

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO**

**Colegio de Postgrados**

**Agonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina  
epibatidina y la búsqueda de nuevos fármacos analgésicos.  
Origen en el Ecuador**

**María Auxiliadora Menéndez Arteaga**

Tesis de grado presentada como requisito para la obtención del título de  
Especialista en Anestesia

Quito, julio de 2012

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

Colegio de Postgrados

HOJA DE APROBACIÓN DE TESIS

**Autor**  
**María Auxiliadora Menéndez Arteaga**

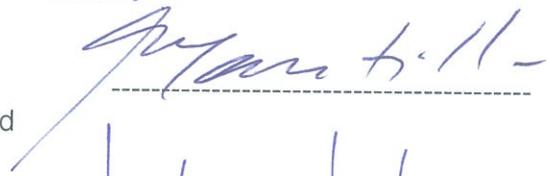
Juan Francisco Fierro Renoy, M.D.  
Director del Programa de Postgrados en  
Especialidades Médicas



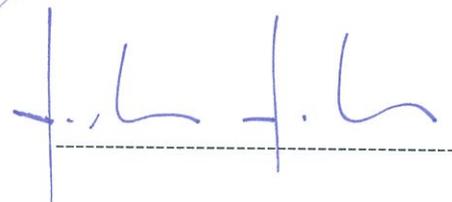
Mario Toscano Ortega, M.D.  
Director del Postgrado de Anestesiología



Gonzalo Mantilla Cabeza de Vaca  
Decano del Colegio de Ciencias de la Salud  
USFQ



Víctor Viteri Breedy, Ph.D  
Decano del Colegio de Postgrados



Quito, julio de 2012

# UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO

## Colegio de Postgrados

### A. TRABAJOS PUBLICADOS

Menéndez M. Agonistas de los receptores nicotínicos de acetilcolina. Epibatidina y la búsqueda de nuevos fármacos analgésicos. Origen en Ecuador. CAMBIOS 2010; X (16): 8-12.

Benavides R, Menéndez M. Frecuencia de bloqueo neuromuscular residual en el Centro de Recuperación post-anestésica después del uso de relajante de acción intermedia en el Hospital Carlos Andrade Marín. CAMBIOS 2011; XI (19): 18-21.

### B. CONFERENCIAS

Menéndez M. Manejo de vía aérea difícil. III Jornadas de actualidades médicas en urgencias hospitalarias. Portoviejo. 26 al 29 de mayo de 2010.

Menéndez M. Bloqueos periféricos, su aplicación en urgencias. IV Jornadas de actualidades médicas en urgencias hospitalarias. Portoviejo. 13 al 16 de julio de 2011.

**Autor**

**María Auxiliadora Menéndez Arteaga**

Trabajo de titulación presentado como requisito para la obtención del título de  
Especialista en Anestesiología

**Quito, julio de 2012**

# índice

## Homenaje

Cuatro décadas del Hospital Carlos Andrade Marín .....	5
--	---

Autor: Dr. Iván Cevallos

## Trabajos de Investigación

Agonistas de los receptores nicotínicos de Acetilcolina. Epibatidina y la búsqueda de nuevos fármacos analgésicos. Origen en Ecuador .....	8
--	---

Autores: Dra. María Menéndez / Dr. Luis Mendoza / Dr. Mario Toscano

Evaluación del impacto funcional e intensidad del dolor antes y después de la inyección de esteroides epidurales <sup>®</sup> por vía interlaminar en pacientes con radiculopatía lumbar por hernia de disco, en el HCAM-Quito .....	13
--	----

Autores: Dra. Carmen Núñez / Dra. Mayra Fernanda Pazmiño / Dr. Mario Toscano / Dr. Santiago Bastidas / Dr. Santiago Moreno

Serología para Toxoplasma Gondii en mujeres de 20 a 38 años de edad, atendidas en el Dispensario Central del IESS agosto – octubre, 2008 .....	22
--	----

Autores: Lcda. Verónica Celi / Dra. Lorena Mora / Tcga. Inés Nogales / Dr. César Izquierdo / Dra. Miriam Palacios

Colgajo libre radial para reconstrucción de lengua .....	27
--	----

Autores: Dr. Luis Pacheco / Dr. Diego Guerra / Dra. Patricia Prado / Dr. Henry Ortega / Dr. Rubén Manzano

Etiopatogenia de la infección de vías urinarias recurrente en el Servicio de Emergencias del HCAM .....	33
---	----

Autores: Dra. Beatriz Quichimbo / Dr. Fernando Talavera / Dr. Guillermo Barragán

Validación del Índice Colposcópico Modificado de Reid en mujeres sometidas a colposcopia por lesión intraepitelial cervical, en el Servicio de Ginecología del Hospital Carlos Andrade Marín de Quito, entre marzo y abril del 2010 .....	41
---	----

Autores: Dra. Gabriela Calderón / Dr. Ramiro Hidalgo / Dr. Diego Calderón / Dra. Marcia Calderón / Dr. Rubén Bucheli

Factores de riesgo para presentar cáncer (CA) de mama, en mujeres con y sin patrón hereditario, en el Hospital Carlos Andrade Marín de la ciudad de Quito 2000 - 2007 .....	46
---	----

Autores: Dra. Marcia Calderón / Dr. Ramiro Hidalgo / Dra. Gabriela Calderón / Dr. Fernando Checa

Politrauma en urgencias del Hospital Carlos Andrade Marín .....	52
---	----

Autores: Dr. Rubén Mena / Dra. Narcisca Barbero / Dr. Guillermo Barragán

Traumatismo craneo encefálico en Urgencias, Hospital Carlos Andrade Marín .....	55
---	----

Autores: Dra. Narcisca Barbero / Dr. Rubén Mena / Dra. Jenny Sandoval / Dr. Ramiro Aizaga / Dr. Guillermo Barragán

Evaluación de los estándares de Enfermería en los Servicios del Hospital Carlos Andrade Marín .....	61
---	----

Autores: Lic. Fanny Santacruz / MSc. Elizabet Cifuentes / MSc. Patricia Fierro / MSc. Patricia Orellana / Lic. Anthony Calva

