibición de la actividad eléctrica con la consiguiente disminución en el consumo de oxígeno y glucosa; en segundo lugar, con efecto estabilizante de la membrana celular ya que restringe el paso de sodio y potasio a través de la membrana, de ésta manera la carga energética para la bomba iónica también se encuentra disminuida (54). Esto provoca una disminución en la concentración de potasio extracelular en el cerebro isquémico (74). Aunque en estos estudios se utilizaron dosis grandes de lidocaína (160 mg/kg), también existe evidencia de que con dosis menores (3 y 15 mg/kg) disminuye el metabolismo cerebral en un 10 y 27% respectivamente (75)

Aunque no se ha descrito ningún trabajo de lidocaína asociado a relajantes musculares no despolarizantes, en este estudio se observó que la lidocaína en infusión aumenta al efecto de relajación del Pancuronio hasta casi 3 veces en comparación con el grupo control (Isoflurano,fentanil), donde el tiempo de duración del pancuronio fue en promedio de 68 minutos, (el cual se encuentra en el rango establecido por la literatura), y ésta prolongación del efecto del pancuronio podría ser debido a que la lidocaína bloquea el receptor de acetilcolina, o que interactúa aumentando la afinidad en el receptor de la acetilcolina

DISCUSION

La lidocaína desde su introducción clínica en 1948 (54), como anestésico local ha tenido diversas aplicaciones: como medicamento antiarrítmico (60), como antiepiléptico para el manejo de pacientes con status epiléptico (72), y por su capacidad para bloquear los impulsos nociceptivos en el asta dorsal, además como coadyuvante en la anestesia general.(59)

En la práctica neuroanestésica tiene amplia aceptación por su capacidad de bloquear la respuesta cardiovascular durante la intubación endotraqueal, así como para evitar el reflejo tusígeno durante el mismo procedimiento (57). Además ofrece una ventaja enorme en los pacientes con masas intracraneales ya que puede disminuir la presión intracraneal (73), así como durante la colocación de pinchos e incisión de la piel (57). En nuestra Institución la lidocaína se ha utilizado con mucha frecuencia en el manejo anestésico de pacientes neuroquirúrgicos, obteniéndose buenos resultados. (55)

Se ha dicho que la lidocaína tiene un efecto protector sobre el SNC, sin embargo, esta afirmación es controversial en vista de los trabajos publicados donde no se han demostrado dicho efecto (61,62), e incluso puede presentar un efecto tóxico en virtud de su capacidad para disminuir la fosforilación oxidativa (61). A pesar de esto, existen otros trabajos que sí le confieren un efecto protector durante varios eventos isquémicos, manifestado por una recuperación neuroeléctrica más rápida (64,65), y un menor grado de lesión neuronal durante el trauma medular (66), así como eventos isquémicos cerebrales (67,68) o en casos de isquemia cerebral provocada por embolia aérea. (69)

Los posibles mecanismos por los cuales la lidocaína presenta este efecto protector han sido citados por Astrup (70,71), tales como la disminución en el metabolismo cerebral provocado por una inhibición de la actividad eléctrica con la consiguiente disminución en el consumo de oxígeno y glucosa; en segundo lugar, con efecto estabilizante de la membrana celular ya que restringe el paso de sodio y potasio a través de la membrana, de esta manera la carga energética para la bomba iónica también se encuentra disminuida (54). Esto provoca una disminución en la concentración de potasio extracelular en el cerebro isquémico (74). Aunque en estos estudios se utilizaron dosis grandes de lidocaína (160 mg/kg), también existe evidencia de que con dosis menores (3 y 15 mg/kg) disminuye el metabolismo cerebral en un 10 y 27% respectivamente (75)

