

NUEVOS BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

La experimentación con el veneno sudamericano depositado en flechas, denominado curare, fue uno de los primeros ejemplos de trabajo científico en farmacología. Magendie y su discípulo Claude Bernard estudiaron los efectos de este tóxico, sobre preparaciones neuromusculares en el siglo XIX. Claude Bernard, pudo demostrar que el fármaco impedía la respuesta del músculo al estímulo nervioso y que no impedía que el músculo respondiera a la estimulación directa, ni bloqueaba la conducción en el nervio, por lo tanto parecía ejercer su acción a nivel de la unión neuromuscular.

El principio activo del curare es la d-tubocurarina, ésta es una molécula grande, en la cual existen dos estructuras de amonio cuaternario separadas por una distancia calculada en 14 Å.

Alexander Crum Brown y Thomas Richard Fraser (1868 y 1869),¹ realizaron investigaciones que permitieron conocer que la acción curarizante (bloqueadora neuromuscular) de algunos compuestos, se debía a la inclusión en su molécula de amonios cuaternarios.

Boehm,² en 1894 explicó que los alcaloides cuaternarios del curare eran más activos que los terciarios, comprobándose también que las sustancias con más de un grupo cuaternario pueden ocupar dos de los receptores colinérgicos de la placa neuromuscular, con tal de que la distancia entre ambos amonios estén entre 7 Å (como en el caso de la succinilcolina) y 14 Å (como en el caso de la d-tubocurarina).

La introducción de compuestos de curare purificados en la anestesiología,³ estimuló el interés por el desarrollo de medicamentos curariformes sintéticos. El principio que guiaba esta síntesis fue el conocimiento de que los compuestos han de tener una estructura de amonio cuaternario y que estos nitrógenos deben estar separados por una distancia óptima de 14 Å. Los compuestos resultantes fueron el trietioduro de galamina (Flaxedyl), el cloruro de benzoquinonio (Mytolon), el bromuro de decametonio (Syncurare) y el cloruro de succinilcolina (Anectine).

En 1956 Mc Shefferty y en 1964 Mc Corkindale estudiaron los constituyentes químicos de la planta *Leontice leontopetalum* linn, encontrando que uno de sus principales alcaloides era el denominado petalina, que es una sal cuaternaria, cuyo nombre químico es la l-benziltetrahidroisoquinolina,⁴ no relacionada con la molécula de la d-tubocurarina, siendo la primera estructura química con propiedades bloqueadoras neuromusculares que se degrada en un medio alcalino, por la conocida eliminación Hofmann.⁵ El siguiente paso fue la síntesis a partir de esta sal monocuaternaria, de un compuesto bicuaternario con una estructura que proporcionara un bloqueo neuromuscular competitivo de alta selectividad y que se degradara por la eliminación Hofmann.

Las dos primeras series de estos medicamentos,⁶ perdieron su potencia, además de que no eran totalmente fragmentados por el efecto Hofmann. El problema se resolvió sustrayendo de la molécula primaria el grupo Bi-l-fenocil.⁷ Esto último se experimentó en tres series de compuestos logrando mayor potencia, con degradación completa por Eliminación Hofmann, pero poseían un indeseable bloqueo vagal.

La cuarta serie constituida por cuatro compuestos,⁷ permitió una potencia útil en clínica humana, sin bloqueo vagal, con eliminación completa tipo Hofmann y una adecuada solubilidad en agua.

En 1981 Hughes hace una descripción farmacológica del atracurium⁷ y posteriormente Payne,⁸ realiza la primera experiencia clínica con atracurium en seres humanos anestesiados.

Por otra parte desde 1959, se inició la investigación de moléculas de origen esteroide con efectos terapéuticos no hormonales, de entre los cuales destacaba el bloqueo neuromuscular.⁹ Estas moléculas

las (androstanos y pregnanos), fueron conocidas detalladamente lográndose introducir dentro de su estructura química, algunos radicales que imprimieron a su conducta farmacológica tiempos de latencia y acción idóneos para situaciones clínicas, además de mayor potencia relajante muscular y menos efectos indeseables. La inclusión del radical 1,2-amino alcohol (1964), facilitó la síntesis en pocas semanas del bromuro de pancuronio (derivado bicuatenario).¹⁰

Durant,¹¹ realizó importantes investigaciones sobre 16 derivados monocuatenarios del bromuro de pancuronio, estas observaciones definieron la actividad bloqueadora neuromuscular de estos derivados durante la fase experimental y con respecto a su precursor químico.

