

Avances en relajantes musculares no despolarizantes

Sierra Díaz-Peñalver, F.*
Ortiz Salazar, J.**

RESUMEN

Hemos realizado una revisión de los avances más recientes en RMND, centrada en aquellos que previsiblemente estarán disponibles en nuestro medio en breve plazo (Pipcuronio, ORG 9426, ORG 9991, Doxacurio y Mivacurio).

Concluimos que presentan propiedades genéricas comunes con los ya existentes en el mercado, aportando ciertas mejoras que los complementan.

SUMMARY

We have reviewed the most recent advances in non-depolarising muscle relaxant, based on those which are going to be available in our environment in a short period of time (Pipcuronium, ORG 9426, ORG 9991, Doxacurium and Mivacurium).

In conclusion, they have contributed with some complementary improvements, although keeping the common group properties with those already available.

La relajación muscular es uno de los aspectos fundamentales de la práctica anestésica. Por ello, los Relajantes Musculares No Despolarizantes (RMND), se constituyen en una de las vías de investigación más fecundas y que más se está desarrollando en los últimos años, como demuestra el hecho de que los últimos 50 años se hayan introducido más de 50 tipos diferentes. En su empeño por lograr un relajante muscular ideal, esto es, *más específico* (con acción concreta sobre la unión neuromuscular) *eliminación independiente de mecanismos hepáticos o renales: características farmacodinámicas* (inicio de acción, duración e índice de recuperación) idóneas para cada tipo de paciente e intervención, los avances al respecto son tan vertiginosos que resulta, a menudo, difícil asumir todas las novedades en aspectos aparentemente pequeños pero que pueden resultar de gran trascendencia.

Actualmente se emplean de modo habitual:

1. La succinilcolina, Relajante Despolarizante, con metabolismo plasmático, muy útil para facilitar la intubación por la breve duración de su efecto y su corta latencia. Su grave inconveniente es no disponer de antagonista a su acción.

2. Dibesilato de Atracurio, RMND de duración intermedia, con metabolización plasmática, útil en nefro y hepatopatías, pero histamino liberador.

3. Bromuro de Vecuronio, RMND de duración intermedia, con muy escasa excreción renal, útil en cirugía cardiovascular por la elevada estabilidad hemodinámica que presenta.

4. Bromuro de Pancuronio, de duración prolongada, excreción renal fundamentalmente y productor de una importante estimulación simpática.

Las investigaciones actuales van encaminadas a sustituir la Succinilcolina por RMND.s de corta latencia (Mivacurio, ORG 9426, ORG 9991), lograr mayor estabilidad cardiovascular manteniendo

duración intermedia o prolongada (Doxacurio) o evitar la vía hepática (Pipcuronio).

El propósito de este trabajo es realizar una revisión de los avances en ese campo durante la última década, analizando las características de los principales compuestos desarrollados, centrándonos en aquellos aún no introducidos comercialmente en nuestro medio, por lo que la información que se dispone de ellos es más fragmentaria.

Los fármacos objeto del trabajo se incluyen en los dos grandes grupos de RMND:

Derivados esteroides:

- Pipcuronio.
- ORG 9426.
- ORG 9991.

Derivados bencilisoquinoleínicos:

- Mivacurio.
- Doxacurio.

AGRADECIMIENTO

Nuestro agradecimiento al Cap. de San. (Farmacia) don Mario González, por su colaboración.

* Tte. de San. (Medicina) Alumno.

** Cap. de San. (Medicina) Alumno. Serv. Anestesiología y Reanimación. Hospital Militar Central "Gómez Ulla". Madrid.

PIPECURONIO

Ha sido desarrollado y empleado en los países del Este desde 1980 (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7), ante la necesidad de disponer de un RMND de acción prolongada y libre de efectos secundarios.

Químicamente es un dibromuro de 2 β , 16 β ,bis - (4'-dimetil-1'-piperacino)-3 α , 17 β -diacetoxi-5 α -androstando, C₃₅H₆₁Br₂N₃O₄. Que presenta un Pm de 787 Daltons. Presenta una estructura bis-cuaternaria, con anillos de piperazina en las posiciones 2 y 16 del núcleo esteroideo, diferenciándose del Pancuronio en las cadenas laterales que unen la estructura con el núcleo y en que éste presenta anillos piperidínicos. Esta molécula fue desarrollada para elevar la afinidad relajante, reduciendo los efectos colaterales nicotínicos, propios de otros RMND del grupo.

Boros y Foldes, en estudios diferentes (8, 9, 10), realizados en el contexto de anestesis balanceadas con dosis de 35 μ gr/kg (tabla I), han considerado la potencia del Pipecuronio un 20 % superior a la del Pancuronio y su latencia similar a la del Vecuronio proporcionando unas excelentes condiciones para la intubación a los tres minutos de su aplicación.

El inicio de acción, según Larijani et al (11), para un bloqueo del 90 %, se producía entre los 2 y los 2,6 minutos desde la aplicación de un bolo de 100 μ gr/kg y 70 μ g/kg respectivamente. Como se puede observar en el rango de dosis inferior aparece un alargamiento en el inicio de la acción, pero no resulta significativo como para desaconsejar el uso de estas dosis, con las que se obtienen unas excelentes condiciones de intubación en el tiempo indicado.

Estos resultados son similares a los obtenidos con Pancuronio en un régimen anestésico similar (12).

El inicio de acción se acorta con el uso previo de succinilcolina, sin que se modifiquen sus propiedades farmacocinéticas, según se confirma en diversos trabajos (25, 26, 27, 28, 29, 30).

Por otra parte, con dosis en el rango de las citadas, el efecto pico se observa a los 207 segundos.

El efecto puede ser revertido con los anticolinérgicos clásicamente empleados, siendo dependiente del grado de bloqueo existente en ese momento, no estando indicada la antagonización con niveles de bloqueo muy elevados. A nivel cardiovascular presenta mínimos efectos secundarios, recomendándose su empleo en cirugía coronaria. Larijani et al. no observaron modificaciones

	70 μ g/kg (N = 26)	85 μ g/kg (N = 10)	100 μ g/kg (N = 10)
Edad	44,6 $\pm$ 10	38,7 $\pm$ 14	49,9 $\pm$ 10
Peso	69,22 $\pm$ 15	66,8 $\pm$ 12	66,3 $\pm$ 14
Sexo	4 V 22 H	5 V 5 H	3 V 7 H
50 % bloqueo (min.)	1,6 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,5	1,4 $\pm$ 0,6
90 % bloqueo (min.)	2,6 $\pm$ 0,8	2 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,6
100 % bloqueo	3,7 $\pm$ 1,2	3,2 $\pm$ 1,1	3 $\pm$ 0,8
Inicio recup.	40 $\pm$ 14	57,3 $\pm$ 15	58,2 $\pm$ 15
5 % recup.	52,3 $\pm$ 18	71,9 $\pm$ 15	71,8 $\pm$ 22
25 % recup.	69,9 $\pm$ 21	98,3 $\pm$ 18	94,6 $\pm$ 18
5 = 25 % recup.	25,3 $\pm$ 8	27,4 $\pm$ 6	28,8 $\pm$ 8