Eco dúplex transcraneal .....	66
-------------------------------	----

Autores: Dr. Marco Medina / Dra. Nathalia Cuenca / Dr. Felipe Egas

Cirugía de otosclerosis. Nuevo reporté de nuestros resultados .....	71
---	----

Autores: Dr. Paúl Garcés / Dra. Vanesa Barragán / Sr. Nelson Morales / Dr. Marco Guevara

Incidencia de enterobacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido en el Hospital Carlos Andrade Marín, en el período julio-noviembre del 2009 .....	77
---	----

Autores: Dra. Milena Mina / Dr. Ramiro Salazar

## Casos Clínicos

Embarazo molar .....	82
----------------------	----

Autores: Dra. Doris Naranjo / Dr. Ricardo De La Roche / Dr. Rubén Bucheli

Malformación adenomatoidea quística: reporte de un caso .....	85
---	----

Autores: Dra. Mariela Pozo / Dr. Carlos Espinosa / Dr. Andrés Calle

# AGONISTAS DE LOS RECEPTORES NICOTÍNICOS DE ACETILCOLINA. EPIBATIDINA Y LA BÚSQUEDA DE NUEVOS FÁRMACOS ANALGÉSICOS. ORIGEN EN ECUADOR

## Dra. María Menéndez Arteaga

Posgradista B3 de Anestesiología Hospital Carlos Andrade Marín (HCAM)  
Universidad San Francisco de Quito

## Dr. Luis Mendoza Loor

Posgradista B3 de Psiquiatría HCAM Universidad Central del Ecuador

## Dr. Mario Toscano Ortega

Jefe del Servicio de Anestesia y Recuperación HCAM

## Correspondencia:

Dra. María Menéndez Arteaga

E-mail: menendezmaren@hotmail.com

## RESUMEN

La modulación del sistema colinérgico está recibiendo una creciente atención como blanco terapéutico para el manejo del dolor. La Epibatidina un alcaloide extraído de una rana multicolor de la Amazonia Ecuatoriana con actividad analgésica 250 veces mayor que la morfina, actúa mediante la unión a receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs). La subunidad  $\alpha 4$  de los nAChRs se piensa que es un sitio de unión primario de la epibatidina y es crítica para las acciones antinociceptivas de los agonista nicotínicos en animales. La falta de selectividad de la epibatidina resulta en un limitado índice terapéutico sumado a los importantes efectos secundarios, lo hacen un candidato clínico improbable, lo que ha llevado al desarrollo de análogos con mayor selectividad sobre los receptores nicotínicos.

**PALABRAS CLAVE:** Epipedobates Tricolor, Epibatidina, Receptor Nicotínico, Análogos.

## ABSTRACT

The modulation of the cholinergic system is receiving a growing attention like white therapeutic for the handling of the pain. The Epibatidina an extracted alkaloid of a multicolored frog of the Ecuadorian Amazonia with activity analgesic, 250 times adult that the morphine, acts by means of the union to acetylcholine nicotinic receptor (nAChRs). The subtype's  $\alpha 4$  of the nAChRs is thought that it is a primary place of union of the epibatidina and it is critical for the actions antinociceptivas of the nicotinic agonist in animals. The lack of selectivity of the epibatidina is in a limited therapeutic index added to the important secondary effects; they make it an unlikely clinical candidate, what has taken to the development of similar with more selectivity on the nicotinic receptor.

**KEYWORDS:** Epipedobates Tricolor, Epibatidine, Nicotinic Receptor, Analogues.

## INTRODUCCIÓN

Los opioides son las drogas más poderosas usada para el manejo del dolor agudo y crónico, sus serios efectos adversos, así como la gran variabilidad en la respuesta de los pacientes limita su uso cotidiano de forma segura. Esto crea la necesidad de buscar alternativas eficaces para cierto tipo de dolor que no responde satisfactoriamente a los opioides. Uno de los avances más importantes en la investigación sobre el dolor ha sido el descubrimiento de la existencia de varios circuitos neuronales de tipo modulador cuya función consiste en regular la percepción del dolor. La modulación del sistema colinérgico está recibiendo una creciente atención como blanco terapéutico para el manejo del dolor.

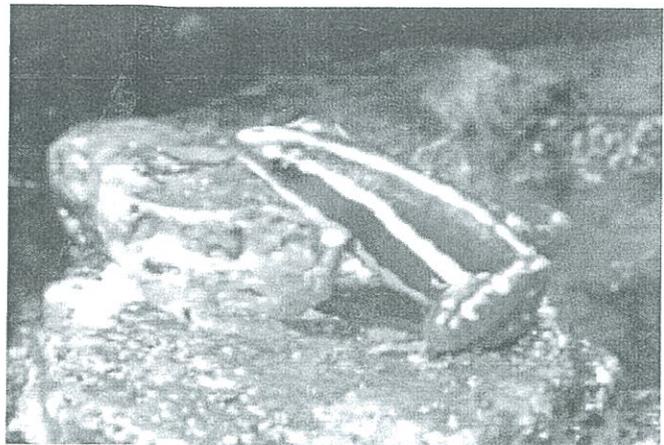


Figura 1. Epibatodote tricolor.

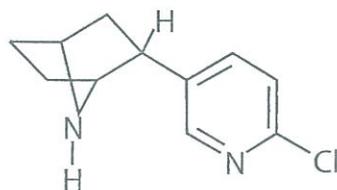
La presente revisión pretende dar una apreciación breve de la participación de los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChRs) en la modulación del dolor y el desarrollo de nuevos fármacos agonistas de estos receptores que coadyuven en el control del dolor. En la actualidad numerosos investigadores se esfuerzan en analizar las posibilidades terapéuticas que ofrecen algunos de los nuevos mecanismos descubiertos en los últimos años.

