

Nuevos relajantes musculares en anestesiología y reanimación

Ricardo Castelbón Velao*

RESUMEN

Se estudian tres nuevos relajantes neuromusculares no despolarizantes (RMND) PIPECURONIUM, DOXACURIUM y MIVACURIUM. El primero de ellos ampliamente estudiado y usado en la Europa del Este. Los dos primeros son considerados como de larga duración, proporcionando gran estabilidad hemodinámica y sin efectos secundarios. El mivacurium es considerado como de corta duración, es metabolizado por las colinesterasas plasmáticas, provoca una ligera liberación de histamina y causa disminución transitoria de la tensión arterial.

SUMMARY

Three new depolarizant muscle relaxants (NDMR) were assessed. PIPECURONIUM, DOXACURIUM and MIVACURIUM. The first one largely used in Eastern Europe, pipecuronium and doxacurium were considered as long-acting NDMR with a great haemodynamic stability and without secondary effects.

Mivacurium are considered as a short-acting NDMR, its rapidly broken down by plasma cholinesterase. Mivacurium releases histamina and cause transient hypotension.

INTRODUCCION

La introducción en 1942, por Griffith y Johnson¹, de la d-tubocurarina en la práctica anestésica¹³ supuso, sin lugar a dudas, una revolución en nuestra especialidad y todo ello a pesar de las críticas vertidas en un estudio realizado por Beechen y Todd en 1954 y en el que encontraban una mortalidad seis veces superior en los pacientes relajados sobre los que no lo estaban. La generalización en el uso de los relajantes musculares implicó, no obstante, la aparición de una nueva situación hasta entonces desconocida, y fue el despertar intraoperatorio relajado y en ocasiones, con dolor, inadvertido por el anestesiólogo. La relajación muscular había hecho desaparecer un signo de profundidad anestésica que era la ausencia de movi-

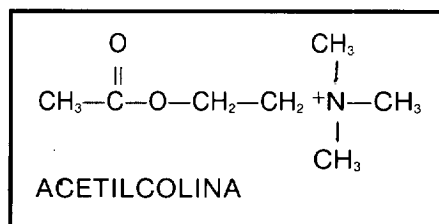


Figura 1.

mientos intraoperatorios¹³. La intención de este artículo es aproximar a todos los que les pueda interesar, pero fundamentalmente, a anestesiólogos e intensivistas, a los nuevos relajantes musculares: PIPECURONIUM, DOXACURIUM y MIVACURIUM.

BIOQUIMICA

Las drogas bloqueantes neuromusculares son compuestos de amonio

cuaternario, cuya estructura está relacionada con la Acetilcolina. (Figura 1).

La mayoría contienen dos cargas positivas o, al menos, potencialmente positivas, que están separadas por una estructura en puente lipofílica y de tamaño variable¹³. Por otro lado sus moléculas son grandes, con un PM de 600 a 1.000 daltons. Debido a que los relajantes musculares no despolarizantes son hidrosolubles y poseen un alto grado de ionización, atraviesan con mucha dificultad las membranas celulares, de naturaleza lipídica. En consecuencia, la mayor parte de las moléculas de los RMND quedan en el espacio extracelular¹⁹. De igual forma no son, en general, metabolizadas activamente en el hígado. Hay dos razones fundamentales; la primera que su hidrosolubilidad inhibe su captación por los hepatocitos y la segunda, que el citocromo P450 precisa sustratos lipofílicos, lo que excluye a los RMND por su carácter, en general, hidrosoluble.

* Capitán de Sanidad (Medicina). Alumno del Diploma de Anestesiología y Reanimación. HMC "Gómez Ulla".

BROMURO DE PIPECURONIUM

El pipecuronium es un RMND sintetizado en Hungría y de amplia utilización en la Europa del Este. Se le considera como de larga duración⁸. Desde un punto de vista químico se trata de un compuesto esteroideo derivado del pancuronio, pero diferenciándose de éste en que no tiene fragmentos de Acetilcolina like¹³. (Figura 2).