Tabla I. Relación dosis/efectos para diferentes dosis de Pipecuronio

	Anestesia Balanceada		Anestesia con Enflurano	
	Pipecuronio (N = 28)	Vecuronio (N = 18)	Pipecuronio (N = 29)	Vecuronio (N = 15)
ED ₅₀	20 $\pm$ 1,1	30,1	13 $\pm$ 0,7	21,5
ED ₉₀	33 $\pm$ 1,6	43,7	22 $\pm$ 1,0	26,7
ED ₉₅	35,1 $\pm$ 1,7	45,8	23 $\pm$ 1,1	27,4

Tabla II. ED₅₀ y ED₉₅ para Pipecuronio y Vecuronio bajo Anestesia balanceada y con enflurano.

	Pipecuronio (N = 22)	Pancuronio (N = 10)	Vecuronio (N = 10)
Dosis de Intubación (mg/kg)	0,08	0,1	0,1
Tiempo de Intubación (min.)	1,8	2,2	2,6
Tiempo de inicio (min.)	3,6	3,7	5,9
Bloqueo máximo (%)	99,3	97,8	100
Duración Clínica (min.)	110,5	115,8	36,3
Índice de recuperación (min.) ..	44,5	41,3	14,3

Tabla III. Efectos Neuromusculares bajo Anestesia Balanceada de tres RMND.

con el uso de este RMND frente a placebo, indicando que muchos de los efectos adversos venían dados por el empleo de barbitúricos y/o analgesia.

No se observan variaciones en la Tensión Arterial ni en la Frecuencia Cardíaca (13, 14), habituales con el Pancuronio, ya que a diferencia de este no parece tener efecto sobre los receptores muscarínicos que inducen liberación tardía de norepinefrina, ni estimule la fuerza de contracción de la aurícula (15).

Este efecto es escaso o nulo para el Vecuronio y el Pipecuronio, respectivamente. La asociación con halogenados supone un incremento de la potencia y de la duración. Efecto, por otra parte, característico de los RMND (tablas II, III, IV y V), aunque esta potenciación es diferente según el halogenado empleado, siendo mejores los efectos con el Isoflurano que con el Halotano (16).

En la práctica este efecto no influye en el inicio del bloqueo pues, usualmente, el halogenado se aplica una vez relajado el paciente por vez primera, aunque sí influyen a la hora de aumentar la duración del efecto de la primera y sucesivas dosis, así como el tiempo de recuperación cuando se emplean durante más de media hora. Es por ello que la duración de la dosis de intubación y el tiempo de recuperación llegan a ser tres veces superiores que los respectivos parámetros en el caso del Vecuronio, y el tiempo de recuperación tres veces superior al del Pipecuronio (17).

El Pipecuronio es eliminado sin modificar por orina (77 %) y 4,5 % por bilis, y un 3,3 % sufre metabolización hepática.

En la insuficiencia renal (IR) el paciente presenta un volumen de distribución mayor al del sujeto normal, en

relación al aumento del líquido extracelular, y/o por la disminución de la masa proteica (20). Aunque se produce enlentecimiento del aclaramiento, este se mantiene en niveles superiores a los que se observan en el caso del Pancuronio, y existe un incremento de las vías colaterales, al igual que ocurre con otros RMND,s.

El método desarrollado por Caldwell (18) para el estudio por técnicas cromatográficas de los RMND's esteroideos amonio cuaternarios, permite medir las dosis de los mismos hasta 6 horas después de su administración, permitiendo el estudio más a fondo de su eliminación y comprobar las variaciones según el agente anestésico empleado y la vascularización del órgano predominante en su metabolización.

Con esta técnica se ha podido confirmar la eliminación casi exclusivamente renal del Pipecuronio.

La unión a proteínas es sólo del 7-11 % (21), por lo que la IR y la hipoproteíнемia propia de la IR no parece afectar mucho la farmacocinética del producto, excepción hecha de los pacientes sometidos a hemodiálisis.

En cuanto a su uso en anestesia pediátrica, Sarnier (31, 32) concluyó que las dosis precisas en niños bajo anestesia con narcóticos, son similares a las descritas por Wierda en adultos bajo anestesia con narcóticos y óxido nítrico-Oxígeno. Existiendo una sensibilidad inversamente proporcional a la edad. Así, las dosis recomendadas por este autor son:

Menores de 1 año 40-50 µg/kg
Entre 1 y 3 años 50-60 µg/kg
Entre 3 y 6 años 80-90 µg/kg

Por otra parte, tras dosis repetidas su efecto parece ser más breve en lactantes que en niños mayores, en relación a su aclaramiento plasmático y gasto cardíaco mayores.

Igualmente, tampoco se aprecian modificaciones hemodinámicas en el paciente pediátrico.

Digamos finalmente que su manejo en ancianos se ha descrito como sencillo y seguro, no requiriendo control específico alguno.

ORG 9426

Descrito en 1989 por Muir (53). Es un RMND del grupo de los esteroideos. Con estructura química análoga a la del Vecuronio; siendo su formulación Bromuro de 1-([2, 3, 5, 16, 17])-acetiloxi-3 hidroxí-2-(4-morfínil)-androstano-

TIPO DE ANESTESIA	COMPUESTO	DOSIS MANTENIMIENTO	DURACION DOSIS		
			1.ª	2.ª	3.ª
Balanceada ...	Pipecuronio	15 µg/kg	51,5	57	57,7
	Vecuronio	»	13,8	15	15,9
	Pancuronio	»	52,2	—	—
Enflurano	Pipecuronio	12 µg/kg	58,1	50,2	66,8
	Vecuronio	»	16,9	17,7	18,2

Tabla IV. Duración Clínica de la dosis de Mantenimiento.

	PIPECURONIO (N = 44)		PANCURONIO (N = 23)		VECURONIO (N = 11)	
	T ₁	T ₄ /T ₁	T ₁	T ₄ /T ₁	T ₁	T ₄ /T ₁
Antes de Reversión	37	0,18	49,5	0,33	77,2	0,33
Después de Reversión:						
2 min.	58,2	0,47	76,8	0,78	99,7	0,86
5 min.	78,1	0,67	83,1	0,79	102	0,90
8 min.	88,0	0,75	84,5	0,80	—	—
10 min.	92,0	0,79	—	—	—	—

Tabla V. Reversión del Bloqueo neuromuscular Bajo Anestesia Balanceada.

16-il)-1-(2-propionil) pirrolidino, C₃₅ H₅₃ Br N₂ O₄.