## ANTECEDENTES

### DESCUBRIMIENTO DE LA EPIBATIDINA EN LA SELVA ECUATORIANA

Entre los anfibios que habitan las selvas tropicales de América central y Sudamérica encontramos la familia Dendrobatidae con más de 165 diferentes especies de ranas. La *Epibatidina* es un cóctel químico rico en alcaloides que segrega la piel de una rana neotropical venenosa llamada «*Epipedobates tricolor*» (Figura 1) que habita en los bosques tropicales desde el sur occidente y las estribaciones occidentales de los Andes ecuatorianos hasta el norte del Perú. El veneno en su piel protege a la *Epibatodote tricolor* contra depredadores. Esta especie ha sido utilizada ancestralmente por indígenas ecuatorianos en sus actividades de caza con cerbatanas. En 1974, el científico del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos -John Daly- recolectó en la selva ecuatoriana algunos ejemplares de *Epibatodote tricolor*. En 1976 obtuvo una muestra de 750 ranas extrayendo aproximadamente 750 mg de principio activo. Daly identificó la estructura química de esta sustancia de la rana (Figura 2), gracias a la información sobre los efectos fisiológicos de las secreciones de la misma, proporcionada por comunidades indígenas y locales. En 1984 un tratado internacional colocó a *E. Tricolor* en la lista de especie en riesgo de extinción, restringiendo así su captura<sup>1</sup>.

La epibatidina es un alcaloide natural de tipo piridínico que ha mostrado tener un intenso efecto analgésico por unión a receptores nicotínicos, es aproximadamente 200 a 250 veces más potente que la morfina. En el bloqueo de la nocicepción en el ratón, el efecto no es bloqueado por el antagonista opio de naloxona, lo



(+) - Epibatidine

Figura 2. Epibatidina estructura química.

que sugirió una acción diferente que el de la morfina, sin embargo la epibatidina fue altamente toxica causando hipertensión, parálisis neuromuscular, convulsiones y muerte en el ratón con dosis no muy superiores a la requerida para la antinocicepción<sup>2</sup>.

## RECEPTORES NICOTÍNICOS Y MODULACIÓN DEL DOLOR

Los receptores nicotínicos de acetilcolina participan en múltiples funciones: cognitivas, vigilancia, actividad locomotora, temperatura corporal, respiración, función cardiovascular y gastrointestinal, actividad electroencefalográfica, flujo sanguíneo cerebral y percepción del dolor<sup>3</sup>. Existe considerable evidencia que sugiere que el uso de compuestos que se unen a receptores nicotínicos de acetilcolina puede ser de utilidad en el tratamiento de enfermedades como Alzheimer, Parkinson, trastorno de hiperactividad con déficit de atención, esquizofrenia, depresión y analgesia, trastornos que implicarían una reducción de su función colinérgica en su fisiopatología<sup>4</sup>.

La actividad antinociceptiva de la nicotina es conocida desde 1932 (Davis et al.), la potente acción antinociceptiva de la epibatidina es mediada por receptores de acetilcolina nicotínicos. Sin embargo estas acciones son acompañadas por efectos adversos (hipertensión, parálisis neuromuscular y convulsiones)<sup>5</sup>.

Los receptores de acetilcolina de tipo nicotínico pertenecen a la familia de receptores ionotrópicos también conocidos como canales operados por ligando, se abren al unirse al neurotransmisor, a diferencia con los que actúan a través de proteínas G también denominados metabotrópicos que utiliza segundos mensajeros para mediar su acción<sup>6</sup>.

Existen dos grandes grupos o tipos de receptores neuronales, que se definen con base en la capacidad inhibitoria del veneno de la cobra (*Bulgarus multicinctus*), la  $\alpha$  bungarotoxina, y la capacidad agonista de la epibatidina. Esta mantiene cierta semejanza estructural con la nicotina (Figura 3), es además notorio destacar que es uno de los pocos productos naturales que contiene un átomo de cloro en su estructura<sup>7</sup>.

Los receptores nicotínicos neuronales están constituidos por cinco subunidades: dos  $\alpha 1$ , una  $\beta 1$ , una  $\gamma$  y una  $\delta$  ( $2\alpha 1$ ,  $\beta 1$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ). Cada una de estas subunidades son de hecho familias compuestas por varias proteínas con alto nivel de homología, así de las  $\alpha$  se han clonado nueve tipos diferentes ( $\alpha 1 - \alpha 9$ ), cuatro  $\beta$  ( $\beta 1 - \beta 4$ ), y una respectivamente de las  $\gamma$ ,  $\delta$  y  $\epsilon$ . El grupo de receptores neurales activado por epibatidina es de hecho un grupo muy heterogéneo de receptores donde pueden intervenir las subunidades  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$ ,  $\alpha 4$ ,  $\alpha 5$  y  $\alpha 6$ ; y las subunidades  $\beta 2$ ,  $\beta 3$  y  $\beta 4$ <sup>8</sup>.

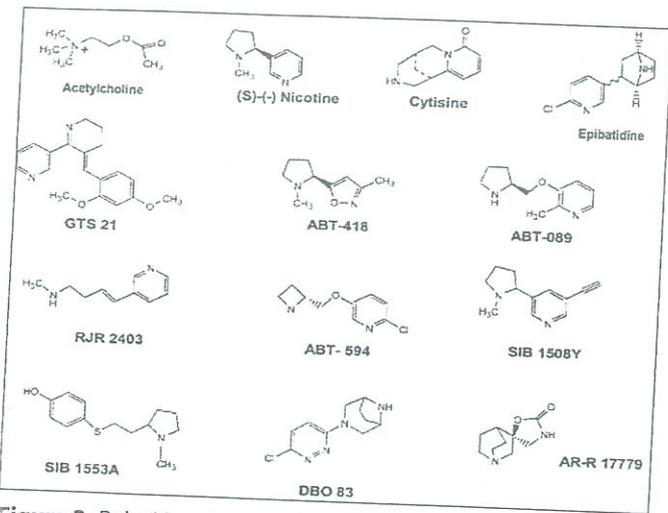


Figura 3. Relación estructural de nicotina, acetilcolina, epibatidina y agonistas de nAChRs.

