

**FLAXEDIL \***

**Uma droga curarizante sintética**

**ERNESTO FRÍAS**

Sección B. de Cirugía — Hospital Salvador  
(Santiago do Chile)

AP 3252

El presente relato que espongo a la consideración de Uds. con un año de retardo, se basa en nuestra escasa experiencia clínica de 155 casos, y en la revisión de la literatura concerniente.

Este retardo ha sido beneficioso por cuanto en el intervalo hemos realizado una experiencia similar con otras drogas mas modernas, lo cual nos permite concluir desde ya que el Flaxedil es la droga de síntesis que mas se asemeja a la droga natural por sus efectos y que hoy por hoy es una de las sustancias mio-resolutivas mas útiles en el arsenal terapéutico.

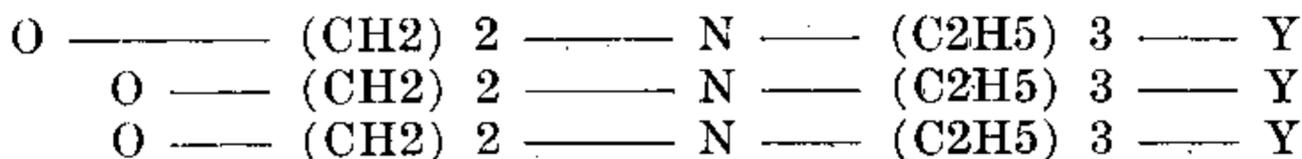
En la carrera iniciada en el decenio recién pasado y no terminada aún por encontrar una droga relajadora ideal, Bovet, Depierre y De Lestrangle del Instituto Pasteur, Francia, iniciaron el estudio de una serie de sustancias que a semejanza de la Acetilcolina, derivan de la Colina y sustancias homólogas. Uno de estos preparados el 2559 F o 3697 R. P. cuya síntesis fué anunciada en 1948 por Rourneau y De Lestrangle (cit. p. Huguenard — 1), resultó excepcionalmente interesante en las experiencias animales a las cuales se le sometió, de modo que sus uso clínico no se hizo esperar.

Los primeros ensayos clínicos con el Flaxedil se reportaron ese mismo año por Huguenard, Enría, Langlois y Leblanc (cit. p. Huguenard — 1).

Este producto es pronto lanzado al mercado bajo los nombres de Flaxedil (Spécia, May & Baker, Poulenc-Montreal y Química Rhodia de B. Aires) y de Syncurarine de la Farmitalia. Corresponde al Triyodo-Etilato de Tri (dietil-amino etil-oxi) 1-2-3 benceno o en resumen al Triyodo etilato de Gallamina.

La fórmula estructural en la cual podemos observar que posee tres funciones amonio-cuaternario, es la siguiente:

\* Recebido para publicação em março de 1953.



La fórmula global es: C 30 H 60 O 3 N 3 Y 3 y el peso molecular es PM: 891.

“El Flaxedil es un polvo blanco, ligeramente amargo, con un punto de fusión comprendido entre 145 y 150°. Es muy soluble en alcohol, acetona-acuosa y en el agua. Las soluciones son límpidas, inodoras e inalterables a la temperatura ordinaria en ampollas cerradas. Tampoco precitan las soluciones de barbituratos cuando se mezclan para el uso combinado de ellas” (1).

“El Flaxedil se presenta en soluciones al 2 % y en ampollas de 2 c. c. que contienen 40 mg. de la droga cada una. Sin embargo, el producto de May & Baker viene en dos tipos distintos de envase que contienen 80 y 120 mg. de la droga respectivamente” (1).

Gracias a la gentileza de los laboratorios Spécia, Paris y luego de Química Rhodia, B. Aires que pusieron a nuestra disposición una apreciable cantidad del producto, nosotros pudimos iniciar nuestra experiencia clínica con el Flaxedil en Junio de 1951.