Tiene Pm de 609 Daltons y un pH de 8,85. Siendo estable en soluciones acuosas.

	Adultos Nar-cótico-co/ N ₂ O	Adultos Nar-cótico-co/ N ₂ O	Adultos Iso-flu-rano	Niños Ha-lo-tano
ED ₅₀ ..	15,2	13,0	8,6	14,8
ED ₉₅ ..	25,0	23,0	16,2	27,3

Tabla VI. Dosis eficaces de Doxacurio para distintas edades.

FARMACO	ED ₉₅ mg/kg	Indice de Potencia (**)
Mivacurio	0,08	1,0
Vecuronio	0,027	0,34
Pancuronio	0,056	0,70
Atracurio	0,26	3,1
Metocurina	0,28	3,5
Tubocurarina	0,5	6,2
Succinilcolina	0,20	2,5

** Droga comparada/Mivacurio.

Tabla VII. Potencia del Mivacurio en relación a otros RM's.

Se desarrolló ante la necesidad de disponer de un RMND de rápido inicio de acción y breve duración y mínimos efectos secundarios, encontrándose actualmente en periodo de estudio preclínico.

Respecto al Vecuronio, resulta ser 5 a 7 veces menos potente (54), pero muestra un inicio de acción unas 2 veces más rápido y una duración e índice de recuperación similares (55, 56).

En la práctica parece ofrecer excelentes condiciones de intubación en un minuto tras la administración de 2x ED₉₀ (500 µg/kg), siendo la dosis de intubación próxima a 1,5 × ED₉₀, y la ED₉₅ de 0,27 mg/kg.

Se han realizado observaciones del producto bajo anestesia con halogenados, droperidol/fentanil y propofol/fentanil (tablas VIII, IX, X), y no parece verse influido por las diferentes técnicas anestésicas en cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, aunque son precisos estudios ulteriores, ya que en el trabajo referido se emplearon dosis bajas del producto (300 µg/kg de dosis bolo y 150 µg/kg como mantenimiento) (54).

Referente a los efectos adversos, cabe decir que no produce reacciones por liberación de histamina, no habiéndose observado, por tanto, a nivel cardiovascular, salvo en administraciones a dosis muy elevadas.

Se excreta fundamentalmente por bilis (54%), y secundariamente por orina (8%), siendo su metabolito un

análogo 17-hidroxi que tiene 20 veces menos potencia que el compuesto base, resultando improbable que tenga algún efecto clínico.

ORG 9991

Es un RMND del grupo de los derivados esteroideos, que actualmente se encuentra en fase de experimentación animal.

Se ha diseñado con análogo sentido que el anterior.

Así, presenta un inicio de acción algo menor al minuto, con una duración alrededor de los 10 $\pm$ 2 minutos e índice de recuperación de alrededor de los cinco minutos, siendo su ED₉₀ de 0,2 mg/kg.

Se elimina sin modificar por vía renal y hepática.

DOXACURIO

Sintetizado en 1983 por Savarese et al. (33), buscando, cómo en el caso del Pipecuronio, un RMND de acción prolongada y libre de efectos cardiovasculares. Diester del grupo bencilisoquinoleínico. Su estructura química corresponde al dicloruro de 2-2'-succinilbis[oxitetrametileno]bis ([1, 2, 3, 4]-tetrahidro-6, 7, 8 trimetoxi-2-metil-1-.

[3, 4, 5]trimetoxibencil)isoquinoleína, C₅₆ H₇₈ C₁₂ N₂O₁₆. Teniendo un Pm de 1106 Daltons. De reciente comercialización en los EE.UU. de Norteamérica (NUROMAX®).

De sus propiedades cabe destacar que no parece presentar propiedades acumulativas, liberación de histamina, ni efectos autonómicos (34, 35).

No proporciona condiciones adecuadas de intubación hasta 5 minutos de su administración a dosis de 50 μ g/kg o bien 4 minutos tras 80 μ g/kg. Aunque este aumento de dosis prolonga la duración de la acción del bloqueo desde los 65 minutos a los 165 minutos.

Con técnicas anestésicas balanceadas, Basta et al. estimaron que la ED₉₅ del Doxacurio es de 30 μ g/kg, resultando de 2 2,5 veces más potente que el Pancuronio y 9 veces más que la metocurina (39).

El tiempo preciso para alcanzar la máxima depresión de la contracción tras estímulo, es mayor para el Doxacurio que para el Pancuronio. Basta concluyó que no era el RMND ideal para la intubación por su lento inicio de acción. Su acción se potencia por los halogena-

TECNICA ANESTESICA	N	DURACION DE LA DOSIS (MIN.)				
		1	2	3	4	5
Halotano	5	12	13,7	13,7	15,5	15,5
Enflurano	7	12,5	14,8	15,9	17,4	18,9
Isoflurano	8	13,4	14,6	16,2	18,3	18,1
Droperidol/Fentanil	11	11,5	13,4	15,3	15,7	15,3
Propofol/Fentanil	10	9,5	11,4	12,9	12,5	12,8

Tabla VIII. Duración de la dosis de mantenimiento de 150 μ g/kg en pacientes anestesiados bajo óxido nitroso/oxígeno al 65 %. Recibiendo, al menos 5 veces la dosis referida.

TECNICA ANESTESICA	N	DURACION DE LA DOSIS (MIN.)			
		1	2	3	4
Halotano	10	4,3	32,3	45,5	62,7
Enflurano	10	11,7	33,1	44,8	43,3
Isoflurano	9	14,8	37,8	47,0	53,3
Droperidol/Fentanil	10	7,6	29,9	41,4	39,8
Propofol/Fentanil	11	8,8	30,1	41,1	50,2

Tabla IX. Porcentaje de recuperación del tren de cuatro (TOF), medido durante recuperación espontánea de la altura del estímulo en pacientes anestesiados bajo óxido nitroso/oxígeno al 65 %.

dos con un incremento en la duración del bloqueo que varía entre el 43 % asociado con enflurano, el 31 % con el isoflurano y el 20 % con el halotano (37, 38), acortándose, además, la latencia del efecto.

La duración clínica eficaz de su ED₉₅ es de 84,3 $\pm$ 12,4 minutos, ligeramente superior, entre 1 y 5 minutos, a la dosis equipotente de Pancuronio (39, 40, 41).

Por otra parte, se ha descrito una reducción de su duración con el empleo combinado de anticonvulsivantes.

El tiempo de recuperación (desde la inyección hasta el 5 % de bloqueo) es de 59,6 $\pm$ 11,2 minutos para una ED₉₅ de Doxacurio, mientras que para la dosis equivalente de Pancuronio es de 81,7 $\pm$ 10,3 minutos.

