

11202
201-44



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
Hospital Central Norte de Concentración
Nacional de Petróleos Mexicanos



DETERMINACION DE CREATINOFOSFOKINASA (CPK).
EN EL PACIENTE PRECURARIZADO.
(SUCCINILCOLINA VS ATRACURIUM-SUCCINILCOLINA).

TESIS RECEPCIONAL

para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P r e s e n t a :

Dr. Cuitláhuac Marquez Zapién



México, D. F.

FALTA DE ORIGEN
TESIS CON

1968



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	Pág.
INTRODUCCION.	1
FISIOLOGIA MUSCULAR	4
ACETILCOLINA NEUROTRASMISOR	13
MECANISMO DE ACCION DE LOS RELAJANTES MUSCULARES.	14
CLASIFICACION.	15
FARMACOLOGIA DE LA SUCCINILCOLINA	16
PRINCIPALES EFECTOS.	18
USO.	21
FARMACOLOGIA DEL ATRACURIUM	22
PRINCIPALES EFECTOS.	26
USO.	29
MATERIAL Y METODO	31
RESULTADO.	34
CONCLUSIONES.	35
BIBLIOGRAFIA.	36

I N T R O D U C C I O N

La Ciencia nacida en la antigüedad, se ha desarrollado - hasta dominar el siglo XX. No tenemos para que traer cuento - aquí, los milagros de la Ciencia Moderna y de la Tecnología su hija, abundan por doquiera; En los metales, en las substancias plásticas, en las medicinas, y en las estadísticas que pregonan la mayor duración de la vida.

Así pues, estamos en el mundo, pero en nuestro mundo se hallan trabados mundos diferentes, tenemos mundos históricamente diferentes que han pasado ya y que han desaparecido.

Resulta así que toda actividad humana es una actividad mundana y que la Ciencia cuya más peculiar misión consiste en aumentar más y más esa luminosidad, lo cual no quiere decir otra cosa, sino que cooperan también en la fabricación de nuestro mundo y así se intensifica cada vez más la posibilidad de inteligencia mutua.

Como lo demuestra la Anestesiología, rama de la Medicina, de las más jóvenes y la aportación que guarda con las demás Ciencias. Uno de los más grandes acontecimientos de la Historia fué el descubrimiento de América, y dentro de ella las materias primas para la fabricación de medicamentos.

El hallazgo del curare, el cual era empleado en Sudamérica para envenenar las flechas con las cuales los naturales de las cuencas del Orinoco y Amazonas, utilizaban para la caza y para sus enemigos. El veneno elaborado en las selvas del Ecuador y Perú derivaba de la corteza de *Chondrodendron Tomentosum* (22).

La muerte se producía por parálisis de los músculos respiratorios. La técnica de preparación del curare por los indios Sudamericanos permaneció mucho envuelta en el misterio y solo se confiaba a los brujos de la tribu (1).

La primera publicación fué hecha por Monardes en 1516, médico español sin enfoque científico publicada en latín y posteriormente traducida al inglés. Poco después del descubrimiento de América el inglés Sir Walter Raleigh y otros exploradores, así como botánicos se interesaron en el curare y a fi--

nes del siglo XVI se enviaron muestras a Europa de la sustancia para su examen y su investigación. (1).

En 1812 Benjamín Brodie fué el primero en darse cuenta de que un animal sometido a ventilación artificial mientras durase la acción de las drogas no necesariamente moría. Con los estudios de Claude Bernard en 1857 establece que la droga actúa independientemente del Sistema Nervioso Central (SNC), que no afecta al músculo en forma directa, que no interrumpe la sensibilidad y que bloquea la conducción del estímulo nervioso al músculo estriado (1).

Fuó hasta el año de 1934 en que Dale, demostró un intermediario químico en la sinapsis: La acetilcolina, así como de la actividad nicotínica y muscarínica. Griffith y Johnson en 1942 utilizaron el curare para obtener relajación muscular en Anestesia General, por lo que esta aplicación de la sustancia se extendió rápidamente y en la actualidad es su principal uso terapéutico.