Aunque no se ha descrito ningún trabajo de lidocaína asociado a relajantes musculares no despolarizantes, en este estudio se observó que la lidocaína en infusión aumenta al efecto de relajación del Pancuronio hasta casi 3 veces en comparación con el grupo control (Isoflurano, fentanil), donde el tiempo de duración del pancuronio fue en promedio de 68 minutos, (el cual se encuentra en el rango establecido por la literatura), y esta prolongación del efecto del pancuronio podría ser debido a que la lidocaína bloquea el receptor de acetilcolina, o que interactúa aumentando la afinidad en el receptor de la acetilcolina

alterando la conformación del mismo. Por lo que se debe de tener en cuenta que al utilizar lidocaína en infusión como coadyuvante de la anestesia, se debe monitorizar la relajación muscular, para evitar así, efecto residual del pancuronio por efecto acumulativo.

Ambos grupos tuvieron en común el uso de Isoflurano, dado que goza de buena reputación para el manejo de pacientes neuroquirúrgicos (63). Este anestésico inhalado potencia, el efecto del relajante muscular no despolarizante, (en este caso el pancuronio). Se han postulado varios mecanismos para explicar esta interacción: aumento en el flujo sanguíneo muscular con aumento en la liberación del relajante muscular a la unión muscular, disminución de la liberación de acetilcolina de las terminaciones nerviosas y acción en la membrana postsináptica (76).

En este estudio no se observó que el Isoflurano potenciara el efecto del pancuronio, lo cual se podría explicar debido a que se utilizó en concentraciones menores al 1% .

CONCLUSIONES

1.- La lidocaína en infusión prolonga el efecto de la relajación muscular del pancuronio hasta casi 3 veces, en comparación con el grupo control (isofluorano, fentanil); por lo que se debe de tener en cuenta:

- * Utilizar lidocaína en infusión en procedimientos quirúrgicos de más de 5 horas de duración.
- * Monitorización de la relajación muscular, para evitar efecto acumulativo del pancuronio, o sólo administrar la dosis de inducción.
- * Cerrar la infusión de lidocaína 70 minutos antes de concluir el procedimiento anestésico.
- * Tener en cuenta la posibilidad de reversión con anticolinesterásicos (neostigmina).

2.- Debido a la protección cerebral, y a la potencialización del efecto del pancuronio, así como la estabilidad hemodinámica que brinda la lidocaína, podría ser de gran utilidad en pacientes que necesiten de relajación muscular prolongada, como son los pacientes oointubados (siempre y cuando se tenga vigilancia estricta de la relajación muscular).

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Lebowitz PW, Ramsey FM: Muscle relaxants. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. *Clinical Anesthesia*. 356, 1989.
- 2.- Miguel Angel Nalda Felipe. Analgésicos no narcóticos, Analgesia Postoperatoria. Texto de Anestesiología Teórico-Práctica. Tomo I, 1912, 1994.
- 3.- Julie Ducharme, MSC y Francois Donati. Farmacocinética y farmacodinamia de los relajantes musculares esteroides. *Clínicas de Anestesiología de Norteamérica*. 2:285, 1993.
- 4.- Leo H.D.J. Booij. Fisiología y farmacología de la transmisión neuromuscular. *Rev. Mex. Anest.* 11:195, 1988
- 5.- Dreyer F: Acetylcholine receptor. *Br. J Anaesth* 5: 115, 1982
- 6.- Feldman SA, Tyrrell MF: Diagnosis of non-depolarizing block. *Anaesthesia* 24:644, 1969
- 7.- Bowman WC: Non-relaxant properties of neuromuscular blocking drugs. *Br. J Anaesth* 54:147, 1982
- 8.- Lebowitz PW, Savarese JJ: Cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blockers. *ASA Refresher* 8:103, 1980
- 9 - Segarro Domeneck J, Carlos Garcia R, Rodríguez Sasiain JM: Pancuronium bromide: An indirect sympathomimetic agent. *Br. J Anaesth* 48:1143, 1976
- 10.- Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH: Histamine releasing potencies of atracurium, dimethyl-tubocurarine. *Br. J Anaesth* 55:1055, 1983
- 11.- Ramsey FM, Lebowitz PW, Savarese JJ: Clinical characteristics of long-term succinylcholine neuromuscular blockade during balanced anesthesia. *Anesth Analg* 59:110, 1980
- 12.- Bowman WC: Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 59: 935, 1980
- 13.- Lebowitz PW, Ramsey FM, Savarese JJ: Potentiation of neuromuscular blockade in man by combinations of pancuronium and metocurine or pancuronium and tubocurarine. *Anesth Analg* 59:604, 1980