La fundamental característica del Doxacurio es que, aún perteneciendo a la familia de los bencilisoquinoleínicos, no induce liberación histamínica y, por lo tanto, provoca mínimos o nulos cambios hemodinámicos. Es por ello que puede ser empleado en cirugía cardíaca o vascular (coronariopatías o valvulopatías) (42, 43), aunque pueden aparecer efectos secundarios con dosis superiores a los 0,80 μ g/kg.

Sin embargo, se ha informado un caso de reacción adversa, consistente en Hipertensión Arterial Transitoria con eritema cutáneo, tras aplicación de 50 μ g/kg de Doxacurio en un paciente sin antecedentes de exposición previa a este RMND (45), que podría explicarse por reacciones cruzadas existentes en-

tre RMND's (49, 50), así como reacciones adversas con otros RMND's sin existencia de contactos previos con dichos productos (51, 52).

Se elimina por vía renal en un 75 % y vía biliar inmodificada del 20 %, estando demostrado que, tanto la Insuficiencia Hepática como la Renal alargan la vida media del Fármaco (44, 45).

Como todos los RMND, su efecto puede ser antagonizado por anticolinesterásicos. La T₁ puede revertirse tras cinco minutos con 60 μ g/kg de neostigmina, pero la T₄/T₁ no se revierte incluso tras veinte minutos y aunque la T₁ se encuentre al 90 % de los valores basales.

En cuanto a su uso en pacientes pediátricos (46), las dosis son comparables a las del adulto (Tabla VI). Las pequeñas diferencias observadas pueden relacionarse con el aumento del volumen de distribución propio de los niños, en los que el Doxacurio tiene, además, un mayor aclaramiento y un menor índice de recuperación; el inicio de la acción también resulta acortado en relación al adulto.

En cuanto a efectos secundarios, tampoco existen evidencias de alteraciones hemodinámicas, no habiéndose descrito ningún caso de Hipertermia Maligna. Respecto a su uso en geriatría (47), los cambios fisiológicos que acontecen en el anciano parecen tener una influencia importante en la farmacocinética del Doxacurio, aunque se observa un acortamiento en el tiempo, de inicio del efecto, ligero aumento del volumen

de distribución y tendencia a la prolongación del bloque (48).

MIVACURIO

Derivado bis bencilisoquinoleínico diéster, desarrollado en 1984 por Savarese (57) en la búsqueda de un RMND con latencia y duración de acción similares a los de la succinilcolina, pero sin los inconvenientes de esta, siendo, desde un punto de vista clínico, posiblemente el más interesante de los RMND.

Se trata de un agente bloqueante de acción breve. Su formulación es Dicloruro e.e' [3-hexen-1,6-ilenbis-(3-carboniloxipropil) bis [1-(3, 4, 5-trimetoxifenilmetil)-1, 2, 3, 4-tetrahidro-6,7-dimetoxi-2-metilisoquinolinico].

La ED₉₅ bajo anestesia balanceada es de 0,08 mg/kg (59), siendo la dosis de intubación de 3 a 3,5 veces la ED₉₅. Su duración es doble que la de la succinilcolina y un 30-50 % las del Atracurio o Vecuronio a dosis equipotenciales.

En cuanto a su potencia en relación a otros RMND se valora en la tabla VII. Con dosis 2 × ED₉₅ de 0,15 mg/kg, se provoca un 100 % de la inhibición de la estimulación en 3,3 minutos, y una recuperación del 95 % en 26,9 minutos (60, 61, 62, 63).

El inicio de la acción se reduce a 2 minutos al doblar la dosis bolo, con un aumento de la duración de tan sólo 5-10 minutos, siendo esta una de las principales diferencias con otros RMND, con la excepción del Atracurio (64, 65). Se trata pues del RMND más parecido a la succinilcolina (66) y aunque su inicio de acción sigue siendo más lento que el de esta, con maniobras como la de "cebado", se puede reducir la diferencia (66, 67, 68, 69).

Por otra parte, presenta un índice de recuperación del 50 % respecto al Atracurio (70) y menor del 50 % respecto al Vecuronio en infusión continua.

Este índice no se modifica con la cantidad de dosis-bolo o la duración de la infusión, a diferencia de lo que ocurre con el Vecuronio, cuyo índice aumenta al elevar la dosis-bolo.

Así, su uso resulta especialmente útil en técnicas muy breves o en cirugía ambulatoria, en las que se requiere un relajante muscular con recuperación rápida e inicio de acción breve. O en intervenciones de mayor duración en las que se desean similares propiedades, siendo en este último casos, recomendable la administración en perfusión continua. La vía metabólica propuesta

para el Mivacurio se puede observar en la figura 3.

En cuanto a su metabolización, parece que se degrada por hidrólisis por mediación por colinesterasas plasmáticas —butilcolinesterasas (71) y mínimamente por acetilcolinesterasas. Aunque algunos estudios han encontrado modificaciones significativas (72), no parece apreciarse un aumento exagerado en la duración del fármaco en sujetos homocigotos con alteraciones enzimáticas, por lo que cabe deducir que existen vías complementarias (riñón, hígado) o que además participan otras colinesterasas.

En lo referente a sus efectos secundarios cabe destacar que a nivel cardiovascular pueden aparecer alteraciones tensionales transitorias (73) por liberación histamínica, junto con eritema facial, tras la inyección de dosis superiores a 2 × ED₉₅, en 10-15 segundos.

Estos efectos se pueden minimizar

reduciendo la velocidad de inyección. Por otra parte, tras la administración de 0,05 a 0,1 mg/lg puede aparecer una reducción significativa de la Frecuencia Cardíaca a los 10-15 segundos.

Sin embargo, todos estos efectos resultan insignificantes en la práctica clínica.

Al respecto, conviene recordar que la liberación de histamina por los derivados bencilisoquinoleínicos está bien establecida, aunque su importancia es diferente para los diversos RMND decreciendo en el siguiente orden:

Tubocurarina > Metocurina > Atracurio > Mivacurio > Doxacurio.

La relación entre efectos cardiovasculares, dosis y velocidad de inyección es importante a nivel clínico por existir una relación directa dosis/respuesta, aunque es característica del Mivacurio no acompañarse de aumento de la duración del efecto. Ello permite el

