

Curvas de respuesta a dosificaciones de tubocurarina, aloferin y pancuronio

DR. J. STOVNER*

DR. I. LUND*

LA tubocurarina, el primer relajante muscular introducido comercialmente hasta la fecha permanece como norma de referencia cuando se trata de establecer la potencia de un nuevo relajante. En el año 1950, Pelikan y su grupo demostraron que la curva de respuesta de la dosificación de tubocurarina fue menos abrupta que las de otros relajantes conocidos en aquel tiempo. Desde entonces se han introducido nuevos relajantes no-despolarizantes. El dialyl-nor-toxoferino salió al mercado en 1962,⁴ y recientemente se han efectuado investigaciones clínicas en varios países¹ con el nuevo relajante bromuro de pancuronio. Para establecer las potencias relativas de estos nuevos relajantes, hemos determinado sus curvas de dosis-respuesta, empleando el mismo método que Unna y col (1950,⁷ en voluntarios humanos conscientes. También hemos comparado la capacidad de estos relajantes de producir condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal en pacientes anestesiados.

Las curvas de dosis-respuesta para relajantes musculares no tienen solamente in-

terés académico. Las discrepancias entre los valores registrados con dosis equivalentes de dos relajantes, fácilmente pueden ser explicadas si se toman en consideración las curvas de dosis-respuesta. En el año de 1962 publicamos un trabajo sobre Aloferin y tubocurarina. Nuestros resultados mostraron que dosis iguales de las dos drogas (55 mck por kilo de peso) disminuyeron la capacidad prensil de la mano, 50 por ciento la tubocurarina y 75 por ciento el Aloferin. De esto dedujimos, en principio, que el Aloferin es 1.5 veces más potente que la tubocurarina⁴. Sin embargo, al investigar estos dos compuestos clínicamente para intubación endotraqueal, encontramos que en condiciones iguales para la intubación, se requerían dosis de tubocurarina 1.8 veces mayores que las del Aloferin⁵. Desde luego nos dimos cuenta que al comparar las drogas para intubación endotraqueal, trabajábamos con dosificaciones mucho más altas, y en un nivel profundo de curarización. Sin embargo, sólo hasta más tarde descubrimos que las curvas de dosis-respuesta para los dos compuestos eran dife-

* Oslo, Noruega.

** Pavlón.

rentes y esto explica los diferentes resultados obtenidos en las dos investigaciones.

Evidentemente, también otras propiedades de los relajantes musculares, como rapidez del inicio del efecto y duración del mismo, dependen de su potencia. Al comparar tales parámetros, se tienen que aplicar dosis equipotentes. Suponiendo que el nuevo relajante pancuronio tenga una curva de dosis-respuesta diferente a la de la tubocurarina, esto explicaría la discrepancia en el tiempo en que se establece el efecto de esta droga, informada el año pasado².

Experimentos en voluntarios conscientes

En la fig 1 se muestran las curvas de dosis-respuesta de tres relajantes: pancuronio, Aloferin y tubocurarina, trazadas registrando la fuerza prensil de la mano. Los experimentos, 19 en total, se efectuaron

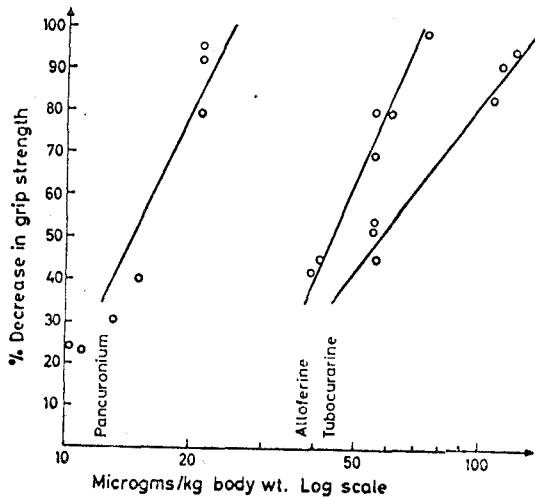


FIG. 1.—Curva de dosis-respuesta para la tubocurarina, Aloferin y pancuronio. La disminución máxima de la fuerza prensil está graficada contra el logaritmo de la dosis, y se ha trazado la línea recta de mejor adaptación. El declive: b (rapidez de regresión) es de 133 para la tubocurarina, 233 para el Aloferin y 203 para el pancuronio.