Al igual que la d-tubocurarina la acción bloqueadora del Flaxedil sobre la transmisión neuro-muscular se debe a un antagonismo de competencia frente a la Acetilcolina, acción que es neutralizada por las sustancias anti-colinesterásicas.

Entre nosotros, Huidero y Eyzaguirre (2) han comprobado experimentalmente que el Flaxedil se comporta frente a las sustancias anti-curare en una forma absolutamente similar a la d-tubocurarina, hecho que pone en evidencia la similitud de ambas drogas y aparte al Flaxedil de los restantes curarizantes de síntesis.

Tanto experimental como clínicamente se ha demostrado la escasa afinidad ganglionar del Flaxedil, lo que explica su igualmente escasa o nula acción sobre el S. N. V. En nuestra experiencia clínica hemos comprobado la ausencia de efectos secundarios de esta droga, sobretodo si se la compara con otros preparados de síntesis actualmente en uso (Mytolon, Succinil-colina).

Sin embargo, los diversos autores no están concordes a este respecto por lo que analizaremos sistema por sistema los efectos secundarios del Flaxedil.

*Sistema cardio-vascular* — En el enfermo anestesiado y debidamente ventilado no se observa un efecto notable cuando se agrega una dosis apneizante de la droga (80 a 160 mg.). Unna, cit. p. Huguenard, ha descrito una moderada hipertensión arterial y taquicardia, fenómenos de los cuales este último parece ser en realidad el más frecuente.

La taquicardia ha sido señalada en un 25 % de los casos por Condon (idem), aunque nosotros la hemos observado en un porcentaje mucho menor que no sobrepasa el 10 %. Según Lamourex y Bourgeois-Gaverdin (idem) “la taquicardia del Flaxedil previene

la bradicardia del Cloropropano". Para nosotros los hechos se suceden en un sentido contrario y es así como explicamos el escaso porcentaje de taquicardia observado por el alto número de casos en los cuales empleamos conjuntamente Cloropropano y Flaxedil (124 casos de un total de 155).

*Acción muscarínica* — Según Soares Bairo (idem) el aumento de la secreción salivar es notable y según Enrí (idem) es menos marcado, aunque siempre presente. Según nuestra propia experiencia si bien es cierto que el Flaxedil puede provocar un moderado aumento de las secreciones naso-buco-faríngeas, este fenómeno es corregible con una adecuada y oportuna atropinización del paciente.

Los efectos del Flaxedil sobre la musculatura lisa del útero grávido son nulos como lo ha podido comprobar el propio Huguenard en el curso de 22 operaciones cesáreas (1). Idéntica comprobación hemos realizado nosotros en siete operaciones cesáreas.

Según Laborit (idem) el efecto occitócico del Flaxedil a dosis infra-liminales es menos poderoso que el de la droga natural.

Por último el Flaxedil no manifiesta ninguna actividad histamínica que se ha ya podido comprobar experimental o clínicamente; como del mismo modo no presenta ningún efecto central.

Nuestra corta experiencia cuenta con los casos de asma bronquial en los cuales se usó el Flaxedil deliberadamente y en los cuales no se observó ningún signo de agravación de dicho estado. En cambio en dos otras ocasiones observamos sensación de sonda acodada con torax rígido y resistencia a la insuflación pulmonar, fenómeno que apareció a los pocos segundos de haber administrado una dosis mas bien alta de la droga, 120 mg. en un caso y 200 mg. en otro, y después de haberse instalada una depresión respiratoria que llegó a la apnea franca. Mas que a un bronco-espasmo nosotros atribuimos este fenómeno a una rigidez asfíctica por descuido en mantener una adecuada ventilación pulmonar desde el momento en que se inicia la depresión respiratoria. Tanto mas que la dificultad desapareció a los pocos minutos de haber instaurado una adecuada y forzada ventilación pulmonar.