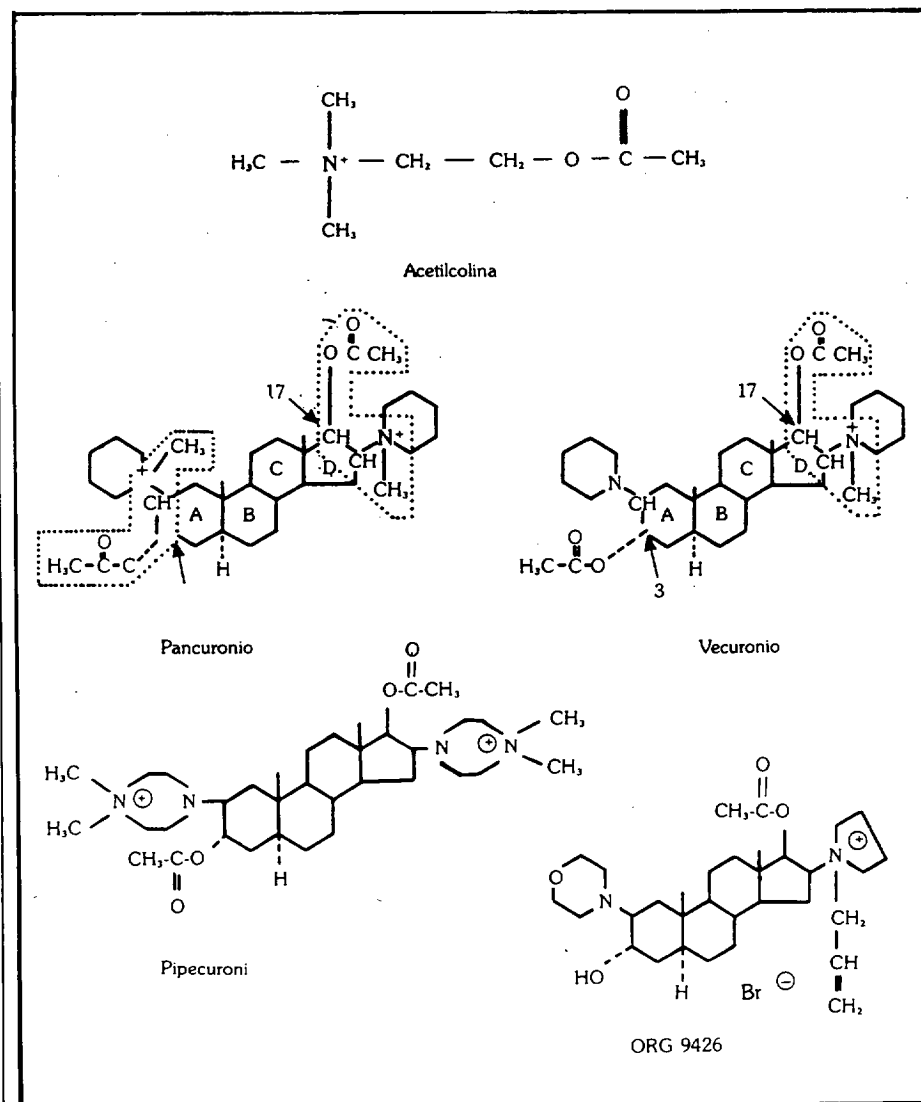


Figura 1. Estructuras químicas de la acetilcolina y de los RMND de origen esteroideo. Compuestos monocuaternarios a la derecha, biscuaternarios a la izquierda. Los fragmentos de acetilcolina en el pancuronio y vecuronio están contorneados por línea de puntos. Las flechas en 3 y 17 se refieren a los átomos de carbono que son desacetilados por metabolización (de Alvarez Gómez, *Act Anest Reanim*, 1991, 2:83-84).

empleo de concentraciones más elevadas para facilitar la intubación, sin que esto suponga incrementar la duración; no hay que perder de vista la posibilidad de efectos secundarios cardiovasculares más intensos, que aparecen con cantidades superiores a los 0,15 mg/kg. Estos efectos son transitorios en pacientes sanos, pero pueden tener graves repercusiones en pacientes con trastornos cardiovasculares, patología coronaria o en tratamiento con drogas beta-bloqueantes o diuréticos.

Para reducir sus efectos colaterales, se ha sugerido (74, 75) prolongar el tiempo de inyección a 30-60 segundos tal como se hace con el Atracurio.

También se ha sugerido aplicar anti-histamínicos bloqueantes H_1 y H_2 , de modo profiláctico.

Entre sus interacciones farmacológicas destacan las producidas con halogenados (76), que potencian sus efectos y prolongan la duración del bloqueo. Así por ejemplo, si bajo anestesia balanceada, la ED_{95} es de 0,08 mg/kg, con isoflurano es de 0,05 mg/kg y la duración del efecto es de $15,3 \pm 10$ minutos y de $21,5 \pm 1,3$ minutos respectivamente.

Sin embargo, el índice de recuperación para dosis de 0,05 mg/kg, no presentó notables diferencias en ambos casos (77, 78).

En cuanto a su uso en cirugía pediátrica (79, 80), parece que la ED_{95} es el doble que en adultos, y el tiempo de recuperación es respectivamente la mitad y un tercio que para las dosis equipotenciales de Atracurio y Vecuronio.

La degradación parece mayor en aquellos niños con colinesterasas plasmáticas elevadas, pero no hay correlación significativa entre las concentraciones de colinesterasa plasmática y la duración del efecto.

CONCLUSIONES

De los distintos RMND analizados, el Pipecuronio ya se encuentra comercializado (ARDUAN®), aunque aún no en nuestro país; Mivacurio y Doxacurio, según nuestras noticias, serán introducidos en breve plazo; mientras que los productos ORG 9426 y ORG 9991 se encuentran aún en fase experimental.

Como se ha visto todos ellos presentan aspectos prometedores e interesantes que permiten complementar e incluso sustituir, según los casos, el abanico de los actualmente disponibles.

Ha sido nuestra intención revisar y

compilar sus principales características, con vistas a facilitar la comprensión de los numerosos cambios realizados, y al mismo tiempo, proporcionar al lector una idea global del estado de las investigaciones en este campo. Aunque so-

mos conscientes de que las auténticas conclusiones las iremos extrayendo todos de forma progresiva cuando dispongamos de estos fármacos y los podamos introducir en nuestra práctica clínica diaria.