FARMACOLOGIA

En relación a la potencia, la ED 50 para el pipecuronium se ha establecido en 25 microgr./Kg. y la ED 95 en 45 microgr./Kg., en contraste con los 30 y 61 microgr./Kg., respectivamente, para el pancuronio²⁴. La potencia del fármaco se ve influenciada de forma importante con la utilización simultánea de anestésicos inhalatorios y la ED 95 disminuye hasta los 23.6 microgr./Kg. cuando se utiliza Enflurano^{9,26}. Sin embargo, el Halothane en contraste con el anterior, no prolonga significativamente el bloqueo inducido por el pipecuronio²⁶. La ED 95 del pipecuronio es estadísticamente menor para los pacientes comprendidos entre los 3 y 6 meses de edad, que entre los niños mayores de un año, durante la anestesia con protóxido-halotano²⁰. Para la anestesia balanceada son válidas las siguientes dosis para recién nacidos, niños menores de un año y mayores de un año: 40-50 microgr./Kg., 50-60 microgr./Kg. y 80-90 microgr./Kg. respectivamente¹. Otros autores proponen: ED 50 de 45 ± 5.8 microgr./Kg. y ED 95 de 70.5 ± 9.3 microgr./Kg. para niños mayores de 2 años¹⁶. (Figura 3).

El comienzo de acción para una dosis de 1.5 veces la ED 95 es de cuatro minutos y la duración clínica es de 102 ± 12 minutos, con un aclaramiento de 1.8 ± 0.2 ml/min/Kg²⁸. Aproximadamente el 56% de la dosis administrada se recupera en la orina dentro de las 24 horas siguientes, y aproximadamente el 25% es el metabolito 3desacetil pipecuronium²⁷.

En estudios realizados en perros con/sin pedículos renales ligados se advierte, tras la administración de 100 microgr./Kg., que la vida media de eliminación llega, en algunos casos, a cuadruplicarse: 44.8 ± 2.6 min. en los animales con los pedículos renales íntegros, frente a los 196.7 min. para los perros con los pedículos ligados¹⁰.

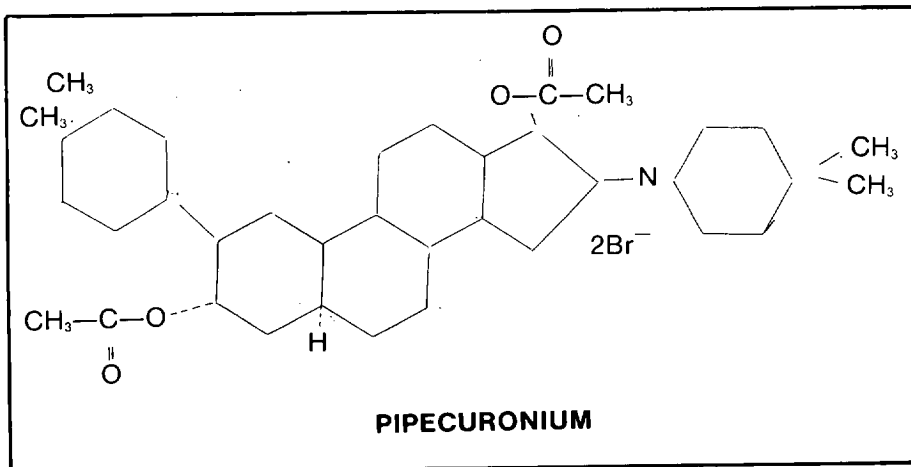


Figura 2.

Ocho horas después de la administración IV. a perros intactos el 77% de la dosis aparecía en la orina, el 5.5% en la bilis y el 3.3% en el hígado¹⁰.

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Son múltiples los trabajos en los que se reseña específicamente la ausencia de efectos secundarios a nivel cardiovascular, tanto sobre el ritmo y frecuencia cardíaca como sobre la tensión arterial^{13, 20, 23, 25, 27}. En animales de experimentación son necesarias dosis de hasta 800-1.000 veces la ED 95, para producir cambios a nivel cardiovascular.

No produce liberación de histamina ni efectos sobre los ganglios autónomos¹³. (Figura 4).

DOXACURIUM (BW A938U)

El cloruro de doxacurium es un nuevo relajante muscular no despolarizante de estructura bencilisoquinolinica. (Figura 5). Se le considera como RMND de larga duración^{2, 12, 17}.

FARMACOLOGIA

La ED 95 para el doxacurium oscila entre los 25 microgr./Kg. de algunos autores^{4, 22} y los 40 microgr./Kg. de otros¹³.