Los nAChRs neuromusculares en el tejido musculo esquelético de los mamíferos adultos tienen dos subunidades  $\alpha 1$ , y una subunidad  $\beta 1, \gamma, \delta$ . Las técnicas de biología molecular han permitido generar ratones mutantes en donde faltan una o dos de las subunidades de los receptores nicotínicos. Los ratones con loqueo del gen que codifica la subunidad  $\alpha 4$ , muestran una reducida capacidad de unión de epibatidina en cortes de cerebro y una reducción de la capacidad antinociceptiva de la nicotina y de la epibatidina. Esto confirma la potencialidad de los receptores nicotínicos que contienen esta subunidad como posibles dianas farmacológicas en el tratamiento del dolor y la búsqueda de agonistas específicos y poco tóxicos<sup>10</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Se ha postulado que los agonistas de receptor nicotínico de acetilcolina produce efectos antinociceptivos principalmente por la activación de las vías descendentes inhibitorias del dolor, incluyendo el núcleo dorsal del rafe (NDR) y magno del rafe (MR). El NMR es considerado un elemento importante en el sistema inhibitorio descendente de la transmisión del dolor. Las vías de entrada noradrenérgica y colinérgica al NMR tienen un papel significativo en la modulación del dolor<sup>11</sup>. El NMR puede modular la transmisión del dolor en el cuerno dorsal posterior de la médula espinal. Los efectos del NDR en la médula espinal están mediados probablemente por una interconexión con el MR. Las neuronas del NDR expresan nAChR, las cuales contienen la subunidad  $\alpha 4$  que se piensa que es un sitio de unión preferencial de la epibatidina. La nicotina puede inducir también un aumento en la liberación de serotonina, estudios sugieren que las neuronas serotoninérgicas localizadas en el NDR media los

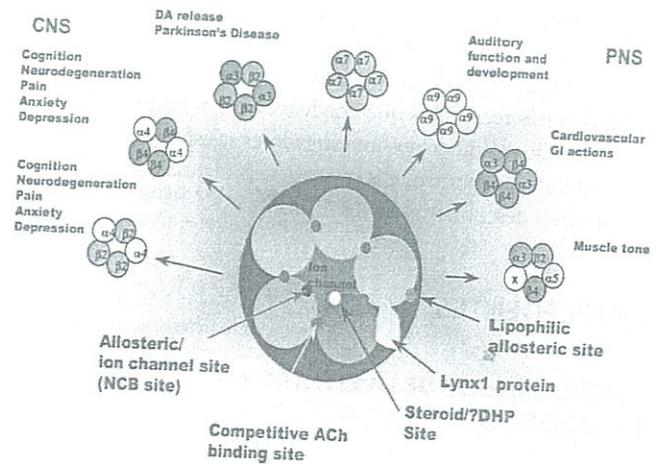


Figura 4. Subtipos de nAChRs y su posible aplicación clínica.

efectos ansiolíticos de baja dosis de nicotina<sup>12</sup>. Drisdell et al. (2008) refiere una alta afinidad de la epibatidina por los receptores de serotonina 5-HT<sub>3</sub><sup>13</sup>.

Damaj et al. Y col. sugiere que las subunidades  $\alpha 4, \beta 2$  nAChR son importantes mediando la analgesia de nicotina a nivel supraespinal. También estas subunidades y por lo menos uno de los otros subtipos de nAChR modularían la respuesta en el cordón espinal<sup>14</sup>. Sin embargo Plenge et al. (2002) describe recientemente una población de nAChR en la habenucla con alta afinidad por epibatidina y baja afinidad por nicotina y acetilcolina, esto indicaría la posibilidad que el sitio de unión no sería el  $\alpha 4, \beta 2$  nAChR, dato contrapuesto a la mayoría de estudios<sup>15</sup>.

La analgesia mediada por nicotina se piensa que involucra, al menos en parte liberación local de norepinefrina por activación de receptores  $\alpha 2$  adrenérgico. La morfina trabaja en parte liberando acetilcolina y a su vez la nicotina puede producir analgesia por liberación de opiodes endógenos, además tiene acción antiinflamatoria que reduce del dolor<sup>6</sup>.

Benowitz L. Rowley Th. (2008) sugieren la posibilidad del uso de nicotina en el manejo del dolor post-operatorio, para disminuir los efectos adversos asociados a las altas dosis de opiáceos requeridos para el control del mismo<sup>16</sup>.

Nishiyama T. (2009), estudia la interacción intratecal en ratas entre el midazolam (agonista GABA -A) y la epibatidina y concluye que esta combinación tiene un efecto antagónico en la nocicepción aguda térmica, mientras tiene un importante efecto sinérgico en la nocicepción inflamatoria aguda<sup>17</sup>.

## DESARROLLO DE ANÁLOGOS DE LA EPIBATIDINA

Estudios en ratones KO muestra que la subunidad  $\alpha 4$  es crítica para las acciones antinociceptivas de los agonistas nicotínicos en animales. La falta de selectividad de la epibatidina resulta en un limitado índice terapéutico sumado a los serios efectos adversos a nivel del SNC, función cardiovascular, respiratoria y gastrointestinal, lo hacen un candidato clínico improbable, lo que ha llevado al desarrollo de análogos con mayor selectividad sobre los receptores nicotínicos.

El ABT-418 un ixosazol bioéster de nicotina es un agonista completo de la subunidad  $\alpha 4, \beta 2$  nAChR con mayor selectividad en comparación con la nicotina en cuanto a su capacidad de estimular la liberación de dopamina y la interacción con nAChRs no neuronales, resultando en una separación entre las acciones del SNC y a nivel cardiovascular<sup>4</sup>.

La Tebaniciclina (ABT-594) es activo en modelos de dolor agudo, crónico, y neuropático, es agonista completo de las subunidades  $\alpha 4, \beta 2, \alpha 4, \beta 7$  nAChR teniendo una mayor afinidad por el  $\alpha 4, \beta 4$ . siendo equivalente en eficacia a la morfina como agente analgésico, pero es 40 a 100 veces más potente, pese a que la actividad analgésica es mayor no superó la Fase II de su desarrollo como producto farmacéutico dado que producía serias complicaciones gastrointestinales<sup>18</sup>.

La Sazetidine-A es un nuevo ligando nicotínico que demuestra diferentes características farmacológicas de cualquiera de estas clases de ligando conocidos, presenta una alta afinidad y mayor selectividad al subtipo  $\alpha 4, \beta 2$ , nAChR<sup>19</sup>. Puede representar una nueva clase de drogas colinérgicas nicotínicas que por su mayor

selectividad y afinidad por las subunidades  $\alpha 4, \beta 2$ , de los nAChR y por su diferente mecanismo de acción (desensibilización silente) produciría un mayor efecto analgésico sin presentar los eventos adversos asociados al uso de la epibatidina<sup>20</sup>.