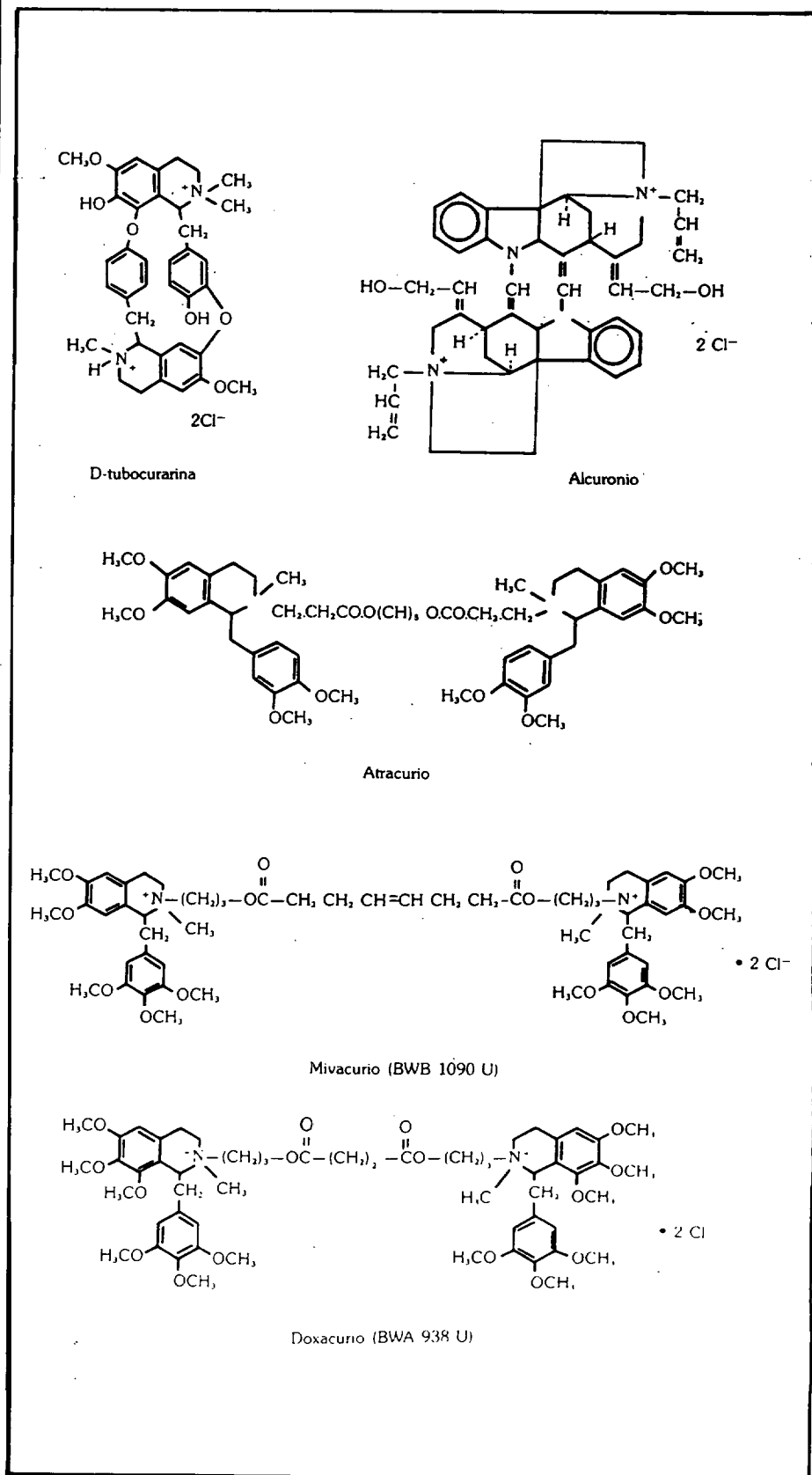


Figura 2. Estructuras químicas de la D-tubocurarina y de los RMND bencilisoquinoleínicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Alant D., Darvas K., Weltner J., et al. First Clinical experience with a new neuromuscular blocker. *Arzneimittel Forschung*, 1980; 30:374-9.
- 2.—Buntjatjan A., Miheev V. Clinical experience with a new steroid muscle relaxant: Pipecuronium bromide. *Arzneimittel Forschung*, 1980; 30:383-5.
- 3.—Tassonyi E., Szabo G., Vimlati L. Pipecuronium bromide (Arduan®). En: Kharkevich DA (Ed). *Handbook of experimental Pharmacology*. Berlin: Springer Verlag, 1986:590-616.
- 4.—Kárpáti E., Biró K. Pharmacological study of a new competitive neuromuscular blocking steroid: Pipecuronium bromide. *Arzneimittel Forschung*, 1980; 30:346-54.
- 5.—Boros M., Szenohradsky J., Nertesz A., Marosi GY., Tatsek L. Clinical experiments with pipecuronium bromide. *Acta Chir Hung* 1983; 24:207-13.
- 6.—Boros M., Szenohradsky J., et al. Comparative Clinical study of pipecuronium bromide and pancuronium bromide. *Arzneimittel Forschung* 1980; 30:398-93.
- 7.—Tassonyi E., Szabo G., Vimlati L. The use of pipecuronium bromide (Arduan®) in anesthesiology. En: Kharkevich DA (ed). *Handbook of Experimental Pharmacology*. Vol. 79. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer Verlag, 1986:599-616.
- 8.—Foldes FF, Nagashima H. et al. The human cumulative dose-response of pipecuronium bromide under balanced anesthesia. *Anesthesiology*, 1986; 65:116A.
- 9.—Azad SS., Goldberg ME., Larijani GE., et al. The dose-response evaluation of pipecuronium bromide in elderly population under balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1987; 67:370A.
- 10.—Larijani GE., Bartkowski RR., Azad SS., et al. Clinical pharmacology of pipecuronium bromide. *Anesth Analg* 1989; 68:734-739.
- 11.—Katz RL. Clinical neuromuscular pharmacology of pancuronium. *Anesthesiology*, 1971; 34:550-555.
- 12.—Kerr WJ., Baird WL. Clinical studies on ORG NC45. Comparison with pancuronium. *Br J Anaesth* 1982; 54:1159-65.
- 13.—Engbaek J., Ording H., et al. Cardiac effects of Vecuronium and Pancuronium during halothane anesthesia. *Br J Anaesth*, 1990; 37 (5):549-55.
- 14.—Alvarez Gómez JA. Farmacología comparada de los relajantes musculares no despolarizantes. *Act Anesth Reanim* 1991; 2:82-97.
- 15.—Foldes FF, Nagashima H., Ohta Y., et al. Modification of the neuromuscular blocking effect of vecuronium by various anesthetic agents. En: Agoston S., Bowman WC., Miller RD., Viby-mogensen J (eds). *Clinical experiences with Norcuron®*. Amsterdam Excerpta Medica 1983; 132-9.
- 16.—Rupp SM., Richardson FJ., Agoston S. Dose-response relation and time course of action of pipecuronium bromide in humans anesthetized with nitrous oxide and isoflurane, halothane or droperidol and fentanyl. *Anesth Analg* 1989; 68:208-13.
- 17.—Foldes FF., Kobayashi D., Kinjo M., et al. Presynaptic effect of muscle relaxants on the release of ³H-norepinephrine controlled by endogenous acetylcholine in guinea pig atrium. *Neural Transm* 1988; 76:169-80.
- 18.—Caldwell JE., Canfel PC., et al. The influence of renal failure on the pharmacokinetics and duration of the action of pipecuronium bromide in patients anesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology*, 1989; 70:7-12.
- 19.—Shanks CA. Pharmacokinetics of the non-despolarising relaxants applied to the calculation of bolus and infusion dosage regimens. *Anesthesiology* 1986; 64:72-86.
- 20.—Reindenberg MM., Afrime M. Influence of the idasease on binding of drugs to plasma proteins. *Ann NY Acad Sci*. 1973; 62:29-32.
- 21.—Wood M., Stone WJ., Wood AJJ. Plasma binding of pancuronium. Effects of age, sex and disease. *Anesth Analg* 1983; 62:29-32.
- 22.—Furuta T., Canfel PC., et al. Quantitation of Pancuronium, 3-desacetylpancuronium, ve-