Desde el descubrimiento del curare, sus aplicaciones, su farmacología ha evolucionado, los descubrimientos e investigaciones sobre relajantes musculares, fármacos de reciente uso, hasta llegar con el Atracurium relajante muscular no despolarizante, descubierto en la presente década, medicamento con el cual se basa este trabajo de investigación. En la actualidad y estadísticamente considerados estos fármacos son los de mayor utilización en Anestesiología y exhiben un amplio margen de seguridad mientras se respetan tanto los cuidados que su utilización requiere. Como las indicaciones y las contraindicaciones relativas derivadas de los efectos colaterales en relación a la patología subyacente e interacciones medicamento-sas posibles.

Por ello no existe un relajante muscular ideal y el armamentario de nuestra farmacología merece y debe mantenerse extenso en este renglón para precisar mejores indicaciones que siempre por necesidad son exclusivas del caso clínico bajo tratamiento (1).

El objetivo de este estudio es precisamente combinar dos relajantes musculares de acción diferente para evitar los efectos secundarios como es la liberación de CPK (Creatinofosquinasa), parámetro de lesión muscular y de dolor postoperatorio consecutivo a las fasciculaciones musculares producidas por la

succinilcolina para la intubación domada.

Utilizando para ello bajas dosis de Atracurium como precurización para la intubación domada posterior a la administración de succinilcolina.

F I S I O L O G I A

Las células musculares como las neuronas pueden ser excitadas químicamente, eléctrica y mecánicamente produciendo un potencial de acción que se transmite a lo largo de la membrana celular, pero a diferencia de las neuronas las células musculares poseen un mecanismo contráctil que es activado por el potencial de acción. Los músculos se dividen generalmente en tres tipos: Esquelético, Cardíaco y Liso. El músculo esquelético comprende a la gran masa de la musculatura somática. Tiene estrias transversales bien desarrolladas, no se contraen en ausencia de estímulos nerviosos, carecen de conexiones anatómicas y funcionales entre las fibras individuales y usualmente se encuentran bajo el gobierno de la voluntad (18).

El músculo esquelético está constituido por fibras musculares individuales que son la unidad estructural del sistema muscular. La mayoría de los músculos esqueléticos comienzan y terminan en tendones, estando las fibras musculares dispuestas en paralelo entre los extremos tendinosos de modo que la fuerza de la contracción de las unidades es aditiva. Cada fibra muscular es una sola célula multinucleada larga y de forma cilíndrica. El músculo contiene proteínas la miosina con un peso molecular de 460,000; la actina con un peso de 43,000 y la tropomiosina así como la troponina (70,000 y 35,000). Los eventos eléctricos en el músculo esquelético y los flujos iónicos subyacentes a ellos son semejantes a los del nervio, aunque haya diferencias cuantitativas temporales y de magnitud.

El potencial de reposo de la membrana del músculo esquelético es aproximadamente de - 90 mv; el potencial de acción dura de 2 a 4 mseg y es conducido a lo largo de la fibra aproximadamente a 5 M/seg; El período refractario absoluto dura de 1 a 3 mseg y las polarizaciones tardías incluyendo a los cambios del umbral para la estimulación eléctrica son relativamente largas.

La distribución de los iones a través de la membrana de la fibra muscular y los valores de los mismos y potenciales de equilibrio son los siguientes:

CONCENTRACION mM/lit.

ION	LIQUIDO INTRACELULAR	LIQUIDO EXTRACELULAR	POTENCIAL DE EQUILIBRIO
Na ⁺	12	145	+ 65
K ⁺	155	4	- 95
H ⁺	13×10^{-5}	3.8×10^{-5}	- 32
Cl ⁻	3.8	120	- 90
HCO ₃ ⁻	8	27	- 32
A ⁻	155	0	-

POTENCIAL DE MEMBRANA = - 90.

(18).

BASE MOLECULAR DE LA CONTRACCION

El proceso por el cual la despolarización de la fibra muscular inicia la contracción se llama acoplamiento de la excitación-contracción. El potencial de acción es presumiblemente transmitido a todas las fibrillas que se encuentran en la fibra a través del sistema T. Se dispara la liberación de iones de calcio desde las cisternas terminales, dicho ion activa el mecanismo contractil, así los sacos laterales del retículo sarcoplásmico próximos al sistema T, poco después de liberar el Ca^{++} comienza a reaccumularlo.