En resumen, si alguna acción tiene el Flaxedil sobre el sistema N. V. ella resultaría del hecho farmacológico que su acción inhibidora sobre los ganglios periféricos, sería mas potente en el sistema vagal que en el sistema simpático. Según Wien (idem) este mismo hecho explicaría la taquicardia que se observa con el uso del Flaxedil a lo cual nosotros agregaríamos que también explica la ausencia de fenómenos muscarínicos.

En cambio existiría una tendencia a la parálisis de la musculatura lisa en aquellos puntos en los cuales el vago es motor, por ejemplo en el intestino. Sin embargo, no se ha descrito un aumento de la incidencia de las parálisis intestinales con el uso de esta droga.

*Toxicidad, eliminación y antídotos del Flaxedil* — Experimentalmente esta droga es cinco veces menos tóxica que la d-tubocura-

rina; se destruye parcialmente en el hígado y se elimina por los riñones sin lesionar estos órganos. Sin embargo, su eliminación es muy lenta y su efecto se prolonga cuando ellos están lesionados y es así como se han descrito casos de impregnación curárica prolongada, tanto con la Intocostrina como con el Flaxedil (Rienau-Serra, cit. p. Huguenard).

Del mismo modo Condon (idem) ha relatado dos casos de sensibilización a esta droga la cual se manifiesta por una notable angustia y por aparecer a los pocos segundos de inyectar una dosis de prueba (0,02 g.). Este autor insiste en la utilidad de tales dosis de prueba y nosotros estimamos que ellas son útiles especialmente para despistar los casos de miastenia gravis latente (miastenia).

El Flaxedil presenta un efecto acumulativo menos que el de la d-tubocurarina, pero no por eso menos despreciable; del mismo modo presenta un apreciable efecto de potencialización frente a las drogas anestésicas y especialmente frente al efecto hipnótico del Pentothal. Esta acción permite asociar el uso de pequeñas dosis de Pentothal como droga hipnótica, con una mezcla de Protóxido de Nitrógeno — Oxígeno al 50 %, como analgésico y dosis adecuadas de Flaxedil como droga mioresolutiva y potencializadora.

El Flaxedil es positivamente antagonizado por las sustancias anti-colinesterásicas cuyos prototipos son la Eserina y la Neostigmina (Prostigmina). Del mismo modo es antagonizado por el Tensilon Roche o RO 2-3198, cuyo uso clínico fué iniciado en nuestro servicio a principios de este año (3).

*Casuística* — Nuestra experiencia clínica consta sólo de 155 casos, pequeñez que se explica por la falta de droga. Los datos más importantes son los siguientes:

TABLA 1

Hombres .....	67 casos
Mujeres .....	88 „
Total .....	155 casos

TABLA 2

0 a 20 años .....	5 casos
21 a 40 „ .....	59 „
41 a 60 „ .....	70 „
61 ó más años .....	21 „
Total .....	155 casos

TABLA 3

Dosis única (40 ó 80 mg.) .....	66 casos
Dosis múltiple .....	89 „
Total .....	155 casos

TABLA 4

*Tipo de Intervenciones*

Inducción con Pentothal .....	81 casos
Inducción con Ciclopropano .....	74 „
Total .....	155 casos

TABLA 5

Cir. intra-abdominal .....	122 casos
Gastrectomías .....	29
Vías biliares .....	48
Otras laparatomías .....	24
Ginecología .....	21
Cir. extra-abdominal .....	33 casos
Torax .....	20
Riñón .....	5
Otras (N. C. Ort. C. plást.) ..	8
Total .....	155 casos

*Dosis, y modo de empleo* — Desde luego la dosis varía no sólo de un sujeto a otro, sino que también según el efecto deseado, el plano de la anestesia y la droga anestésica en uso.

Según Nick (cit. p. Huguenard, 1), la dosis inicial media en el adulto puede ser igual a 1 mg. por kg. Sin embargo, este mismo autor preconiza la siguiente mezcla para la inducción de la anestesia:

Flaxedil .....	0.080 g.
Pentothal .....	0.500 g.

