

ORG NC 45 RELAJANTE MUSCULAR NO DEPOLARIZANTE

*MIGUEL LAREDO-ACUÑA

*J. ANTONIO JIMÉNEZ-BORREIRO

**JAVIER RAMÍREZ-ACOSTA

RESUMEN

Se comparó el ORG NC 45, con bromuro de pancuronio, en 50 pacientes, sometidos a cirugía abdominal. Se usaron para intubación 0.1 mg/kg de peso corporal, y la dosis para el mantenimiento de la relajación muscular fue la cuarta parte de la dosis inicial.

Se encontró que el inicio de acción fue más corto para el ORG NC 45; que su duración de acción fue casi del 50% que la del pancuronio; que se lograron condiciones adecuadas de intubación a los 96 segundos con el ORG NC 45, y a los 137 segundos con el pancuronio.

Ninguno de los 2 fármacos causó efecto acumulativo con la administración repetida. Se requirió menos dosis de agente antagonista y se logró el antagonismo más rápidamente con el ORG NC 45 que con el pancuronio.

No se presentaron efectos cardiovasculares indeseables, con ninguno de los dos fármacos, pero en el grupo de pancuronio, la frecuencia cardíaca y la presión arterial siempre fueron mayores que en el grupo del ORG NC 45.

El estudio permite concluir que:

1. El ORG NC 45, tiene un principio de acción más rápido que el pancuronio, lo cual es más adecuado para la intubación endotraqueal.
2. No posee efecto acumulativo con la administración repetida.
3. No tiene efectos cardiovasculares indeseables.

Palabras clave: Relajantes musculares: norcuron, farmacología en humanos.

SUMMARY

Two medications were compared in two groups of patients of 25 cases each, subjected to abdominal surgery. One was ORG NC 45; the other was pancuronium bromide. Prior to intubation 0.1 mg/kg were given and the maintenance dose for muscular relaxation was one fourth of the initial dose.

The initial action period was shorter for ORG NC 45 and its duration was almost 50% shorter than that of pancuronium. Ideal conditions for intubation were reached at 96 seconds with ORG NC 45 and at 137 seconds with pancuronium.

Neither medication caused accumulative effect when given repeatedly. Less amounts of antagonist agents were required with ORG NC 45 and the antagonist effect was reached earlier with this medication than with pancuronium.

No undesirable cardiovascular effects were seen with either medication; however, in patients who received pancuronium, heart rate and blood pressure were higher than with patients who received ORG NC 45.

We conclude:

1. ORG/NC 45 has a more rapid effect than pancuronium which is important for endotracheal intubation.
2. It has no accumulative effect when given repeatedly.
3. It has no undesirable cardiovascular side effects.
4. It is easier to antagonize than pancuronium, with the use of anticholinesterase drugs.

Key words: Neuromuscular blocking drugs: norcuron, human pharmacology.

*Médico adscrito.

**Médico Jefe.

Trabajo recibido del Departamento de Medicina Crítica y Anestesiología del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido: el 2 de abril de 1984. Aceptado: 30 de junio de 1984.

Sobretiros: Javier Ramírez Acosta.

Departamento de Medicina Crítica y Anestesiología.

Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán"

Vasco de Quiroga No. 14, Tlalpan 01400, México, D.F.

La práctica clínica de la anestesiología tiende a ser más segura debido en parte al desarrollo de nuevas drogas que al mejorar las acciones farmacológicas de los medicamentos en uso o al tener menos efectos colaterales no deseados, aumentan las opciones del anestesiólogo, lo que permite contar con armamentario para seleccionar los medicamentos más adecuados en situaciones particulares.

Del núcleo del bromuro del pancuronio, relajante no depolarizante de acción prolongada, medicamento de amplio uso actual que tiene como efectos indeseables taquicardia e hipertensión, se ha obtenido al suprimir un grupo metilo en el anillo A en la posición 2, 3 piperidino, el ORG NC 45.¹⁻⁴ Fig. 1.