El 3-(4-Hydroxy, 2-methoxybenzylidene) anabaseine (GTS-21) (Rowley et al. 2008) un agonista parcial de los nAChR  $\alpha 7$  muestra actividad antihiperálgica en ratas, por activación de receptores presinápticos en el SNC o en la medula espinal, se sugiere además que este receptor podría controlar la liberación de norepinefrina y adrenalina a nivel espinal<sup>24</sup>. Se ha observado que los macrófagos y la microglia expresan los nAChR  $\alpha 7$ , y su activación produciría una disminución en la expresión de citocinas inflamatorias incluyendo el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT-  $\alpha$ )<sup>25,26</sup>.

Otros análogos se han desarrollado como el (6)-*exo*-2-(2-iodo-5-pyridyl)-7-azabicyclo[2.2.1]heptane (IPH)<sup>21</sup>, el 2-Fluoro-3-4-nitro-phenyl-deschloro epibatidina<sup>22</sup>, A-85380, ABT-366833, ABT-202, ABT-894, SIB-1663, ABT-366833, ABT-202 and ABT-894<sup>23</sup>, cuya eficacia y utilidad clínica no ha sido comprobada en humanos.

## CONCLUSIÓN

El desarrollo de análogos de la epibatidina con mayor selectividad y especificidad por los receptores nicotínicos de acetilcolina podrían constituir una alternativa terapéutica eficaz al uso de opiodes, sin embargo los serios efectos adversos derivados de su uso hasta el momento han limitado su posible aplicación clínica. Los receptores  $\alpha 4, \beta 2, \alpha 7$  nicotínicos constituirían un importante blanco para la investigación de nuevos analgésicos no opiodes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Miriam de Barcellos y col *Latin American Journal of Pharmacy* - 26 (4) - 2007
- J. R. Traynor. Epibatidine and pain; *British Journal of Anesthesia* 1998.
- Lloyd and Williams. Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors as Novel Drug Targets. *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* Vol.292, No. 2. 2000.
- Hua Bei ZHANG et al. 3 D-QSAR Analysis of Agonists of nAChRs: Epibatidine Analogues. *Chinese Chemical Letters* Vol. 15, No. 11, pp 1380-1382, 2004.
- A. W. Bannon, et al. Broad-Spectrum, Non-Opioid Analgesic Activity by Selective Modulation of Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors. *Science* 279, 77 (1998)
- Schatzberg A. Tratado de psicofarmacología. Neurotransmisores, receptores, transducción de señales y segundos mensajeros. Capítulo 1, Pág. 20, Masson 2006.
- Flores Soto. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico *Rev. Mex Neuroci* 2005.
- Díaz M. y col. Receptores nicotínicos neurales: interacción con receptores purinérgicos *Anal. Real Acad. Farm.* 2000.
- Tsunoyama K, Gojobori T. Evolution of nicotinic acetylcholine receptor subunits. *Mol Biol Evol* 1998; 15: 158-27.
- Marubio LM, et al. Reduced antinociception in mice lacking neuronal nicotinic receptor subunits. *Nature* 1999; 398: 805-10.
- Hokkaido Igaku Zasshi. Effects of cholinergic drugs and noradrenaline on the activity of neurons in the rat nucleus raphe magnus in vitro]. 2000 Jul;75(4):253-63.

12. Cucchiari et al. The Dorsal Raphe Nucleus as a Site of Action of the Antinociceptive and Behavioral Effects of the  $\alpha 4$  Nicotinic Receptor Agonist Epibatidine; *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* Vol. 313, No. 1. 2005.
13. Drisdell et al. High Affinity Binding of Epibatidine to Serotonin Type 3 Receptors. *The Journal Of Biological Chemistry* Vol. 282, No. 15, Pp. 9659-9665, April 11, 2008.
14. Damaj et al. Genetic Approaches Identify Differential Roles for  $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  Nicotinic Receptors in Acute Models of Antinociception in Mice *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* Vol. 321, No. 3. 2007.
5. Plenge P et al. Characterization Of Epibatidine Binding To Medial Habenula: Potential Role In Analgesia *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* Vol. 302, No. 2. 2002.
1. Benowitz L. Nicotine and Postoperative Management of Pain. *Anesth Analg.* Vol. 107, No. 3, September 2008
- Nishiyama T. Interaction between midazolam and epibatidine in spinally mediated antinociception in rats. *J Anesth.* 2009; 23(3):370-7.
- Jain, K. K. *Curr. Opin. Inv. Drugs.* 5, 76-81. 2004
- Xiao et al. Sazetidine-A, A Novel Ligand That Desensitizes  $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptors without Activating Them. *Molecular Pharmacology* Vol. 70, No. 4. 2006.
20. Zwart et al. Sazetidine-A Is a Potent and Selective Agonist at Native and Recombinant  $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  Nicotinic Acetylcholine Receptors, *Molecular Pharmacology* Vol. 73, No. 6. 2008.
21. Davila Garcia et al. [125I]IPH, an Epibatidine Analog, Binds with High Affinity to Neuronal Nicotinic Cholinergic Receptors *The Journal Of Pharmacology And Experimental Therapeutics* Vol. 282, No. 1, 1997.
22. Abdrakhmanova et al. 2-Fluoro-3-(4-nitro-phenyl)deschloroepibatidine Is a Novel Potent Competitive Antagonist of Human Neuronal  $\alpha 4$ ,  $\beta 2$  nAChRs *Molecular Pharmacology* Vol. 69, No. 6 U.S. Government Work Not Protected By U.S. Copyright 21782/3113725 *Mol Pharmacol* 69:1945-1952, 2006.
23. Jain KK. Modulators of nicotinic acetylcholine receptors as analgesics. *Curr Opin Investig Drugs.* 2004 Jan;5(1):76-81.
24. Rowley TJ, Flood P. Isoflurane prevents nicotine-evoked norepinephrine release from the mouse spinal cord at low clinical concentrations. *Anesth Analg* 2008;107:885-9
25. Wang H, Yu M, Ochani M, Amella CA, Tanovic M, Susarla S, Li JH, Yang H, Ulloa L, Al-Abed Y, Czura CJ, Tracey KJ. Nicotinic acetylcholine receptor alpha7 subunit is an essential regulator of inflammation. *Nature* 2003;421:384-8
26. Shytle RD, Mori T, Townsend K, Vendrame M, Sun N, Zeng J, Ehrhart J, Silver AA, Sanberg PR, Tan J. Cholinergic modulation of microglial activation by alpha 7 nicotinic receptors. *J Neurochem* 2004;89:337-43