Esta combinación es muy aceptable pues al mezclarse ambas sustancias no hay precipitación. Sin embargo, nosotros preferimos inducir con Pentothal puro al que agregamos casi simultáneamente la mezcla de N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> por inhalación y una vez que se ha alcanzado el 2.º plano de la anestesia añadimos el Flaxedil en una dosis inicial que varía de 80 a 160 mg. por vía endovenosa. En realidad, siempre hemos usado el Flaxedil por esta vía, salvo los casos en que hemos recurrido a la técnica de Laborit (5).

En muy raras ocasiones hemos debido recurrir a una segunda dosis inicial que nos permita una fácil intubación endotraqueal. En general las dosis sucesivas son mucho más pequeñas que la dosis inicial (40 a 60 mg.) y van espaciadas de 50 a 60 minutos entre sí.

La dosis total depende de la duración de la intervención y del mismo modo de la droga anestésica empleada. En nuestra casuística hay 21 casos en los cuales se administró una dosis total superior a 200 mg. aunque debemos agregar que en todos ellos la intervención duró por término medio más de dos horas.

La dosis total máxima que nosotros hemos empleado fué de 320 mg. y corresponde a una paciente de 16 años de edad que presentaba una estenosis pilórica por ingestión de cáustico y a la cual se le practicó una gastrectomía sub-total seguida de una gastro-yeyunostomía ante-cólica. La intervención duró cuatro horas y la anestesia se hizo a base de Pentothal 0,75 g. y de N<sub>2</sub>O-O<sub>2</sub> con intubación endotraqueal. Esta paciente no presentó depresión respiratoria en ningún momento y al final de la intervención no fué necesario practicar la decurarización.

El Flaxedil asociado a la anestesia con Ciclopropano y especialmente a la anestesia etrea, presenta un marcado efecto sinérgico, por sumación de acciones, según Secher (cit. por Huguenard, 1) lo que hace desaconsejable esta combinación. Nosotros nos hemos referido anteriormente a este fenómeno, especialmente temido en las anestesia etérea prolongadas en las cuales se agrega un curare verdadero y lo hemos denominado "impregnación sinérgica" (4).

En algunas ocasiones hemos combinado una dosis inicial de Flaxedil con dosis sucesivas de d-tubocurarina y vice-versa. En ambas circunstancias se observa un franco efecto aditivo de la acción de dichas sustancias, aunque sin otra particularidad que haga poco recomendable su uso combinado. Este mismo hecho ha sido igualmente comprobado por otros autores, Winter y Lehmann (idem).

De todas las combinaciones en la cuales entra el Flaxedil talvez la mas importante es la iniciada por H. Laborit (5) y que él denomina "anestesia potencializada". Este autor combinó la acción moderadora y de franco bloqueo a veces que presentan algunas sustancias como la morfina, procaina, anti-histamínicos y ganglioplégicos, sobre los diversos elementos anatómicos del S. N. C. y del S. N. V. Todas estas drogas tienen en conjunto un efecto moderador sobre el metabolismo basal y en cierto modo van a potencializar la acción de los hipnóticos y de las drogas analgésicas, de aquí el nombre de esta técnica.

Del mismo modo Huguenard (6) usa el Flaxedil en combinaciones mas o menos parecidas que él llama "cocktail lítico" y con las cuales pretende rebajar la excitabilidad del S. N. V. tanto en el pre- como en el post-operatorio. Por último estos autores franceses han agregado la refrigeración artificial a estas combinaciones para obtener lo que ellos llaman hibernación sin drogas anestésicas (7, 8).

En Agosto de 1951 y gracias a la gentileza de Specia que puso a nuestra disposición las drogas concernientes, nosotros pudimos iniciar nuestra experiencia en este interesante capítulo, resultados que daremos en otra ocasión.