en 6 voluntarios humanos. Los individuos se encontraban en posición supina respirando aire del medio ambiente. La bolsa, máscara y oxígeno se encontraban a la mano, pero nunca fueron usados. Los relajantes fueron aplicados por vía intravenosa, en el brazo izquierdo, en el transcurso de 20 segundos. Se usó un dinamómetro para medir la fuerza prensil. Los registros se efectuaron en la mano derecha antes de inyectar las drogas y después, cada minuto, hasta que se obtuvieron nuevamente las cifras iniciales.

En cada experimento se registró la disminución de la fuerza prensil como porcentaje del valor de control, contra el tiempo. El porcentaje de la disminución máxima de la fuerza prensil fue inscrito en papel semi-logarítmico contra el logaritmo de la dosis. Se trazó la línea recta mejor adaptada a los datos obtenidos. Se pudieron establecer los declives de las curvas de dosis-respuesta para cada droga y las potencias relativas correspondientes a diferentes grados de disminución de la fuerza prensil (fig. 1).

En la gráfica puede observarse que las pendientes de las curvas para el pancuronio y el Aloferin son más abruptas que las de la tubocurarina, diferencia que se encontró estadísticamente significativa. Si tomamos, por ejemplo, el pancuronio, vemos en la gráfica que el 50 por ciento de disminución en la fuerza prensil se obtiene con dosis de alrededor de 13 mcg/kg. De tubocurarina se necesitan 55 mcg/kg para obtener un 50% de disminución. A este nivel, por tanto, la potencia del pancuronio es más o menos 4 veces la de la tubocurarina. Sin embargo, una disminución del 90% se presenta con 22 mcg de pancuronio y con 110 mcg de tubocurarina. A este nivel la po-

tencia relativa del pancuronio aumenta a 5 ($5 \times 22 = 110$).

Experimentos con pacientes anestesiados

Evidentemente, este método no sería adecuado para niveles más altos de dosificación, por ejemplo, con dosis que causarían más de 90% de depresión de la fuerza prensil. Para obtener alguna indicación acerca de las relaciones entre dosis y respuesta a niveles más altos de dosificación, se compararon las condiciones para intubación endotraqueal después de administrar diversas dosis de los tres relajantes. En total, a 510 pacientes con anestesia superficial se les administró uno de los tres relajantes. Después de inyectar el relajante, el paciente fue ventilado con oxígeno puro mediante bolsa y máscara durante tres minutos antes de la intubación.

Las condiciones para la intubación fueron graduadas y calificadas arbitrariamente como se indica en la tabla I.

Este método fue descrito en un trabajo anterior⁵. Para evitar parcialidad por parte del anesthesiólogo, este experimento se realizó por el método doble-ciego y se utilizaron soluciones codificadas de los tres

relajantes, **diluidos** a una concentración más o menos estándar.

Después de revelar las claves y totalizar los resultados de los varios grupos de pacientes, **comparamos** las dosis de relajantes que dieron aproximadamente 60-70% de la puntuación más alta obtenible para la intubación.

Este porcentaje corresponde aproximadamente a condiciones "satisfactorias" ya que pensamos que el método sería más sensible para aquellas dosis que dan condiciones algo inferiores a "excelentes". De esta manera pudimos establecer las potencias relativas de los tres relajantes para la intubación endotraqueal. En la tabla II se muestran las potencias relativas de los tres relajantes a diferentes niveles de curarización.