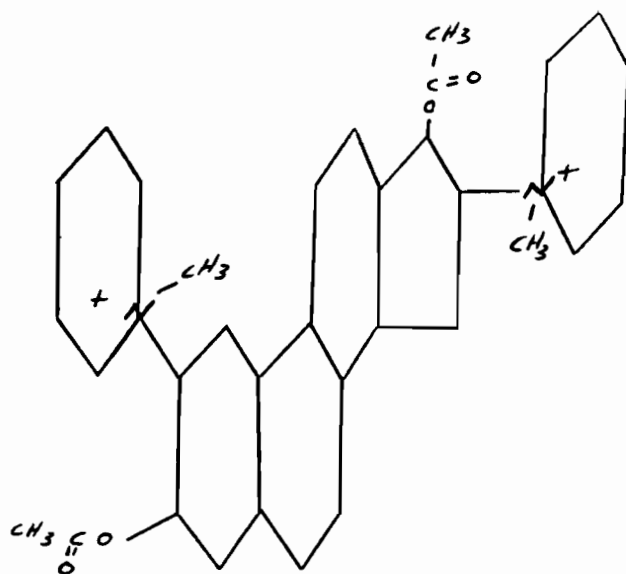
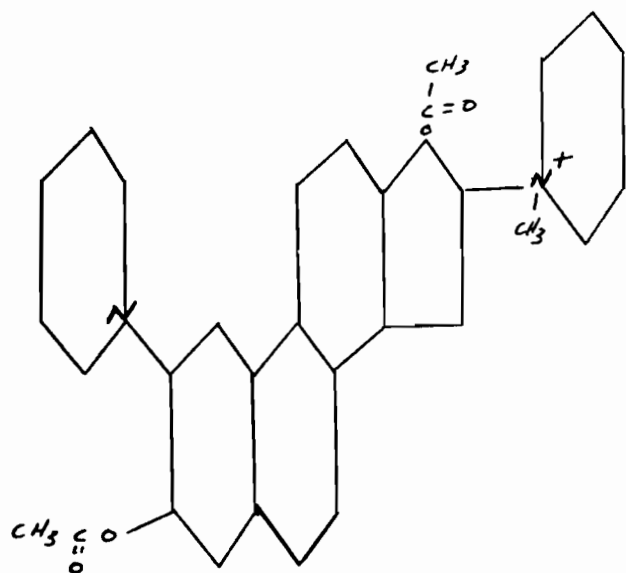


Figura 1. Estructura química del bromuro de pancuronio.



Estructura química del ORG NC 45.

Los estudios en animales y en humanos voluntarios sanos con este compuesto han permitido precisado las características farmacológicas del fármaco que son: inicio rápido de acción, duración del efecto 2 a 3 veces más corto que la del pancuronio; carencia de efectos cardiovasculares indeseables y de liberación de histamina, entre otras.⁵⁻⁸

El presente estudio se llevó a cabo con el objeto de comparar en pacientes, la potencia, el inicio de acción, la facilidad de intubación, el efecto acumulativo, los efectos cardiovascular y la facilidad de antagonismo por drogas anticolinesterásicas del ORG NC 45 y del bromuro de pancuronio.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 50 pacientes adultos, de ambos sexos, sometidos a cirugía abdominal con anestesia general. Todos los enfermos fueron medicados en preanestesia con: diazepam 10 mg o flunitrazepam 2 mg por vía oral una hora antes de iniciar la anestesia. La inducción se realizó con flunitrazepam 30 mcg por Kg de peso corporal y fentanyl 5 mcg por Kg de peso. Para el mantenimiento anestésico, se usó una mezcla de óxido nítrico y oxígeno al 50% y fentanyl según requerimientos.

Los enfermos se dividieron al azar en dos grupos de 25 pacientes cada uno, el grupo I recibió para la intubación endotraqueal, bromuro de pancuronio 0.1 mg por Kg de peso, y para el mantenimiento de la relajación muscular, 25% de la dosis previa. El grupo II recibió ORG NC 45 a dosis de 0.1 mg por Kg de peso para la intubación y el 25% de esta dosis para el mantenimiento de la relajación.

Se utilizó un neuroestimulador para monitorizar la relajación muscular midiendo la respuesta al estímulo único, tren de cuatro y estímulo tetánico. La estimulación se hizo sobre el nervio cubital, se midieron los centímetros de desplazamiento del dedo pulgar a una misma intensidad de estímulo. El tiempo de máximo bloqueo se obtuvo desde el momento de finalizar la administración de la droga, hasta la desaparición completa de la respuesta al estímulo único, así como a la estimulación del tren de cuatro.

A los 60 segundos de la administración de la droga se realizó laringoscopia, valorando la relajación de la mandíbula y la apertura de las cuerdas vocales. Si las condiciones eran adecuadas se intentaba la intubación; si las condiciones no eran adecuadas u óptimas, cada 15 segundos se realizaba nueva laringoscopia hasta que se obtuvieron las condiciones óptimas de intubación. Este momento se tomó como el tiempo de intubación.