Estudios preliminares han demostrado una eliminación doble, renal y hepatobiliar para el doxacurium, así como una lenta hidrólisis por la colinesterasa plasmática⁷, si bien todos los autores apuntan hacia una mayor

DROGA	POTENCIA	DOSIS	MANTENIMIENTO		
		INTUBACION	N ₂ O	HALOTHANE	ENFLURANE ²
PANCURONIUM	1	0,06-0,08	0,04-0,06	0,03-0,04	0,02-0,03
PIPECURONIUM	0,9	0,10	0,06	0,05	0,04
DOXACURIUM	0,4	0,06	0,04	0,03	0,02
MIVACURIUM	1,6	0,18	0,10	0,08	0,06

Dosis propuestas para unas buenas condiciones de intubación o relajación abdominal adecuada. (Tomado de Miller).
² Probablemente el Isoflurano también.

Figura 3.

DROGA	GLANGLIOS AUTONOMOS	CARDIOVASCULAR	LIBERACION HISTAMINA
PANCURONIUM	NINGUNO	TAQUICARDIA	NO
PIPECURONIUM	NINGUNO	NINGUNO	NO
DOXACURIUM	NINGUNO	NINGUNO	NO
MIVACURIUM	NINGUNO	HIPOTENSION	LIGERA

Figura 4.—Efectos de los RMND.

dependencia de la vía renal de eliminación. Se considera que entre un 60 y un 90% de la dosis administrada tiene una eliminación renal¹³.

Las variables farmacocinéticas encontradas tras la administración de una dosis ED 50 a pacientes normales vs fallo hepático vs fallo renal fueron:

1) Aclaramiento plasmático: 2.7 ± 1.6 vs 2.3 ± 0.4 vs 1.2 ± 0.7 mL/Kg./min.

2) Vida media de eliminación: 99 ± 54 vs 115 ± 31 vs 221 ± 156 min.

Estos datos demuestran que el tiempo de eliminación del fármaco llega, a veces, a cuadruplicarse en el caso de fallo renal sobre el individuo normal⁵.

La recuperación del bloqueo inducido por el doxacurium es más rápido en pacientes que toman anticonvulsivantes de forma crónica¹¹.

Los pacientes añosos tienden a tardar más tiempo en alcanzar el bloqueo y a tardar más en recuperarse que los pacientes jóvenes⁷.

EFFECTOS CLINICOS

El doxacurium no provoca liberación de histamina ni tiene acción sobre los ganglios autónomos¹³. A nivel cardiovascular parece estar desprovisto de efectos secundarios^{4, 13, 17}, si bien algunos autores refieren una ligera bradicardia⁸ tras su administración e incluso un episodio de hipotensión arterial sistémica y enrojecimiento transitorios¹⁸.

MIVACURIUM (BW B1090U)

Se trata de un nuevo RMND de estructura bencilisoquinolinica, al igual que el doxacurium. (Figura 6).

FARMACOLOGIA

La ED 95 del mivacurium oscila entre el 90 microgr./Kg. de algunos autores² y los 73 microgr./Kg. de otros¹⁴. Estas dosis disminuyen hasta los 53 microgr./Kg. si la anestesia es realizada con 1.25 MAC de isoflurano, siendo de destacar que con halothane 1.25 MAC no sólo disminuye la ED 95 si no que en algún estudio, incluso aumenta hasta 80 microgr./Kg.¹⁴