# FRECUENCIA DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL EN EL CENTRO DE RECUPERACIÓN POST-ANESTÉSICA DESPUÉS DEL USO DE RELAJANTE DE ACCIÓN INTERMEDIA EN EL HOSPITAL CARLOS ANDRADE MARÍN

**Dr. Roberto Benavides Erazo**  
Postgradista B4 de Anestesiología – USFQ-HCAM

**Dra. María Menéndez Arteaga**  
Postgradista B4 de Anestesiología – USFQ-HCAM

**Dr. Enrique Cueva Montalvo**  
Médico Tratante Servicio de Anestesia – HCAM

**Dr. Mario Toscano**  
Jefe Servicio de Anestesia – HCAM

**Correspondencia:**  
Dr. Roberto Benavides  
E-mail: benavidesfavo@yahoo.com

2<sup>da</sup> Parte: 1 punto

## RESUMEN

El uso de relajantes neuromusculares de acción intermedia está relacionado con el apareamiento de complicaciones que se desprenden de sus propiedades farmacológicas y que se relacionan con tres factores para su apareamiento el primero la falta de monitorización de la relajación neuromuscular, el segundo es que la apreciación de los signos clínicos que un paciente presenta al despertar para valorar la adecuada mecánica ventilatoria tienen una escasa correlación con la actividad neuroquímica que se produce a nivel de la brecha sináptica y el último factor que se relaciona con el apareamiento de relajación neuromuscular es el dar por hecho de que si ha transcurrido el tiempo que se ha determinado como la vida media para el fármaco el mismo deja de ser activo situación que en la práctica diaria hace que no se revierta la relajación con drogas que se encuentran disponibles en nuestro medio.

Se presenta un trabajo en el que se evalúan 100 pacientes que recibieron relajante de acción intermedia, y se determina la incidencia de relajación neuromuscular residual en recuperación es decir un tren de cuatro menor a 90%, además se correlaciona con los factores que predisponen a su aparición.

**Conclusión:** La frecuencia de relajación neuromuscular residual en el Centro de Recuperación Post Anestésica (CERPA) fue del 9%, se produjo en aquellos pacientes que no fueron monitorizados en sala de operaciones, en 4 casos se presentó además por falta de reversión del bloqueo neuromuscular con neostigmine.

**PALABRAS CLAVE:** Relajación neuromuscular residual, frecuencia, rocuronio, Tof.

## ABSTRACT

*The use of intermediate-acting neuromuscular blockers is associated with the appearance of complications arising from its pharmacological properties and are related to three factors for the first appearance of lack of monitoring of neuromuscular relaxation, the second is the appreciation of clinical signs that a patient has to wake up to assess the appropriate data were limited mechanical ventilation have a correlation with the neurochemical activity that occurs at the synaptic gap and the last factor is related to the onset of neuromuscular relaxation is to assume that has elapsed time is determined as the half-life for the drug is no longer the same active situation in daily practice makes relaxation is not reversed with drugs that are available in our environment.*

*We present a work that evaluated 100 patients who received intermediate-acting relaxant, and determine the incidence of residual neuromuscular relaxation in recovery is a train of four less than 90%, and correlates with factors that predispose to its appearance.*

**Conclusion:** *The residual neuromuscular relaxation frequency was 9%, occurred in patients who were not monitored in 4 cases presented also by lack of reversal of neuromuscular blockade with neostigmine.*

IN  
En  
pod  
lar r  
raci  
con  
  
En u  
país  
en el  
neuro  
tética  
  
Se ha  
prese  
apare  
nica v  
dos er  
costo

**MATI**  
Se estu  
inclusi  
ca), se s  
aquellos  
muscula

Todos lo  
media R  
ción, do  
aceleron  
si se efec

Se realiza  
cientos e  
tos de su

## RESULT

La distrib  
hombres y  
la edad mi

La clasific  
senta en la

Tabla N°

AS
I
II
III
IV
Tot.

## INTRODUCCIÓN

En estudios anteriores realizados a nivel internacional se ha podido determinar una incidencia de bloqueo neuromuscular residual que está entre el 13 y 14 % en el área de recuperación post anestésica, y que ésta a su vez se ha relacionado con una mayor morbi-mortalidad en el post operatorio.<sup>1</sup>

En un estudio realizado por la Dra Astudillo y col en nuestro país y publicado en la Revista Ecuatoriana de Anestesiología en el año 2002 se determinó que la incidencia de bloqueo neuromuscular residual en el área de recuperación post anestésica fue del 32% casi el doble de la casuística internacional.<sup>2</sup>

Se ha determinado la relación directa que existe entre la presentación de relajación neuromuscular residual y el apareamiento de depresión respiratoria por mala mecánica ventilatoria lo que conlleva la necesidad de cuidados en unidades de terapia intensiva lo que aumenta el costo y la estadía hospitalaria.<sup>3</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiarán 100 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión (asa I – III, anestesia general como única técnica), se solicitó el consentimiento informado, se excluyeron aquellos pacientes que presentaban enfermedades neuromusculares, insuficiencia renal o hepatopatías graves.

Todos los pacientes recibieron relajante de acción intermedia Rocuronio, se recolectó los datos de dosis de inducción, dosis subsecuentes, uso de monitorización mediante acelerometría (TOF) en sala de operaciones y finalmente si se efectuó o no la reversión con neostigmine.

Se realizó la valoración del tren de cuatro a todos los pacientes el momento del ingreso a CERPA y a los 5 minutos de su permanencia en esta.