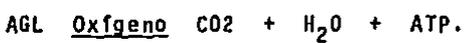
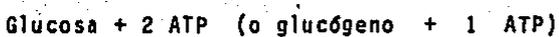
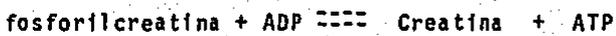
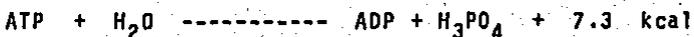
El Ca^{++} es activamente bombeado a las porciones longitudinales del retículo y se difunde desde allí a las cisternas donde es almacenado. Una vez que la concentración de Ca^{++} fuera del retículo ha sido abatido, la acción química recíproca entre la miosina y la actina cesa y el músculo se relaja. El Ca^{++} inicia la contracción combinándose con la troponina, el complejo troponina- Ca^{++} , de alguna manera activa a la actina permitiendo que se formen enlaces cruzados entre la actina y la miosina.

Así la troponina y la tropomiosina que unen a la troponina con la actina constituye una proteína relajante que inhibe la acción recíproca entre la actina y la miosina. La fuente inmediata de la energía para la contracción muscular es el ATP. La hidrólisis de los enlaces entre los residuos de fosfato de este compuesto, está asociado con la liberación de una gran cantidad de energía. El ATP es resintetizado a partir del ADP por la adición de un grupo fosfórico. En condiciones normales la energía para esta reacción endotérmica es aportada por la demolición de la glucosa hasta CO_2 y H_2O . Pero en el existe otro compuesto fosfórico macroérgico que puede suministrar energía, es la fosfocreatina que es hidrolizada a creatina y fosfato con la liberación considerable de energía.

Mucha de la energía para la resíntesis de la fosfocreatina y del ATP proviene de la demolición de la glucosa hasta CO_2 y H_2O . La glucosa sanguínea pasa a las células donde es degradada hasta ácido pirúvico, mediante una serie de reacciones químicas. Otra fuente de glucosa intracelular es el glucógeno, polisacárido abundante en el hígado y en el músculo esquelético.

Cuando existe una oxigenación adecuada, el ácido pirúvi-

co entra al ciclo del Acido Cítrico y es metabolizado a través de este ciclo de la llamada vfa de las enzimas respiratorias - hasta CO2 y H2O, este proceso se llama Glucólisis Aerobia. Si el aporte de oxígeno es insuficiente, el ácido pirúvico formado no entra al ciclo de los ácidos tricarbóxicos, sino que es reducido a ácido láctico llamándose Glucólisis anaerobia - con la consecuente producción de menor cantidad de enlaces fosfóricos macroérgicos.



Fuentes de energía para la contracción muscular. (18)

SECUENCIA DE EVENTOS EN LA CONTRACCION Y RELAJACION DEL MUSCULO ESQUELETICO.

ETAPAS DE LA CONTRACCION:

- 1.- Aumento de la actividad de la neurona motora.
- 2.- Liberación del transmisor (acetilcolina) a la placa neuromuscular.
- 3.- Unión de la acetilcolina a los receptores específicos.
- 4.- Aumento con la permeabilidad de membrana de la placa terminal para el Na^+ y K^+ .
- 5.- Generación del potencial de la placa terminal.
- 6.- Generación del potencial de acción en las fibras musculares.
- 7.- Diseminación interna de la despolarización a través de los túbulos T.
- 8.- Liberación de Ca^{++} de los sacos laterales del retículo sarcoplásmico y difusión a filamentos delgados y gruesos.
- 9.- Unión del Ca^{++} a la troponina C, en sitios descubiertos de unión de miosina.
- 10.- Formación de enlaces cruzados entre la actina y la miosina y deslizamiento de los filamentos delgados y gruesos produciendo acortamiento.

ETAPAS DE LA RELAJACION:

- 1.- Bombeo de Ca^{++} de regreso al retículo sarcoplásmico.
- 2.- Liberación de Ca^{++} proveniente de la troponina.
- 3.- Suspensión de la interacción entre actina y miosina.