- 14.- Taylor P: Are neuromuscular blocking agents more efficacious in pairs? *Anesthesiology* 63:1,1985
- 15.- Waud BE, Waud DR. Interaction among agents that block end-plate depolarization competitively. *Anesthesiology* 63:4,1985
- 16 - Nickalls RWD, Nickall EA. The first reversal of curare. *Anaesthesia* 40:572,1985
- 17.- Baraka A: Antagonism of neuromuscular block by physostigmine in man. *Br J Anaesth* 50:1075, 1978
- 18.- Fogdall RP, Miller RD: Antagonism of d- tubocurarine and pancuronium induced neuromuscular blockades by pyridostigmine in man. *Anesthesiology* 39:504,1973
- 19.- Cronnelly r, Morris B, Miller RD: Edrophonium: Duration of action and atropine requirement in humans during halothane anesthesia. *Anesthesiology* 57: 261,1982
- 20.- Mirakhur RK: Antagonism of the muscarinic effects of edrophonium with atropine or glycopyrrolate. *Br J Anaesth* 57:1213,1985
- 21.- Mirakhur RK, Dundee JW, Jones CJ, Reversal of neuromuscular blockade. Dose determination studies with atropine and glycopyrrolate given before or in a mixture with neostigmine. *Anesth Analg* 60:557,1981
- 22.- Mirakur RK, Briggs LP, Clarke RSJ: Comparison of atropine and glycopyrrolate in a mixture with pyridostigmine for the reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 53:1315,1981
- 23.- Baraka A, Wakid N, Mansour R, Haddad W: Effect of neostigmine and pyridostigmine on plasma cholinesterase activity. *Br J Anaesth* 53:849,1981
- 24.- Baird WLM, Reid EAM: The neuromuscular blocking properties of a new steroidal compound, pancuronium bromide. A pilot study in man. *Br J Anaesth* 39:775,1967
- 25 - Donati F, Antzaka C, Bevan DR: Potency of pancuronium at-the diaphragm and the adductor pollicis muscle in humans. *Anesthesiology* 65:1,1986

- 26.- Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology* 74:883,1991
- 27.- Fahey MR, Morris RB, Miller RD: Clinical pharmacology of ORN NC45 (Norcuron): a new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 55:6,1981
- 28.- Bencini AF, Mol WEN, Scaf AHJ: Uptake and excretion of vecuronium bromide and pancuronium bromide in the isolated perfused rat liver. *Anesthesiology* 69:487,1988
- 29.- Shanks CA, Somogyi AA, Triggs EJ: Dose-response and plasma concentration-response relationships of pancuronium in human. *Anesthesiology* 51:111,1979
- 30.- Duvaldestin P, Agoston S, Henzel D: Pancuronium pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Br J Anaesth* 50:1131,1978
- 31.- Duvaldestin P, Saada J, Berger JL: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose-response relationships of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology* 56:36,1982
- 32.- Westra P, Vermeer GA, De Lange AR: Hepatic and renal disposition of pancuronium and gallamine in patients with extrahepatic cholestasis. *Br J Anaesth* 53:331,1981
- 33.- Wood M, Stone WJ, Wood AJ: Plasma binding of pancuronium. Effects of age, sex, and disease. *Anesth Analg* 62:29,1983
- 34.- Mcleod K, Watson Mj, Rawlins MD: Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Br J Anaesth* 48:341,1976
- 35.- Miller RD, Stevens WC, Way WL: The effect of renal failure and hyperkalemia on the duration of pancuronium neuromuscular blockade in man. *Anesth Analg* 52:661,1973
- 36.- Schwartz AE, Matteo RS, Ornstein E: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium in the obese surgical patient. *Anesth Analg* 74:515,1992
- 37.- Somogyi AA, Shanks CA, Triggs ES: Disposition Kinetics of pancuronium bromide in patients with total biliary obstruction. *Br J Anaesth* 49:1103,1977
- 38.- Kopman A, Lawson D: Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology* 61:83,1984