En 1973 Buckett, Hewitt y Savage,¹² describieron la síntesis y farmacología experimental de los derivados monocuatenarios 2 beta, 16 beta dipiridino-5 alpha, 17 beta-diacetoxi-5 alpha androstanos, dando a conocer el compuesto más potente de esta serie, el ORG NC 45, sin embargo en ese momento se consideró que este compuesto no tenía ventajas con respecto al bromuro de pancuronio y se abandonó su investigación.

Durant en 1974,¹³ reportó que el ORG NC 45 no tiene efectos cardiovasculares indeseables cuando se emplea en gatos, en contraposición con la acción vagolítica del bromuro de pancuronio. En consecuencia en 1980,¹⁰ publica su ya clásico artículo en el que describe las características farmacológicas del bromuro de vecuronio (ORG NC 45), y que son a saber: inestable en agua y que en relación al pancuronio, al suprimírsele el grupo metilo del anillo esteroide disminuye su acción vagolítica, debiendo su naturaleza lipoproteica a la presencia de una amina terciaria, haciéndolo más susceptible a los microsomas hepáticos, razón por la cual su tiempo de acción es más breve, así mismo los sustituciones en el anillo B, mantienen su alta especificidad sobre el receptor colinérgico de la placa neuromuscular.

El primer trabajo reportado del empleo de vecuronio en seres humanos anestesiados lo realizó Agostom.¹⁴

Tanto el atracurium como el vecuronio, son bloqueadores neuromusculares que representan un avance sustancial en el grupo de relajantes ya que tienen menos efectos indeseables, tiempo de latencia y acción cortos permitiendo planear mejores y más racionales estrategias transanestésicas de relajación muscular.

Tienen también un amplio campo de posibilidades terapéuticas fuera de los eventos anestésicos. Y por último sus caminos biodegradativos resultan ser más inocuos para pacientes con trastornos hepáticos y renales.

REFERENCIAS

1. BROWNAL, FRASER T R: *On the connection between chemical constitution and physiological action of the salts of the ammonium bases, derived from strychnia, brucea, tebia, codein, morphine and nicotin*. Trans R Soc Edinb 1869; 25:151.
2. BOEHM R: *Einige bedachtungen uber die nernedwirkung des curarin*. Archs Eyps Path Pharmar 1894; 36:16.
3. GRIFFITH H R, JOHNSON G E: *The use of curare in general anesthesia*. Anesthesiology 1942; 3:418.
4. CAMU F, D'HOLLANDER A: *Neuromuscular blockade or fazadinium bromide (AH 8165) in renal failure patients*. Acta Anaesthesiol Scand 1987; 22:221-226.
5. CAREY F C, LEWIS J J, SIENLARE J B, SILLIAMS W D: *Some short acting linear n. n. n. trisonium esters*. J Pharm Pharmac. 196; 13 (supple): 103.
6. COPP F C, COFER G G, GREEN A F, HUGHES R, NIMMO-SMITH R H: *Two new short acting non depolarizing neuromuscular blocking agents*. Experientia 1972; 28:47.
7. HUGHES R, CHAPRIE D J: *The pharmacology of atracurium. A new competitive neuromuscular blocking agent*. Br J Anaesth 1981; 53:31-44.
8. PAYNE U P, HUGHES R: *Evaluation of atracurium anaesthetized man*. Br J Anaesth 1981; 53:45-54.
9. SAVAGE D S: *The invention and sico discovery of vecuronium*. In: Agostom S, Bowman C W, Miller D R, Viby-Nogensen J. Clinical experiences with Norcuron (ORG NC 45 Vecuronium bromide) Symposium Geneva, 21-22 april 1983. Excerpta Medica. Current clinical practice series II, 1983: 9-13.
10. SAVAGE D S, SLEIGH T, CARLYLE L C: *The Emergence of ORG NC 45. 1 (2beta, 3 alpha, 5 alpha, 16 beta, 17 beta)-3,17 bis (aceylloxy)2-(1-piperidiny)-androstan-16-YL- 1-methylpiuperidium bromide, form the pancuronium series*. Br J Anesth 1980; S2 (Suppl): 3-9.
11. DURANT N N, BOWMAN W C, MARSHALL G: *A comparison of the neuromuscular and autonomic blocking activities of (+) - tubocurarine and 1st n-methyland 0,0, N-trimethyl analogues*. Eur J Pharmacol 1977; 46:297-300.

12. BUCKETT W R, HEWITT C L, SAVAGE D S: *Pancuronium bromide and other steroidal neuromuscular blocking agents containing acetylcholine fragments*. J Med Chem 1973; 16:1116.
13. DURANT N N, MARCHAL G, SAVAGE D S: *The neuromuscular and autonomic blocking activities of pancuronium analogues in the cat*. J Pharm Pharmacol 1979; 31:831.

CARLOS R. MORENO ALATORRE
Hospital de Pediatría
Centro Médico Nacional IMSS