La duración del bloqueo, entendiendo

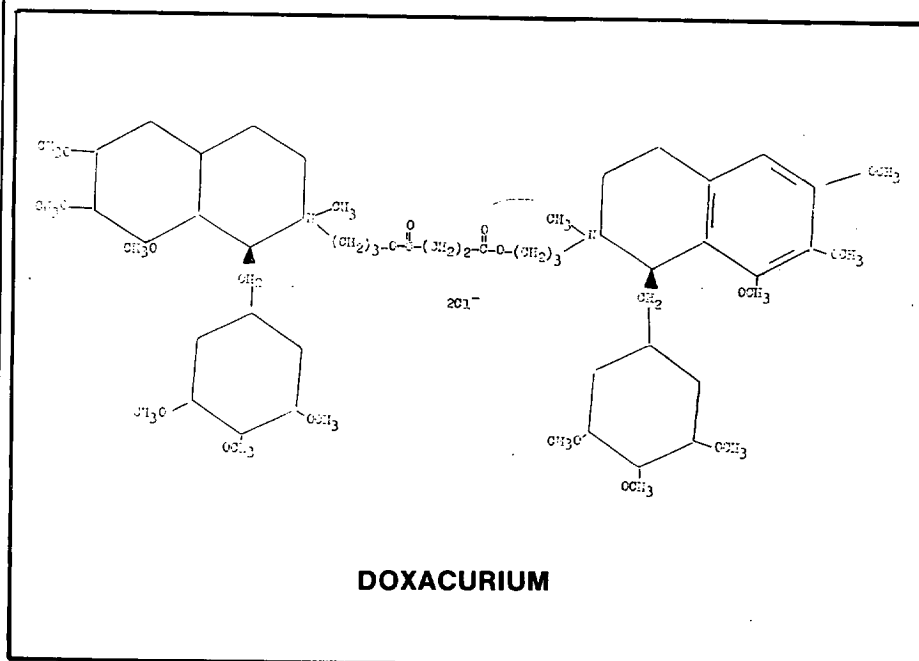


Figura 5.

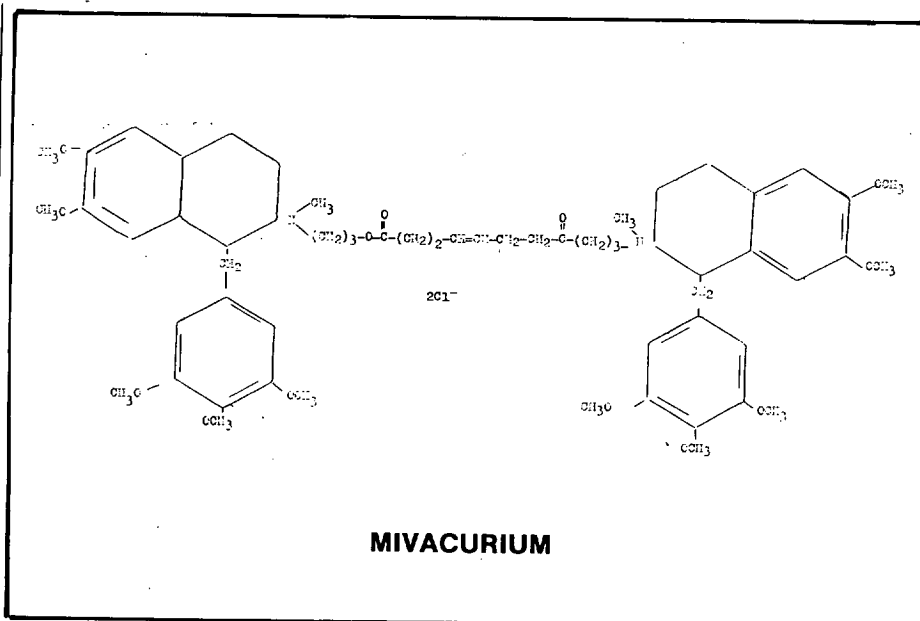


Figura 6.

como tal el tiempo que pasa desde la administración de una dosis hasta la recuperación del 85%, tras la inyección de 50 microgr./Kg. es de 15.3 ± 1 min. en una anestesia N20-O2-fentanilo y se prolonga hasta los 21.5 ± 1.3 min. cuando se asocia a isoflurano⁶.

Es hidrolizado por las colinesterasas plasmáticas¹³ y sin lugar a dudas es

PANCURONIO	60-80
PIPECURONIUM	60-90
DOXACURIUM	60-90
MIVACURIUM	< 10

Figura 7.—Porcentaje de la dosis administrada que es eliminada por vía renal.

junto al atracurio el RMND de elección para individuos en fallo renal dado que tan sólo el 10% de la dosis administrada es eliminada por el riñón¹³. (Figura 7).

EFFECTOS CLINICOS

Es un débil liberador de histamina aproximadamente en la misma medida que pueda hacerlo el atracurio¹³.