- 39.- Connelly N, Silverman D, O'Connor T: Subjective response to train-of-four and double burst stimulation in awake patients. *Anesth Analg* 70:650,1990
- 40.- Kapman A: The dose effect relationship of metocurine: The integrated electromyogram of the first dorsal interosseous muscle and the mechanomyogram of the adductor pollicis compared. *Anesthesiology* 68:604,1988
- 41.- Curran MJ, Donati F, Bevan DR: Onset and recovery of atracurium and suxamethonium-induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. *Br J Anaesth* 59:989,1987
- 42.- Ali H, Savarase J, Lebowitz P: Twitch, tetanus and Train-of-four as indices of recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 54:294,1981
- 43.- Kopman A: The dose-effect relationship of metocurine: The integrated electromyogram of the first dorsal interosseous muscle and mechanomyogram of the adductor pollicis compared. *Anesthesiology* 68:604,1988
- 44.- Heir T, Caldwell J, Sessler D: The effect of local surface cooling in adductor pollicis twitch tension during nitrous oxide/isoflurane and nitrous oxide fentanyl anesthesia in humans. *Anesthesiology* 72:807,1990
- 45.- Kopman A: Recovery times following edrophonium and neostigmine reversal of pancuronium, atracurium and vecuronium steady-state infusions. *Anesthesiology* 65:572,1986
- 46.- Rupp S, McChristian J, Miller R: Neostigmine and edrophonium antagonism of varying intensity neuromuscular blockade induced by atracurium, pancuronium or vecuronium. *Anesthesiology* 64:771,1986
- 47.- Caldwell J, Robertson E, Baird W: Antagonism of profound neuromuscular blockade induced by vecuronium or atracurium comparison of neostigmine with edrophonium. *Br J Anaesth* 58:1285,1986
- 48.- Engback J, Ostergaard D, Skougaard: Reversal of intense neuromuscular blockade following infusion of atracurium. *Anesthesiology* 72:803,1990

- 49.- Magorian T, Lynam D, Caldwell J: Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 73:410,1990
- 50.- Brulls, Connelly N, O'Connor T: Effect of tetanus on subsequent neuromuscular monitoring in patients receiving vecuronium. *Anesthesiology* 74:64,1991
- 51.- Ali H, Kitz R: Evaluation of recovery from nondespoliarizing neuromuscular block using a digital neuromuscular transmission analyser: A preliminary report. *Anesth Analg* 52:740,1973
- 52.- Ali H, Wilson R, Savarase J: The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements on humans *Br J Anaesth* 47:570,1975
- 53.- Brand J, Cullen D, Wilson N, spontaneous recovery from no despolarizing neuromuscular blockade: Correlation between clinical and evoked response. *Anaesth Analg* 56:55,1977
- 54.- William Catterall, Kenneth Mackie. *Anestésicos locales. Bases farmacológicas.* Vol. I, Edición 9a. 353,1996
- 55.- Luis M. Igartúa, José J. Jaramillo, Marco A. Flores. La lidocaina como coadyuvante en Neurocirugía. *Archivos del Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.* (México) 38,1990
- 56.- José J. Jaramillo-Magaña, Luis Igartúa, Ma. de los Angeles Fernández: Farmacocinética de la Lidocaina IV en pacientes neuroquirúrgicos. *Rev. Mex. Anest.* 16:163,1993
- 57.- Robert F Bedford, John A. Persing: Lidocaine or Thiopental for rapid control of intracranial hypertension? *Anesth Analg* 59:435,1980
- 58.- Hidekazu Y, Noritada Y, Kiyoji N: Intravenous lidocaine as a suppressant of coughing during tracheal intubation. *Anesth Analg* 64.1189,1985
- 59.- Jaime A. Wikiniki: *Anestesia General con procaina o lidocaina por via intravenosa.* Texto de Anestesiología Teórico-Práctica. Tomo I, 510,1994
- 60.- American Heart Association. *Farmacología cardiovascular. Manual de Reanimación Cardiopulmonar Avanzada.* 98:1990