Se midió el tiempo transcurrido entre la administración de la dosis inicial para la intubación y la primera dosis para mantenimiento de la relajación muscular, que fue cuando la respuesta al estímulo único era del 25% del valor control. Las dosis subsiguientes se administraron cuando la respuesta muscular era del 25% del control.

Al terminar la cirugía se midió la respuesta

muscular, se administró un antagonista sólo si la respuesta al estímulo único era menor del 90% del control. En los casos que recibieron antagonista, se midió la dosis total requerida y el tiempo transcurrido hasta obtener el 90% del valor control al estímulo único.

Se registraron la frecuencia cardíaca y la tensión arterial a los 0, 2, 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después de la administración del relajante. Se anotaron las complicaciones trananestésicas y las reacciones secundarias que pudieran relacionarse a las drogas en estudio.

Al ingreso a la sala de recuperación anestésica se valoró el estado del enfermo, mediante los siguientes parámetros: Reacción a estímulos dolorosos, capacidad para abrir los ojos, capacidad para toser, capacidad para sacar la lengua y capacidad para mantener la cabeza levantada por 5 segundos.

Los resultados se valoraron estadísticamente mediante la prueba de "T" y de X cuadrada. Se consideraron con significación estadística, aquellos con una P igual o menor de 0.05.

RESULTADOS

La edad, el peso, la distribución de sexos, el tiempo de anestesia y el de cirugía se mencionan en el cuadro I. En ninguno de los valores anteriores hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

El tiempo en que se obtuvo la pérdida del 100% de la respuesta al estímulo único para el ORG NC 45 fue de 274 ± 79 segundos y de 335.00 ± 154 segundos para el pancuronio. El intervalo en minutos transcurrido entre la dosis para intubación y la primera dosis de mantenimiento, fue de 85 ± 38 minutos para el pancuronio y de 39 ± 11 minutos para el ORG NC 45.

CUADRO I. DEMOGRAFIA

	Pancuronio	ORG NC 45	
Edad (años)	51.20 ± 15.3	44.16 ± 15.39	N.S.
Peso (kg.)	60.62 ± 9.66	61.37 ± 9.44	N.S.
Duración anestesia (min.)	193.87 ± 91.50	198.12 ± 65.65	N.S.
Duración cirugía (min.)	175.83 ± 89.70	172.70 ± 70.12	N.S.

El tiempo entre la primera y la segunda dosis de mantenimiento fue de 60 ± 40 minutos, para el pancuronio y 33 ± 10 minutos para el ORG NC 45; entre la segunda y tercera dosis fue de 46 ± 11 y 33 ± 13 minutos para el pancuronio y el ORG NC 45 respectivamente. (Cuadro II).

El tiempo de recuperación al 90% del control de la contracción muscular después de la última dosis de ORG NC 45 fue de 38 ± 9 minutos y de 68 ± 40 minutos para el pancuronio. Cuando se administró un agente antagonista, el tiempo de reversión fue de 3.33

+ 1.63 minutos para el ORG NC 45 y de 10.84 ± 12.18 minutos para el pancuronio.

La dosis de prostigmina para antagonizar el efecto del ORG NC 45 fue de 1.16 ± 0.40 mg, y de 1.65 ± 0.85 mg. para el pancuronio.

Los cambios en la frecuencia cardíaca se describen en el cuadro III. Hubo diferencias estadísticas entre los dos grupos desde los 2 minutos, hasta los 60 minutos. Cuando se comparó la frecuencia cardíaca del grupo que recibió el ORG NC 45 entre sí, se encontraron diferencias estadísticas desde los 5 minutos hasta los 60 minutos. Cuando se compara el grupo del pancuronio entre sí, no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

En la tensión arterial sistólica comparada de los dos grupos, mostró diferencia significativa a los 15, 45 y 60 minutos, siendo mayor siempre para el grupo del pancuronio.

Cuando se comparó el grupo de pacientes que recibieron ORG NC 45 entre sí, sólo se encontró una disminución significativa a los 2, 5, 15 minutos después de la inducción. En el grupo del pancuronio, sólo hubo diferencias estadísticas, con disminución a los 5 y 15 minutos. (Cuadro IV).

Presión arterial diastólica. Cuando se compararon los dos grupos, hubo diferencias estadísticas a los 15, 45 y 60 minutos, siendo siempre mayor para el grupo del pancuronio. En el grupo del ORG NC 45 hubo disminución significativa a los 5 y 15 minutos y en el grupo del pancuronio, no hubo diferencias, cuando se compararon la basal con los demás datos.