## RESULTADOS

La distribución por sexo de los participantes fue de 59 hombres y 61 mujeres, la edad promedio fue de 44 años, la edad mínima fue de 22 años y la máxima de 83 años.

La clasificación de los participantes según el ASA se presenta en la tabla N°1.

Tabla No. 1. Clasificación de los pacientes según el ASA

ASA	Número de Pacientes
I	44
II	50
III	6
IV	0
<b>Total</b>	<b>100</b>

La distribución de los pacientes participantes según la especialidad quirúrgica se presenta en la tabla N°2 a continuación:

Tabla No. 2. Distribución de los pacientes según la Especialidad Quirúrgica

Especialidad	Número de Pacientes
Cirugía General	48
Ginecología	13
Otorrinolaringología	15
Traumatología	11
Urología	9
Otras	4
<b>Total</b>	<b>100</b>

La dosis de inducción fue calculada de dos formas en los pacientes que llegaron a CERPA, en el primer grupo 54 pacientes en base al peso de los pacientes en kilogramos, se utilizó 2 dosis efectivas 95 es decir 0,6 mg/kg, en el segundo grupo con 46 pacientes se administró una dosis arbitraria de 40 mg en la inducción independiente del peso; las dosis subsecuentes en los dos grupos se administraron en base a signos clínicos y eran de 10 mg de rocuronio en todos los casos.

La monitorización de la relajación neuromuscular con el monitor de tren de cuatro en Sala de Operaciones se realizó en 14 pacientes es decir en un 14%, ninguno de los pacientes monitorizados en Sala de Operaciones presentó relajación neuromuscular residual en CERPA.

Los 100 pacientes fueron monitorizados en CERPA, la frecuencia de relajación neuromuscular residual (Tof <90) fue de 9 casos es decir del 9%.

Las respuestas de los 9 pacientes con relajación residual obtenidas en CERPA al ingreso y a los 5 minutos en el monitor del tren de 4 estímulos con lo que se diagnosticó relajación residual, se presentan en la tabla N°3.

Tabla No. 3. Respuesta del Monitor del Tren de 4 de los 9 pacientes que presentaron Relajación Residual en CERPA

Ingreso	5 minutos
15%	19%
65%	68%
72%	75%
78%	80%
80%	82%
85%	87%
85%	87%
86%	86%
86%	88%

**Tabla No. 4.** Relajación residual en relación al tipo de Cirugía

Tipo de Cirugía	Número de casos
Colelap	4
Apendicectomía	1
Tiroidectomía	1
Estapenectomía	1
Osteosíntesis Fractura Húmero	1
Corrección prolapso vesical	1
<b>Total procedimientos</b>	<b>9</b>

De los pacientes afectos de relajación residual 7 eran mujeres y 2 hombres, lo que nos confirma los datos que reportan una mayor presentación en el sexo femenino.

Las intervenciones quirúrgicas que presentaron relajación residual en el post operatorio se las presenta en la tabla N° 4, se destaca que la intervención quirúrgica que más se relaciona con relajación residual es la colecistectomía laparoscópica.

El tiempo de duración de los procedimientos anestésicos en los pacientes con relajación residual tuvo un intervalo de duración como el más corto de 90 minutos y el más prolongado de 220 minutos, el promedio de duración fue de 155 minutos; es decir que no se trataron de cirugías de alta complejidad que requieren tiempos prolongados de Anestesia general superiores a 4 horas.

El tiempo transcurrido en cada una de las intervenciones con relajación residual se presenta en la tabla N°5.

De los pacientes que presentaron relajación residual 7 pacientes recibieron dosis subsiguientes, solo en 2 pacientes la relajación residual se presentó con la dosis única de inducción.

Los 2 pacientes que presentaron relajación residual con Dosis Única de inducción fueron pacientes ASA I – II, tuvieron un TOF <80% además se aprecia que en los 2 casos ninguno fue revertido por que se considero que había pasado un intervalo de tiempo seguro y que ya no tenía efecto el relajante neuromuscular, otras características se detallan en la tabla N° 6.

La reversión del efecto de relajación neuromuscular mediante el empleo de neostigmina en los pacientes que pre-

**Tabla No. 5.**

Relajación Residual en Relación con la Duración de Anestesia

Tipo de Cirugía	Tiempo en minutos
Colelap 1	220
Colecistectomía	215
Colelap 2	172
Tiroidectomía	165
Osteosíntesis Fractura Húmero	155
Estapenectomía	150
Colelap 3	132
Corrección prolapso vesical	100
Apendicectomía	90
<b>PROMEDIO</b>	<b>155</b>

sentaron relajación residual en CERPA se lo hizo en 5 pacientes en sala de operaciones, los 4 pacientes restantes no fueron revertidos ni monitorizados, esto demuestra que a pesar del empleo de un anticolinesterasico la relajación residual se presenta y la única forma de determinar el grado de relajación residual es el uso de un monitor.

## CONCLUSIONES

La frecuencia de relación residual determinada en este estudio 9% en comparación con la reportada con el 32% del estudio de la Dra. Astudillo y col en el 2002 realizado en Quito, es baja.

El uso de la monitorización continua de la relajación neuromuscular con dispositivos como el TOF Watch S permite diagnosticar y prevenir la presentación de relajación residual.

La falta de reversión de la relajación neuromuscular constituye un factor de riesgo, por lo que se debería acatar la recomendación de la Sociedad Americana de Anestesiología en la que se indica que si el paciente no es monitorizado debería ser siempre revertido.

El uso de neostigmine es efectivo en la mayoría de los pacientes sin embargo su actividad farmacológica y la respuesta clínica debe ser demostrada mediante la monitorización de la relajación neuromuscular con el Tren de cuatro respuestas.