### Referencias bibliográficas

- 1) Huguenard, P. — Anest. et Analg., t. VIII, Juin 1951.
- 2) Huidobro y Eyzaguirre, del Instituto de Farmacología de la Universidad Católica de Chile. Comunicación personal.
- 3) Chanalet, M. — Drogas Anticurares — Archivos de la Soc. Chilena de Anestesiología, Dic. de 1952.
- 4) Frías, E. — Tomo del 3er Congreso Argentino de Anest., Oct. 1951.
- 5) Laborit, H. — L'Anesthésie Facilitée par les Synergies Medicamenteuses — Masson & Cie, 1951.
- 6) Huguenard, P. — Anest. et Analg., t. VIII, février 1951.
- 7) Laborit et col. — Anest et Analg., t. IX, Juin 1952.
- 8) Huguenard, P. — Anest. et Analg., t. IX, Juin 1952.

# LUMETROX

NOVO ANESTÉSICO LOCAL

AÇÃO PROLONGADA

Uma única aplicação

proporciona

6 a 18 dias de efeito contínuo

VEÍCULO NÃO OLEOSO  
ISENTO DE VASOCONSTRITORES

- EXCELENTE CONTROLE DA DOR
- POST-OPERATÓRIO SEM NARCÓTICOS
- CONVALESCENÇA ABREVIADA



LABORATÓRIOS ANDRÔMACO S. A.

Rua Independência, 706 — São Paulo

ANESTÉSICO GERAL  
INTRAVENOSO

# NESDONAL

Etil-5 (metil-1 butil)-5 tiobarbiturato de sódio

★

INTERVENÇÕES RÁPIDAS  
INTERVENÇÕES PROLONGADAS NO  
ABDÔMEN, TÓRAX E CABEÇA  
NARCO-ANÁLISE PSICOSSOMÁTICA

★

*Narcoses prolongadas — Eliminação rápida  
Despertar eufórico*

★

Caixas de 1 e de 10 ampolas  
de 0,50 g de NESDONAL, acompanhadas das respectivas  
ampolas de 10 cm<sup>3</sup> de água bidestilada.

Caixas de 1 e de 10 ampolas  
de 1 g de NESDONAL, acompanhadas das respectivas  
ampolas de 10 cm<sup>3</sup> de água bidestilada.