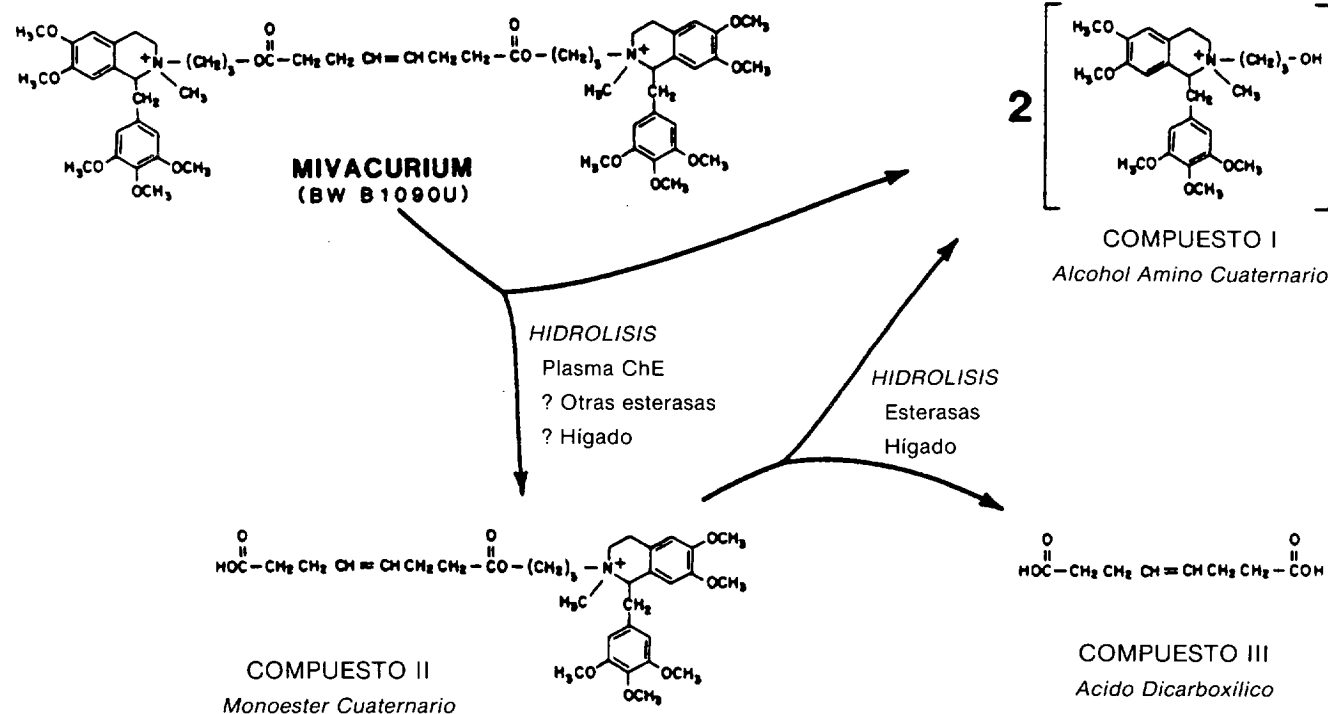


Figura 3. Vía metabólica propuesta para el mivacurio. La hidrólisis total finalmente podría dar lugar a dos moléculas de amino alcohol cuaternario (Compuesto I) y una molécula del ácido carboxílico (Compuesto III). El monoéster cuaternario (Compuesto II) podría ser un intermedio o podría ser eliminado alternativamente como un producto final. Los compuestos I y II han sido identificados en orina humana. Otras rutas del metabolismo y/o eliminación del mivacurio son posibles (de Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ, et al. *Anesthesiology*, 1988; 68:730).