**Tabla No. 6.**  
Pacientes con Relajación Residual con Dosis Única de inducción

Paciente	ASA	Sexo	Edad	Tipo Cirugía	Tiempo min	Uso Neostigmine	TOF CERPA
Número 1	I	M	49	Colelap	132	NO	72%
Número 2	II	F	25	Apendicectomía	90	NO	78%

## BIBLIOGRAFÍA

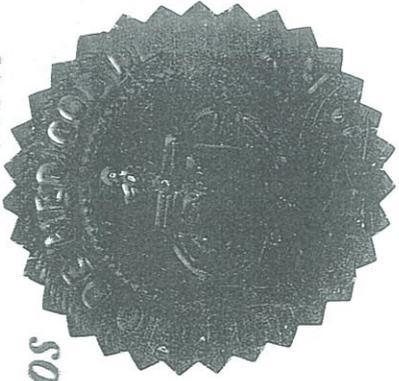
1. García María P y col, Incidencia de bloqueo neuromuscular residual en el área de recuperación post anestésica, Rev Argentina Anestesiología, 2006, 64,3:121 – 129.
2. Astudillo Alexandra y col, Revista Ecuatoriana Anestesiología Vol 6 No 1 14 22 Incidencia Bloqueo Neuro muscular en Recuperación, 2002.
3. Aldrete Antonio y col, Texto Anestesiología Teórico Practica, 2da Edición, Cap 18, Cap 19, ed Manual Moderno 2004.
4. Morgan Edward y col, Clinical Anesthesiology, 4ta edición, Cap 9, ed McGraw- Hills, 2008.
5. William E Hurford y col, Clinical Anesthesia of Massachusetts General Hospital, 5ta Edición, Cap 12, ed Lippicott Williams, 2006
6. Barash Paul, Clinical Anesthesia, 6ta edición, Cap 20, ed Lippicott Williams, 2009.
7. Bon Nyeo Koo, y col, The Relationship of the Anthropometric Variables to the Infusion Rate of Rocuronium in the Elderly Yonsei Med J. 2005 Oct;46(5):643-647
8. Sánchez A y col, Avaliacao do bloqueio neuromuscular residual na sala de recuperacao pos anestésica, Revista brasileira de anestesiología, 47: 502 – 11 1997.
9. Divatia y col, residual neuromuscular blockade in the recovery room, Anesthesiology clinical Pharmacology, 40:50 – 74 1996
10. Conocimiento de la función neuromuscular en Anestesiólogos de la ciudad de Quito.
11. Rincon P y col, Incidencia de bloqueo neuromuscular residual en recuperación con relajantes de función intermedia en la práctica diaria, Revista Colombiana de Anestesiología; 27:309, 1999.
12. Crul J, Monitoreo neuromuscular, Organon Teknika, México, 1997.
13. Pollard Bj, Applied neuromuscular pharmacology, 2<sup>nd</sup> Ed, New York, Oxford Medical Publications, 263 – 269, 1994.
14. Viby J, Postoperative residual curarization and evidence based anesthesia, British Journal of anesthesia; 84:3. March 2000.
15. Srivastava A, Reversal of neuromuscular block, Br J Anaesth, 2009 jul 103(1):115 – 29.
16. Plaud B, Debane B, Residual Paralysis after emergence from Anesthesia, Anesthesiology, 2010 Apr;112(4). 1013-22.
17. Cruyinel MG y col, Syndrome secondary to residual neuromuscular blockade, case report, Rev Bras Anestesiología 2008 Nov – Dic 58(6): 623- 30.
18. Kopman AF. Residual Neuromuscular block and adverse respiratory events. Anesthesia and analgesia. 2008. Jul; 107(1). 11 – 4.
19. Brull SJ. Y col, Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. Anesthesia and analgesia 2008. Jul; 107(1): 11- 4
20. Claudios C, Prolonged Residual Paralysis after a single intubating dose of rocuronium, British Jpurnal Anaesth 2007 Octb, 99 (4) 514 – 7.



Ministerio de Salud Pública

**Hospital Provincial de Portoviejo "Dr. Verdi Cevallos Balda"**  
**Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos**  
**Facultad de Ciencias de la Salud U.T.M.**  
**Facultad de Medicina de la "ULEAM"**  
**Colegio de Médicos de Manabí**

*Dr. J. Bosco Barberán Mera*  
*Organizador*



**Confiere el Presente Certificado**

**Al (a) Señor (a): DRA. MARÍA MENÉNDEZ**

**Por su Participación como: EXPOSITORA**

**Valor Curricular: 40 h.**

**III Jornadas de Actualidades Médicas en Urgencias Hospitalarias.**  
**Realizado en la Ciudad de Portoviejo del 26 al 29 de Mayo del 2010.**

*Dr. J. Bosco Barberán Mera*  
 Decano de la Facultad  
 de Ciencias de la Salud U.T.M.



*Dr. Jofito González García*  
 Director del Hospital  
**Dr. Verdi Cevallos Balda de Portoviejo**

*Dr. Roddy Manka Moreira*  
 Decano de la Facultad de  
 Medicina de la "ULEAM".



*Dr. Marcelo Apaza Alvarado*  
 Presidente del Colegio de  
 Médicos de Manabí

*Dr. Cristóbal Alvarado Villegas*  
 Presidente del Comité Organizador

"Dr. Augusto Pérez M."



*Augusto Pérez M.*

Ministerio de Salud Pública



**HOSPITAL PROVINCIAL DE PORTOVIEJO "DR. VERDI CEVALLOS BALDA"**  
**SERVICIO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS PEDIÁTRICOS**  
**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD U.T.M.**  
**COLEGIO DE MÉDICOS DE MANABÍ**

**Confiere el Presente Certificado:**

**Al (a) Señor(a): DRA. MARIA AUXILIADORA MENENDEZ ARTEAGA**

*Por su participación como: EXPOSITOR*

**IV Jornadas de Actualidades Médicas en Urgencias Hospitalarias.**  
**Realizado en la Ciudad de Portoviejo del 13 al 16 de julio del 2011**

**"Dr. Augusto Pérez M."**

*Dr. J. Bosco Barberán Mera*

**Dr. J. Bosco Barberán Mera**  
Decano de la Facultad  
de Ciencias de la Salud U.T.M.



*Dr. Julio González García*

**Dr. Julio González García**  
Director del Hospital  
Dr. Verdi Cevallos Balda de Portoviejo



**Dr.ª Luisa Montoya Valdéz**  
Presidenta (e) del Colegio de  
Médicos de Manabí

*Dr. Cristóbal Alvarado Villegas*

**Dr. Cristóbal Alvarado Villegas**  
Presidente del Comité Organizador