CUADRO II.

Tiempo transcurrido entre la dosis de inducción y la primera dosis de mantenimiento, entre la primera y la segunda dosis, y entre la segunda y la tercera dosis de mantenimiento.

	ORG NC 45 MINUTOS	PANCURONIO MINUTOS
Inducción-primera dosis	39.20 ± 11.46	85.77 ± 38.84
Primera dosis - segunda dosis	35.56 ± 10.18	60.37 ± 40.45
Segunda dosis - tercera dosis	33.40 ± 13.44	46.66 ± 11.09

CUADRO III

Frecuencia cardíaca, comparación entre grupos

	ORG NC 45 latido por min.	PANCURONIO latido por min.
Basal	76.45 ± 12.22	79.29 ± 20.17
Después de la inducción	78.62 ± 13.08	80.50 ± 19.09
Después de la intubación: 0'	73.83 ± 14.84	81.50 ± 21.20
2'	70.33 ± 14.56	$79.58 \pm 20.97^*$
5'	64.41 ± 14.27	$77.54 \pm 20.75^*$
15'	62.12 ± 12.33	$74.83 \pm 17.45^*$
30'	62.08 ± 11.95	$75.04 \pm 15.99^*$
45'	60.04 ± 16.31	$80.87 \pm 14.70^*$
60'	69.12 ± 15.74	$81.20 \pm 14.83^*$

*P < 0.05

La valoración de los pacientes en su capacidad de respuesta al ingresar a recuperación anestésica, se observan en el cuadro V. Sólo se observó diferencia en la capacidad de toser, la cual fue mejor en el grupo del ORG NC 45, pero no alcanzó significado estadístico cuando se compararon los dos grupos.

CUADRO IV
Presión arterial sistólica, comparación entre grupos

	ORG NC 45 mm. Hg.	PANCURONIO mm. Hg.
Basal	120.45 + 13.06	119.16 + 15.58
Después de la inducción	109.79 + 17.59	112.91 + 19.88
Después de la intubación		
0'	116.04 + 28.96	120.83 + 20.62
2'	108.75 + 23.96	115.62 + 20.30
5'	102.29 + 24.22	111.04 + 16.41
15'	101.87 + 18.69	111.87 + 16.86*
30'	111.25 + 24.90	116.25 + 18.60
45'	112.50 + 19.39	126.45 + 21.18*
60'	115.45 + 12.84	129.16 + 22.29*

* $P < 0.05$

CUADRO V
Evaluación post-operatoria de los pacientes.
Porcentaje de respuestas positivas

	ORG NC 45 %	PANCURONIO %
Contesta preguntas	95.8	100
Responde a órdenes	95.8	100
Responde a estímulos dolorosos	95.8	100
Abre los ojos ampliamente	100	95.8
Puede toser	87.5	70.9
Puede protruir la lengua	83.3	87.5
Mantiene la cabeza levantada por 5 segundos	83.3	87.5

DISCUSION

El estudio confirma que los efectos farmacológicos del ORG NC 45 en los pacientes estudiados son semejantes a los observados en estudios en animales y en voluntarios sanos.^{9, 10}

El ORG NC 45 tiene un principio de acción más rápido en comparación con el pancuronio, lo que permite utilizarlo para la intubación endotraqueal, ya que una de las limitaciones del pancuronio es el largo tiempo que se requiere para tener condiciones adecuadas de intubación.

El tiempo de intubación que permitió el ORG NC 45, fue de 96 segundos, mayor que el de la succinilcolina, que es el medicamento actualmente más utilizado para la intubación endotraqueal; sin embargo la dife-

rencia es poca. La ventaja de utilizar un relajante no depolarizante, y evitar las contracciones musculares, con menores posibilidades de vómito y broncoaspiración y de evitar la salida intracelular de potasio hacen muy atractiva esta droga.

El tiempo de acción del ORG NC 45, fue de 40 min. en promedio, o sea 50% menor que la del pancuronio, lo que permite emplearlo para procedimientos cortos, en una sola dosis para intubación y mantenimiento de la relajación muscular.

La administración de dosis repetidas no produjo modificaciones en el tiempo de acción, lo cual es una ventaja, ya que no hay acumulación, y se puede tener seguridad en la duración del tiempo de acción.