TONO MUSCULAR

El tono del músculo esquelético depende de una frecuencia lenta y continua de descarga para cada músculo por las fibras alfa. La intensidad del tono muscular aumenta con la frecuencia de descargas y disminuye cuando la frecuencia se reduce. El factor primordial que hace que la motoneurona anterior emita descargas continuas, es su facilitación por impulsos sensoriales que le llegan del huso muscular.

El huso muscular es una formación anatómica que se encuentra en cantidad variable en el espesor de todo músculo esquelético, constituyendo un receptor sensorial responsable de los cambios de longitud lentos o rápidos, pero de intensidad capaz de llegar a lesionar músculo. El otro receptor vinculado a los mismos parámetros es el órgano de Golgi localizado en los tendones, cuya función es proteger a las fibras musculares del desgarramiento ante sobrecargas excesivas, produciendo la reacción de alargamiento.

Cada huso muscular se encuentra constituido por 3 a 10 fibras musculares intrafusales, cuyos cabos se unen a las fibras musculares vecinas. En la zona equidistante de los extremos, las fibrillas pierden sus estriaciones transversales y su riqueza en núcleos celulares es mayor. Esta zona del huso se denomina bolsa nuclear y es pasivamente estirada cuando se produce una elongación muscular. Rodeando la bolsa nuclear se encuentra una terminación nerviosa denominada anuloespiral, donde una fibra voluminosa de tipo A, de 16 micras de diámetro hacia las raíces sensitivas medulares. Distalmente a la terminación anuloespiral se encuentra otro órgano receptor menos sensible al estiramiento llamado terminación en flor, abierta. Cuyas fibras aferentes medulares son de menor diámetro. Las tracciones rápidas del músculo excitan al receptor anuloespiral instantáneamente transmitiéndose información al S.N.C. acerca del cambio físico en la longitud muscular (1).

Las fibras nerviosas provenientes de los receptores fusa les penetran en la médula espinal y mandan ramos directamente a las motoneuronas anteriores haciendo posible la existencia de reflejos instantáneos. En la regulación del tono muscular existe un mecanismo indirecto por el cual el cerebelo, los ganglios basales y la corteza cerebral ejercen influencias en el grado de contracción. Dichos centros se encuentran funcionalmente interconectados con la zona facilitadora bulborreticular

del tallo cerebral que aumenta la frecuencia de descarga de las gammamotoneuronas.

Los relajantes musculares interrumpen el arco reflejo a nivel de la sinapsis mioneural y el tono muscular resultante es función de la proporción de las sinapsis bloqueadas. Las sinapsis no bloqueadas permiten observar la influencia del tono facilitador bulborreticular en el tono muscular.

TRASMISION NEUROMUSCULAR

La transmisión del impulso nervioso al músculo y su resultante contracción mecánica, es un proceso complejo en el cual se distinguen:

- A).- Invasión del terminal nervioso por parte del potencial de acción de la motoneurona.
- B).- Acoplamiento éxito-secretorio.
- C).- Liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica.
- D).- Fijación transitoria de la acetilcolina al receptor colinérgico-postsináptico de la placa motora.
- E).- Cambio de la conductancia iónica postsináptica que origina un potencial de la placa motora.
- F).- Propagación del potencial de placa como potencial de acción muscular.
- G).- Acoplamiento éxito-contráctil.
- H).- Contracción muscular.

UNIDAD MOTORA

La unidad motora que sale de la médula espinal inerva varias fibras musculares, el número depende del tipo de músculo. Todas las fibras musculares inervadas por una sola fibra nerviosa reciben el nombre de Unidad Motora. Los músculos esqueléticos están inervados por grandes fibras nerviosas mielínicas que nacen en las motoneuronas voluminosas de las astas anteriores de la médula. Las terminaciones nerviosas establecen la unión llamada Unión neuromuscular o Unión mioneural.

La fibra nerviosa se ramifica en su extremo para formar un complejo de terminales nerviosas llamada placa terminal que se invagina en la fibra muscular. Toda estructura esta cubierta por una o más células de Schwann que aislan la placa terminal de los líquidos que la rodean. La unión entre un axon terminal y la membrana de la fibra muscular, la invaginación de la membrana se llama gotiera sináptica y el espacio entre la membrana terminal y de la fibra se llama hendidura sináptica. La hendidura sináptica tiene 20 a 30 nanómetros de anchura y esta llena de una substancia fundamental gelatinosa a través de la cual difunde líquido intracelular.