- 61 - Shokunbi MT, Gelb AW, Peerless SJ, Mervart M, Floyd P. An Evaluation of the Effect of Lidocaine in Experimental Focal Cerebral Ischemia. *Stroke* 17:962,19
- 62.- Warner DS, Godersky JC, Smith ML. Failure of Pre-Ischemic Lidocaine Administration to Ameliorate Global Ischemic Brain Damage in the Rat. *Anesthesiology* 68:73,1988
- 63 -Milde LN, Milde J. The Detrimental Effect of Lidocaine on Cerebral Metabolism Measured in Dogs Anesthetized with Isoflurane. *Anesthesiology* 67:180,1987
- 64.- Rasool N, Farouqi M, Rubinstein EH. Lidocaine accelerates neuroelectrical recovery after incomplete global ischemia in rabbits. *Stroke* 21:929,1990
- 65.- Sustch G, Rubinstein EH. Minor effect of Lidocaine on brain electrical recovery after 5 minutes of almost complete cerebral ischemia in the rabbit. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology* 3:39,1991
- 66.- Kobrine AI, Evans DE, LeGrys DC, Yaffe LJ, Bradley ME. Effect of Intravenous Lidocaine on experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 60:595,1984
- 67 - Shokunbi MT, Gelb AW, Miller DJ, Wu XM. A continuous infusion of Lidocaine protects in Temporary Focal Cerebral Ischemia. *Anesthesiology* 67:A580,1987
- 68 - Shuterland G, Ong BY, Louw D, Sima AAF. Effect of Lidocaine on forebrain ischemia in rats. *Stroke* 20:119,1989
- 69.- Evans DE, Kobrine AI, LeGrys DC, Bradley ME. Protective effect of Lidocaine in acute cerebral ischemia induced by air embolism. *J Neurosurg* 60:257,1984
- 70.- Astrup J, Sorensen PM, Sorensen HR. Inhibition of cerebral oxygen and glucose consumption in the dog by hypothermia, Pentobarbital, and Lidocaine. *Anesthesiology* 55:263,1981
- 71.- Hansen Td, Warnwer DS, Vust LH, Todd MM. Regional distribution of cerebral blood flow with Halothane and Isoflurane. *Anesthesiology* 67:A574, 1987
- 72 - Pascual J, Sedano Mj, Polo JM, Berciano J. Intravenous Lidocaine for Status Epilepticus. *Epilepsia* 29:584,1988

73.- Hamill J, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR. Lidocaine before endotracheal intubation: Intravenous or Laryngotracheal? *Anesthesiology* 55:578,1981

74.- Astrup J, Skovsted P, Gjerris F. Increase in extracellular potassium in the brain during circulatory arrest: Effects of hypothermia, Lidocaine, and Thiopental. *Anesthesiology* 55:256,1981

75.- Sakabe T, Maekawa T, Ishikawa T. The effects of Lidocaine on canine cerebral metabolism and circulation related to the electroencephalogram. *anesthesiology* 40:433,1974

76.- J.A Alvarez Gómez. Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. Pág 109,1996.