★

Amostras e literaturas à disposição da Classe Médica

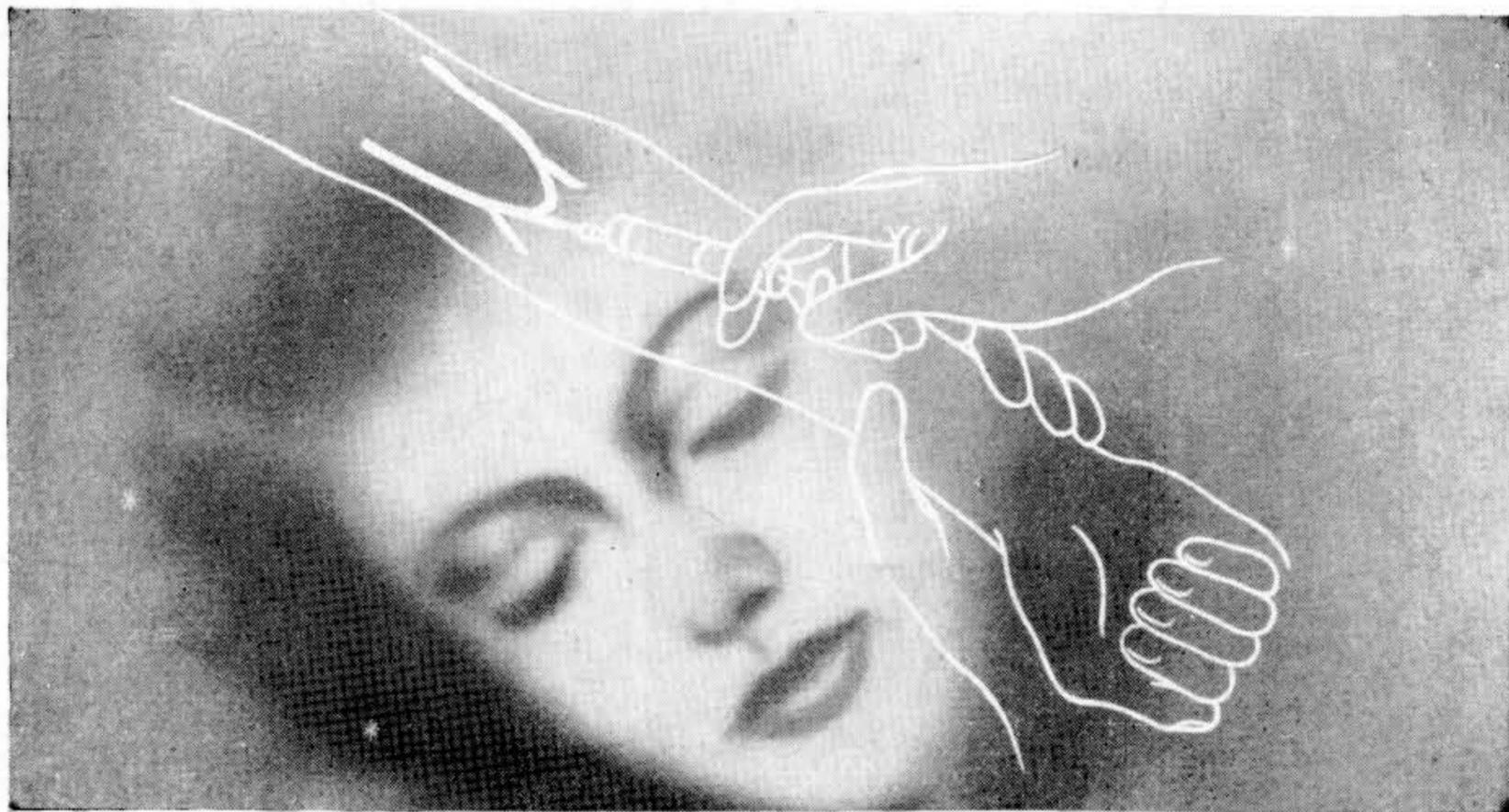
★

**COMPANHIA QUÍMICA RHODIA BRASILEIRA**

CAIXA POSTAL 8095 — SÃO PAULO, SP



*A marca de confiança*



**ANESTESIA ENDOVENOSA**

**com**

**KEMITHAL**

Sempre que haja indicação para o uso de uma anestesia endovenosa, pode recorrer-se com proveito ao "KEMITHAL" Tanto para a anestesia de base como para a anestesia cirúrgica rápida ou prolongada, "KEMITHAL" tem provado ser altamente eficiente e satisfatório.