Los efectos a nivel cardiovascular son palpables, a diferencia de los anteriores, y en algún estudio se refieren disminuciones de la tensión arterial mayores del 20% con dosis altas³, lo cierto es que la mayoría de los estudios refieren que la administración lenta, mayor de 30 seg., minimiza en gran medida estas alteraciones^{6, 14, 15}.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—Alberts Zent-Gyorgi Medical University. "A pharmacodynamic study of Pipecuronium Bromide in newborn infants and children". *Cah Anesthesiol.* Marzo 1990; 38 (2); páginas 79-85.
- 2.—BASTA, S.J., SAVARESE, J.J., ALI, H.H., SCOTT, R.P.F., et al.: "The neuromuscular Pharmacology of BW 1090V in anesthetized patients". *Anesthesiology* 63, A 318, 1985.
- 3.—CALDWELL, J.C., HEIER, T., KITTS, J.B., LYNAM, D.P., FAHEY, M.R., MILLER, R.D.: "Comparison of the neuromuscular block induced by Mivacurium, Suxamethonium or Atracurium during nitrous oxide-fentanyl anaesthesia". *Br. J. Anaesth.* Octubre 1989, 63 (4); páginas 393-9.
- 4.—CASHMAN, J.N., LUKE, J.J., JONES, R.M.: "Neuromuscular block with Doxacurium in patients with normal or absent renal function". *Br. J. Anaesth.* Febrero 1990, 64 (2); páginas 186-92.
- 5.—COOK, D.R., FREEMAN, J.A., LAI, A.A., ROBERTSON, K.A., KANG, Y., STILLER, R.L., AGGARWAL, S.: "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Doxacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure". *Anesth.-Analg.* Febrero 1991, 72 (2); páginas 145-50.
- 6.—CHOI, W.W., MAHTA, M.P., MURRAY, D.J., SOKOLL, M.D., FORBES, R.B., GERGIS, S.D., ABAUDONIA, M., KIRCHNER, J.: "Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride in surgical patients receiving nitrous oxide-narcotic or nitrous oxide-isoflurane anaesthesia". *Can. J. An.* Noviembre 1989, 36 (6); páginas 641-50.
- 7.—DRESNER, D.L., BASTA, S.J., ALI, H.H., SCHWARTZ, A.F., EMBREE, P.B., WARGIN, W.A., LAI, A.A., BRADY, K.A., SAVARESE, J.J.: "Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of doxacurium in young and elderly patients during isoflurane anesthesia". *Anesth.-Analg.* Noviembre 1990, 71 (5); páginas 498-502.
- 8.—EMMOT, R.S., BRACEY, B.J., GOLDHILL, D.R., YATE, P.M., PLYNN, P.J.: "Cardiovascular effects doxacurium, pancuronium and vecuronium in anaesthetized patients presenting for coronary artery bypass surgery". *Br. J. Anaesth.* Octubre 1990, 65 (4); páginas 480-6.
- 9.—FOLDES, F.F., HAGASHIMA, H., HGUEN, H.D., DUNCALF, D., GOLDINER, P.L.: "Neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium". *Can. J. Anaesth.* Julio 1990, 37 (5); páginas 549-55.
- 10.—KHUANI BRADY, K.S., SHARMA, M., CHUNG, K., MILLER, R.D., AGOSTON, S., CALDWELL, J.E.: "Pharmacokinetics and disposition of pipecuronium bromide in dogs with and without ligated renal pedicles". *Anesthesiology*, Diciembre 1989, 71 (6); 919-22.
- 11.—MATTEO, R.S., WEINSTEIN, J.A., HALEVY, J.D., YOUNG, W.L., ABOU DONIA, M.M.: Accelerated recovery from doxacurium induced neuromuscular blockade in patients receiving chronic anticonvulsant therapy". *Compact Cambridge: Medline.* September 1991.
- 12.—MEHTA, M.P., MURRAY, D., FORBES, R., CHOI, W.W., et al.: "Neuromuscular and cardiovascular effects in patients with BWA938V". *Anesthesiology* 65; A 280, 1986.
- 13.—MILLER, R.D.: *Anesthesia*. Tercera edición. Páginas 389-436. Churchill-Livingstone, New-York 1990.