Las diferencias encontradas en la frecuencia cardíaca y en la tensión arterial entre los dos grupos, siempre fue menor para el grupo del ORG NC 45. Es posible que este hecho se explique por la técnica anestésica utilizada, que puede bloquear la respuesta simpática, responsable de la taquicardia e hipertensión que causa pancuronio. Además, la mayor disminución de la frecuencia cardíaca, cuando se compara el grupo de pacientes que recibieron el ORG NC 45, entre sí, puede explicarse por su efecto cronotrópico negativo.^{11, 12}

Algunos autores han descrito que el ORG NC 45, se antagoniza más fácilmente que el pancuronio. En este estudio se aplicó el agente antagonista con el mismo porcentaje de bloqueo 50 y 56% en el ORG NC 45 y en el pancuronio respectivamente; se requirieron en efecto menores dosis, en el grupo del ORG NC 45, y el antagonismo se alcanzó más rápidamente.^{13, 14}

En la evaluación postoperatoria, al ingresar a la sala de recuperación anestésica, al comparar en conjunto los parámetros observados, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, hubo diferencias sólo en la capacidad para toser, siendo mejor el efecto del ORG NC 45 sin que se tenga una explicación satisfactoria para este hecho.

Este estudio permite llegar a las siguientes conclusiones:

1. El ORG NC 45, por su corto periodo de iniciación de acción, puede utilizarse como relajante para la intubación endotraqueal.
2. Por su duración de acción y la ausencia de efectos acumulativos, puede usarse para procedimientos cortos, o para finalizar procedimientos de larga duración.
3. Por no producir taquicardia e hipertensión es de utilidad en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.
4. Es más fácilmente antagonizado por drogas anticolinérgicas, lo que se logra con menos dosis, que en el pancuronio.

REFERENCIAS

1. SAVAGE D S, SLEIGHT T, CARLYLE I: *The emergence of ORG NC 45, from the pancuronium serie*. Br J Anaesth 1980; 52 (Suppl) 35-95.

2. MARSHALL I G, AGOSTON S, DURANT N N: *Pharmacology of ORG NC 45 compared with other nondespoliarizing neuromuscular blocking drugs*. Br J Anaesth 1980; 52 (Suppl): 115-195.

3. VANDERVEEN F, BENCINI A: *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ORG NC 45 in humans*. Br J Anaesth 1980; 52(Suppl): 375-415.
4. AGOSTON S, SALT P, NEWTON D, BENCINI A: *The neuromuscular blocking action of ORG NC 45, a new pancuronium derivative in anesthetized patients*. Br J Anaesth 1980; 52(Suppl): 535-595.
5. MARSHALL I G, GIBB A J, DURANT N N: *Neuromuscular and vagal blocking actions of pancuronium bromide, its metabolites, and vecuronium bromide (ORG NC 45) and its potential metabolites in the anesthetized cat*. Br J Anaesth 1983; 55:703-711.
6. MIRAKHUR R K, FERMES C J, CLARKE R S J: *Clinical evaluation of ORG NC 45*. Br J Anaesth 1983; 55:119-124.
7. ENGBAEK J, ORDING H, SORESENSEN B: *Cardiac effects of vecuronium and pancuronium during halothane anaesthesia*. Br J Anaesth 1983; 55:501-507.
8. THOMAS B, ROLLY G, HUYLRNBROCK G: *Clinical use of vecuronium in anesthesia balanced*. Acta Anaesth Belg 1982; 33:167-176.
9. BOOIJ L D, EDWARDS R P, MILLER R D: *Cardiovascular and neuromuscular effects of ORG NC 45, pancuronium, metocurine, and d-Tubocurarine in dogs*. Anesth Analg 1980; 57:26-30.
10. GRAMSTAD L, LILLEARSEN P, MINSAAS B: *Onset time and duration of action for atracurium, ORG NC 45 and pancuronium*. Br J Anaesth 1982; 54:827-830.
11. BUZZELO W, NOLDGE G: *Repetitive administration of pancuronium in patients undergoing long lasting operations*. Br J Anaesth 1982; 54:1151-1157.
12. BARNES R K, BRINDLE G: *Comparison of the effects of ORG NC 45 and pancuronium bromide on heart rate and arterial pressure in anesthetized man*. Br J Anaesth 1982; 54:435-439.
13. BENCARELLI P J, MILLER R D: *Antagonism of ORG NC 45 and pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine*. Br J Anaesth 1982; 54:53-56.
14. KERR W J, BAIRD A M: *Clinical studies on ORG NC 45: comparison with pancuronium*. Br J Anaesth 1982; 54:1159-1165.