- curonium, 3 desacetylvecuronium, pipecuronium and 3-desacetylpipecuronium in biological fluids by capillary gas chromatography using nitrogen sensitive detection. *J Chromatogr* 1988; 427:41-53.
- 23.—Stanski DR., Wsotkins WD. Drug disposition in anesthesia. Orlando Grune & Stratton 1982; 1-46.
 - 24.—Miller RD, Agoston S., et al. Effect of diferent anesthetics on the phamacokinetics and pharmacodinamics of pancuronium in the cat. *Acta Anesthesiol Sacnd* 1979; 23:285-290.
 - 25.—Kat RL., Norman J., et al. A comparasion of the effects of suxamethonium and tubocurare in patients in London and New York. *Br J Anaesth* 1969; 41:1041-7.
 - 26.—Krieg N., Heindricks HHL., Crul JF. Influence of suxamethonium on the potency of ORG NC 45 in anesthetized patients. *Br J Anaesth* 1981; 53:259-61.
 - 27.—Baker T., Agüero A., et al. Prejunctional effects of vecuronium in the cat. *Anesthesiology* 1986; 65:4-15.
 - 28.—Waud BE., Waud DR. Interaction among agents that block and plate depolarization competitively. *Anesthesiology*, 1985; 63:4-15.
 - 29.—Simon G., Biro K., Karpati E., Tuba Z. The effect of the steroid muscle relaxant pipecuronium bromide on the acetulcholinesterase activity of red blood cells in vitro. *Drug Res* 1980; 30:360-3.
 - 30.—Dubois MY., Fleming NW., Lea DE. Effects of succinylcholine on the pharmacodynamics of pipecuronium and pancuronium. *Anesth Analg* 1991; 72:364-8.
 - 31.—sarnier JB., et al. Clinical, pharmacology of pipecuronium in infants and children during halothane anesthesia. *Anest Anal* 1990; 71:362-6.
 - 32.—Wierda JM., Richardson FJ., Agoston S. Dose-response relation and time course of action of pipecuronium bromide in humans anesthetized with nitrous oxide and isoflurane, halothane or droperidol and fentanyl. *Anest Analg* 1989; 68:208-13.
 - 34.—Basta SJ., Savarese JJ., Ali HH., et al. Clinical pharmacology of doxacurium chloride. *Anesthesiology* 1988; 69:478-486.
 - 35.—Basta SJ., Savarese JJ., Ali HH., et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of BW A938V: a new long-acting neuromuscular blocking drug. [abstract]. *Anesthesiology* 1986; 65:281A.
 - 36.—Scott RPF., Norman J. Doxacurium chloride: a preliminary clinical trial. *Br J Anesthe* 1989; 62:373-377.
 - 37.—Kat JA., et al. Dose-response relationships of doxacurium chloride in humans during anesthesia with nitrous oxide and fentanyl, enflurane, isoflurane or halothane. *Anesthesiology* 1989; 70:432-36.
 - 38.—Lennoin HRL., et al. Doxacurium chloride for neuromusculr blockade before tracheal intubation and surgery during nitrous oxide-oxygen-narcotic-enflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1989; 68:255-60.
 - 39.—Savarese JJ., et al. The clinical pharmacology of metocurine. Dimethyltubocurarine revisted. *Anesthesiology* 1977; 47:277-84.
 - 40.—Kirtz RJ., Karis JH., Ginsberg S. A study in vitro of a new short acting nondespolarising neuromuscular blocking agent. *Biochem Pharmacol* 1969; 18:871-881.
 - 41.—Katz RL. Clinical neuromuscular pharmacology of pancuronium. *Anesthesiology* 1971; 34:277-84.
 - 42.—Stoops CM., Curtis CA., Kovach DA., et al. A study of hemodynamic effects of BW A 938 V in coronary artery bypass graft and valve replacement patients receiving oxygen-sufentanil anesthesia (abstract). *Anesthesiology* 1987; 67:A368.
 - 43.—Konstadt S., et al. A study of the hemodynamic effects of BW A938V, a new long acting depolarising muscle relaxant (Abstract). *Anesthesiology* 1987; 67:A369.
 - 44.—Cook DR., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Anesth Analg* 1991; 72:145-50.
 - 45.—Reich DL. Transient sistemic arterial hypotension and cutaneous flushing in reponse to doxacurium chloride. *Anesthesiology* 1989; 71:783-85.
 - 46.—Sarnier JB., et al. Clinical pharmacology of doxacurium chloride (BW A938V) in children. *Anesth Analg* 1988; 67:303-6.
 - 47.—Dresner DL., Basta SJ., Ali HH., et al. Pharmacocynetics and pharmacodynamics of doxacurium in young and elderly patients during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 71:498-502.
 - 48.—McLeod K., et al. Effects of ageing on the pharmacokinetics of pancuronium. *Br J Anaesth* 1979; 51:435.
 - 49.—Fisher MM. Munro I. Life-threatening anaphylactoid rections to muscle relaxants. *Anest Analg* 1983; 62:559-64.
 - 50.—Verveloet D., et al. Anaphylactoid reactions to muscle relaxants under general anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 65:348-53.
 - 51.—Paton W. Histamine releas compounds of simple chemical structure. *Pharmacol Rev* 1957; 9:269-301.
 - 52.—Beaven MA. Anaphylactoid reactions to anesthetic drugs. *Anesthesiology* 1981; 55:3-5.
 - 53.—Muir AW., et al. The effects of a new neuromuscular blocking agent (DRG 9426) in anesthetized cats and pigs in isolated nerve-muscle preparation. *Br J Anaesth* 1989; 63:400-10.
 - 54.—Ver 53.
 - 55.—Wierda JM., et al. Clinical observations on the neuromuscular blocking action ORG 9426, a nre steroideal non-despolarising agent. *Br J Anaesth* 1990; 64:521-23.
 - 56.—Ver 53.
 - 57.—Savarese JJ., et al. Comparative pharmacology of BW 1090 in rhesus monkeys. *Anesthesiology* 1984; 61:306A.
 - 58.—Ali HH., et al. Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW 1090V) infusion: comparasion with vecuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 1988; 61:541-46.
 - 59.—Savarese JJ., et al. Cardiovascular effects of BW B1090 V in patients under nitrous oxide-oxygen anaesthesia. *Anesthesiology* 1985; 63:A319.
 - 60.—Savarese JJ., et al. 90 and 120 seconds tracheal intubation with BW B1090V: clinical conditions with and without orimig after fentanyl thioipental induction. *Anesthesiology* 1986; 65:A283.
 - 61.—Savarese JJ., et al. The clinical pharmacology of mivacurium chloride (BW 81090V). *Anesthesiology* 1988; 68:723-32.
 - 62.—Savarese JJ., et al. The clinical pharmacology of BW A444V: a new non despolarising ster relaxant of intermediate duration. *Anesthesiology* 1983; 53:333-341.
 - 63.—Savarese JJ., et al. Twitch tetanus and train of four as indice of recovery in nondespolarising neuromuscular bickade. *Anesthesiology* 1981; 54:294-97.
 - 64.—Basta SJ., et al. Clinical pharmacology of atracurium dibesylate (BW 33A). A new non despolarising muscle relaxant. *Anesth Analg* 1982; 72:29.
 - 65.—Payne JP., Hughes R. Evaluation of atracurium in anesthetized man. *Br J Anaesth* 1981; 53:45-54.
 - 66.—Katz RL., Ryan JF. The neuromuscular effects of suxamethonium in man. *Br J Anaesth* 19969; 41:381-90.
 - 67.—Watts LF., Dillon JB. Clinical studies on succinylcholine chloride. *Anesthesiology* 1967; 28:372-76.
 - 68.—Schwartz S., et al. Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. *Anesthesiology* 1985; 62:388-91.
 - 69.—Mehta MP., et al. Facilitation of rapid sequence endotracheal intubations with divided doses of non despolarising neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 1985; 62:392-95.
 - 70.—Basta SJ., et al. The neuromuscular pharmacology of BW 1090 V in anesthetized patients. *Anesthesiology* 1985; 63:A318.
 - 71.—Cook DR., et al. In vitro metabolism of mivacurium chloride (Bw B1090V) and succinylcholine. *Anesth Analg* 1989; 68:452-56.
 - 72.—Ostergaard D., et al. Mivacurium induced neuromuscular blockade in patients heterozygous for the atypical gene for plasma cholinesterase. *Anesthesiology* 1989; 71:A782.
 - 73.—Savarese JJ., et al. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090V) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1989; 70:386-94.
 - 74.—Savarese JJ. The autonomic margin of safety of metocurine and d-tubocurarine. *Anesthesiology* 1979; 50:466.
 - 75.—Scott RPF., et al. Atracurium: strategies for preventing histamine release and attenuating the haemodynamic response. *Br J Anaesth* 1985; 57:550-55.
 - 76.—Choi WW., et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride in surgical patients receiving nitrous oxide-narcotic or nitrous oxide-isoflurane anesthesia. *Can J Anaesth* 1989; 36:641-50.
 - 77.—Caldwell JE., et al. Comparasion of the neuromuscular block induced by mivecurium, suxamethonium or atracurium during nitrous oxide-fentanyl anesthesia. *Br J Anaesth* 1989; 63:393-99.
 - 78.—Webwe S., et al. Mivacurium chlorid (BW B1090V) induced neuromuscular blockade during nitrous oxide-isoflurane and nitrous oxide-narcotic anesthesia in adult surgical patients. *Anesth Analg* 1988; 67:495-9.
 - 79.—Alifimoff JK., Goudsouzian NG. Continuous infusion of mivacurium chloride in children. *Br J Anaesth* 1989; 63:520-24.
 - 80.—Goudsouzian NG., et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children. *Anesthesiology* 1989; 70:237-42.