- 14.—PEARSON, K.S., FROM, R.P., CHOI, W.W., ABOUDONIA, M., SOKOLL, M.D.: Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride during nitrous oxide-narcotic, nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-isoflurane anesthesia in surgical patients". *Middle-las-J.-Anesthesiol.* Junio 1990, 10 (5); páginas 469-78.
- 15.—PEARSON, K.S., FROM, R.P., CHOI, W.W., ABOUDONIA, M., SOKOLL, M.D.: "Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride during nitrous oxide-fentanyl-thiopentone and nitrous oxide-halothane anaesthesia". *Br. J. Anaesth.* Febrero 1990, 64 (2); páginas 193-8.
- 16.—PITTET, J.F., TASSONI, E., MOREL, D.R., GEMPERLE, G., ROUGE, J.C.: "Neuromuscular effect of pipecuronium bromide in infants and children during nitrous oxide-alfentanil anaesthesia". *Anesthesiology*, Marzo 1990, 72 (3); páginas 432-5.
- 17.—REICH, D.L., KONSTADT, S.N., THYS, D.M., HILLER, Z., RAYMON, R., KAPLAN, J.A.: Effects of doxacurium chloride on biventricular cardiac function in patients with cardiac disease". *Br. J. Anaesth.* Diciembre 1989, 63 (6); páginas 675-81.
- 18.—REICH, D.L.: "Transient systemic arterial hypotension and cutaneous flushing in response to doxacurium chloride". *Anesthesiology*, Noviembre 1989, 71 (5); páginas 783-5.
- 19.—RUPP, S.M.: "Muscle relaxants. Side effects and a rational approach to selection". *Clinical pharmacology*, 1987, 7; páginas 2-31.
- 20.—SARNER, J.B., BRANDON, B.W., DONG, M.L., PICKLE, D., COOK, D.R., WEINBERGER, M.J.: "Clinical pharmacology of pipecuronium in infants and children during halothane anesthesia". *Anesth. Analg.* Octubre 1990, 71 (4); páginas 362-6.
- 21.—SCOTT, R.P.F.: "Doxacurium chloride: a preliminary clinical trial". *Br. J. Anaesth.* 1989, 62; páginas 373-7.
- 22.—SMITH, R.M.: "Anesthesia for infants and children". Quinta edición. Páginas 157-200. The C. V. Mosby company, St. Louis 1990.
- 23.—STANLEY, J.C., MIRAKHUR, R.K.: "Comparison of the haemodynamic effects of pipecuronium and pancuronium during Fentanyl Anesthesia". *Acta-Anaesthesiol-Scand.* Abril 1991, 35 (3); páginas 262-6.
- 24.—STANLEY, J.C., MIRAKHUR, R.K.: "Comparative potency of pipecuronium bromide and pancuronium bromide". *Br. J. Anaesth.* Diciembre 1989, 63 (6); páginas 754-5.
- 25.—SUGAI, N., YAJIMA, C., NUMATA, K., IRIMADA, T., HASHIMOTO, Y., ITAGAKI, T., KATSUMATA, N., SUZUKY, H., AOKI, T., FUKUSHIMA, K., et al.: "Evaluation of the action of pipecuronium bromide in patients under halothane anesthesia. A comparison with pancuronium bromide regarding their neuromuscular blocking and cardiovascular effects". *Masui.* Marzo 1990, 39 (3); páginas 293-300.
- 26.—SWEN, J., RASHKOWSKY, O.M., KET, J.M., KOOT, H.W., HERMANS, J., AGOSTON, S.: "Interaction between nondepolarizing neuromuscular blocking agents and inhalational anesthetics". *Anesth. Analg.* Diciembre 1989, 69 (6); páginas 752-5.
- 27.—WIERDA, J.M., KARLICEK, G.F., VANDENBROM, R.H., PINTO, I., MEIJER, D.K., AGOSTON, S.: "Pharmacokinetics and cardiovascular dynamics of pipecuronium bromide during coronary artery surgery". *Can. J. Anesth.* Marzo 1990, 37 (2); páginas 183-91.
- 28.—YAJIMA, C., SUGAI, N., HANAOKA, K., NUMATA, K., YAMAMOTO, K., KUSHIDA, Y., MURAKAMI, S., YAMAMURA, H.: "Comparative pharmacokinetics of pipecuronium bromide, pancuronium bromide, and vecuronium bromide in anesthetized man". *Masui.* Julio 1990, 39 (7); páginas 882-9.