En la primera parte de la tabla se observa que, **por lo que** concierne a la fuerza prensil, la potencia relativa de los dos nuevos relajantes aumenta paralelamente con la profundidad de la curarización. En relación a la intubación endotraqueal, la meta consiste en relajar los músculos maxilares más resistentes, así como los músculos respiratorios y los abdominales. No cabía

TABLA I.

CLASIFICACION DE LA INTUBACION

(Calificación arbitraria)

EXCELENTE:	3 puntos	cuerdas vocales bien separadas y sin movimiento; ningún estremecimiento en el tubo.
SATISFACTORIO:	2 puntos	ligeros movimientos de las cuerdas al tocarlas; solamente ligero estremecimiento por corto lapso después de insertar el tubo.
POBRE:	1 punto	condiciones menos favorables que en las dos categorías anteriores, pero la intubación fue posible.

TABLA II

	Dosificación media en microgramos/kg.			Potencia reactiva Tubocurarina = 1	
	Tubocurarina	Aloferina	Pancuronio	Aloferina	Pancuronio
Fuerza prensil					
Disminución 50%	55	42	14	1.4	4
90%	110	65	22	1.6	5
Intubación endotraqueal 60-70% de la puntuación obtenible.	375	200	68	1.8	5.5

esperar que las curvas dosis-respuesta correspondientes a la fuerza prensil, prolongadas en línea recta, se ajustaran a las dosis mayores necesarias para relajar dichos músculos, que son más resistentes. Los experimentos con pacientes se efectuaron asimismo bajo anestesia. Sin embargo, encontramos que también en dosis clínicas las potencias relativas de los dos nuevos relajantes aumentaron todavía más. Esto indica que también para los músculos más resistentes del cuerpo las curvas de dosis-respuesta con los dos nuevos relajantes podrían ser más abruptas que con la tubocurarina.

Es interesante observar que los relajantes sintéticos investigados hasta ahora en el hombre dan curvas de dosis-respuesta más abruptas que la tubocurarina. Pelikan y su grupo⁶ demostraron que la dimetil-tubocurarina y el decametonio dan curvas de dosis-respuesta más abruptas que la tubocurarina. Espinose y Artusio³ comprobaron que la succinilcolina da una curva de dosis-respuesta muy pendiente. El presente

trabajo demuestra lo mismo para dos relajantes más nuevos. No podemos todavía dar explicación alguna para ello.

REFERENCIAS

1. W. L. M. Baird y A. M. Reid: Las propiedades de bloqueo neuromuscular de un nuevo compuesto esteroide: bromuro de pancuronio.
2. J. F. Crul: Debate sobre relajantes musculares. Cuarto Congreso Mundial de Anestesiólogos, Londres, 1968. Se publicará el reporte del Congreso.
3. A. M. Espinose y J. F. Artusio: La relación de reacción a dosificación de succinilcolina en el hombre anestesiado. *Anestesiología*.
4. I. Lund y J. Stovner: Experiencias y experimentos clínicos con un nuevo relajante muscular: dialil-nortoxiferina. *Acta Anesthesi. Scand.* 6:85-97. 1962.
5. I. Lund y J. Stovner: Potencia y reversibilidad por prostigmina de Ro-4-3816 y d-tubocurarina.
6. E. W. Pelikan, K. R. Unna, D. W. Macfarlane, R. J. Cazort, M. S. Sandove y J. T. Nelson: Evaluación de drogas curarizantes en el hombre II. Análisis de las curvas de respuesta a dosificaciones. *Rev. Farmacol.* 99:215. 1965.
7. K. R. Unna, E. W. Pelikan, E. J. Macfarlane, R. J. Cazort, M. S. Sandove y J. T. Nelson: Evaluación de drogas curarizantes en el hombre I. *Rev. Farmacol.* 98:318-329. 1950.