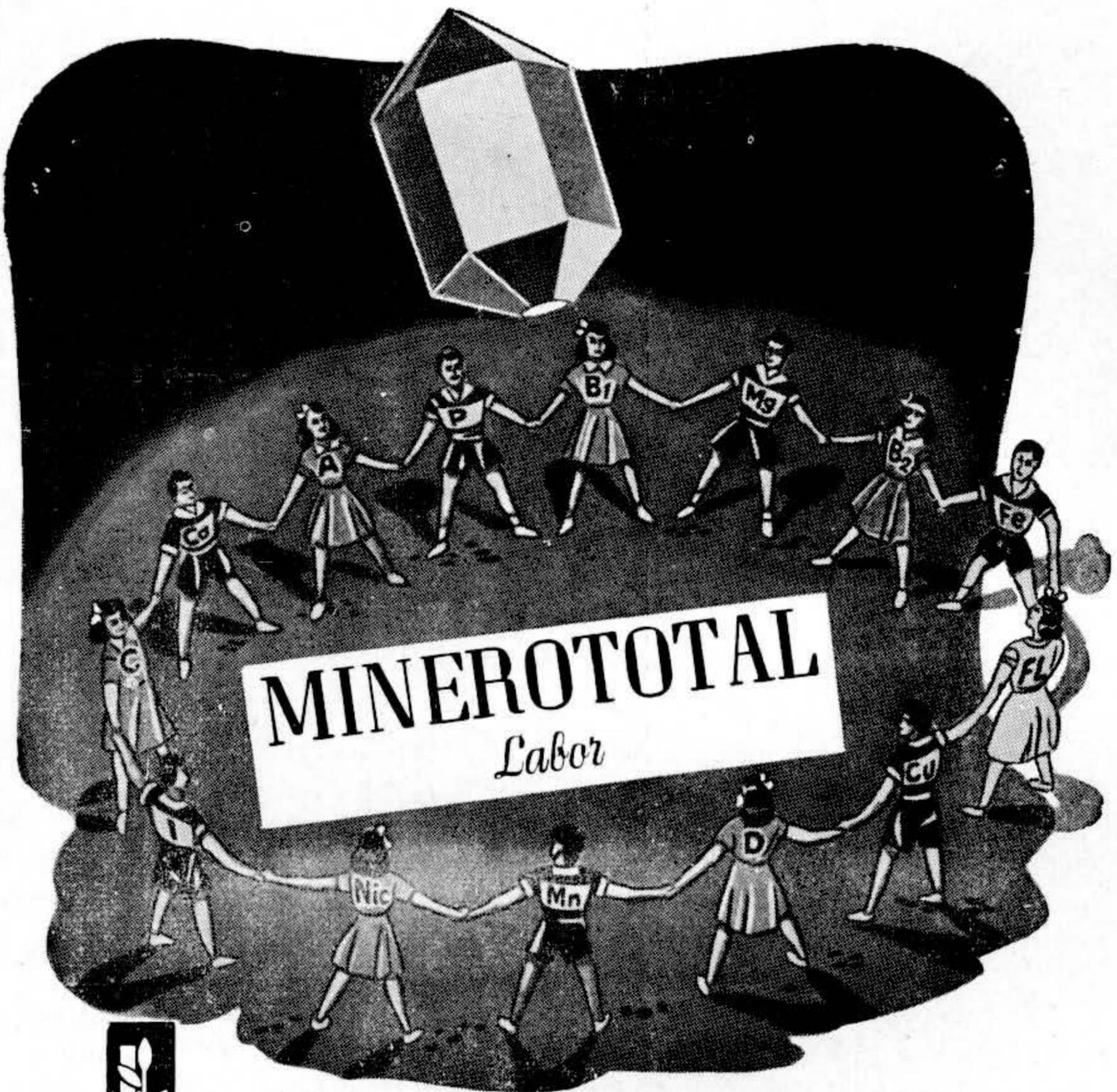
Ampôlas de 1 g.

Ampôlas de 2 g.

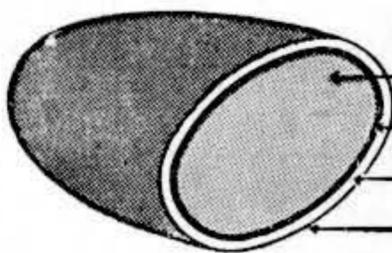
**IMPERIAL CHEMICAL (PHARMACEUTICALS) LTD.**  
**Manchester** **Inglaterra**

Distribuidores

**LABORATÓRIO FARMACÊUTICO IMPERIAL S. A.**  
**Caixa Postal, 953 — Rio de Janeiro**  
**Caixa Postal, 6980 — São Paulo**



Reunião de sais minerais e vitaminas numa só drácea, sem que os primeiros afetem a atividade das últimas.



- VITAMINAS
- CAMADA PROTETORA
- SAIS MINERAIS
- REVESTIMENTO EXTERNO

**LABORTERAPICA S. A.**

*Uma instituição apoiada na confiança do médico*

SANTO AMARO (SÃO PAULO)