En el fondo del canal hay numerosos pliegues de la membrana muscular que forman hendiduras subneurales que aumentan el área de superficie en la que puede actuar el transmisor sináptico. La acetilcolina que es sintetizada en el citoplasma de la terminal, pero es absorbida rápidamente en varias vesículas pequeñas sinápticas de las cuales hay aproximadamente 300,000, en todas las terminales de una sola placa terminal. Cuando el impulso nervioso alcanza la unión neuromuscular, las terminales liberan 300 vesículas de acetilcolina en las hendiduras sinápticas. Ello se debe al movimiento de iones de Ca^{++} del líquido extracelular a la membrana de las terminales cuando el potencial de acción las despolariza. Los iones de Ca^{++} hacen que se rompan las vesículas de acetilcolina a través de la membrana (18).

En el transcurso de un mil segundo aproximadamente después de ser liberada la acetilcolina por la terminal del axon, una pequeña porción sale de la hendidura sináptica y no actúa más en la membrana de la fibra muscular, pero la mayor parte es destruida por la colinesterasa de las hendiduras subneurales. El brevísimo período que la acetilcolina pasa en contacto con la membrana de la fibra muscular, una milésima de segun

do suele bastar para excitar la fibra muscular. La rápida eliminación de la acetilcolina impide una nueva excitación después que la fibra muscular se ha recuperado del primer potencial de acción. El trasmisor químico de las sinápsis nicotínica es la acetilcolina cuya síntesis tiene lugar en el axoplasma del axón colinérgico terminal a partir de acetilcoenzima A y colina, siendo la reacción catalizada por la enzima colinacetilasa.

La estimulación nerviosa aumenta la síntesis de acetilcolina a nivel de las terminaciones axónicas y la concentración axoplásmica de Na^+ , elevando el transporte de colina a nivel de la membrana terminal y lo mismo sucede por el solo hecho de producirse una liberación del trasmisor químico en la hendidura sináptica. La característica del bloqueo neuromuscular que se produce en la demora en iniciarse debe de agotarse la acetilcolina presente en la terminal y la magnitud del bloqueo que es dependiente de la frecuencia. Inhibiendo la colinesterasa intracelular por medio de la fisostigmina debe de ser soluble para poder llegar a la enzima intraterminal, se hace evidente la existencia de acetilcolina sobrante, que aparentemente es hidrolizada tan rápido como se sintetiza.

Se considera que la cantidad de acetilcolina en cada vesícula representa la mínima unidad funcional de secreción (quantas) y cada impulso nervioso libera unos 200 quantas sincrónicamente con un promedio de 15,000 moléculas de trasmisor químico por cada uno de ellos. Los fenómenos expuestos explican la función de las estructuras y los intermediarios químicos sinápticos cuando se transmite un solo impulso nervioso. Pero tanto el tono muscular como los movimientos necesarios de la transmisión sináptica de potenciales repetitivos o frecuencias fisiológicas de 15 a 50 impulso/seg (Hertzios).

Los relajantes musculares también se fijan en los hipotéticos receptores presinápticos disminuyendo el grado variable del fenómeno de movilización de acetilcolina. Es evidente que para los relajantes musculares afecten la transmisión neuromuscular, ya sea a nivel de la membrana presináptica o de la post sináptica, primero deben llegar a la hendidura presináptica.

de acetilcolina al estimular la entrada de este ión. Mientras que los iones de magnesio ejercen un efecto opuesto (23).

DESPOLARIZACION DE LA MEMBRANA POSTSINAPTICA.

La idea de un receptor de la acetilcolina a cuyo nivel actuarían los agentes neuromusculares, han encontrado una proteína a partir del órgano eléctrico del pez torpedo, el cual tiene propiedades de unión colinérgica. Se piensa que el receptor está compuesto de unidades de polipeptidos de un peso molecular de 80,000 agrupados en polímeros. La alteración de este receptor por la acetilcolina le hará permeable al Na^+ originando la despolarización.

Se preparó un extracto homogéneo de músculo esquelético y se estudió su actividad mediante resonancia magnética nuclear. El extracto reveló lugares de reacción separados para los grupos aniónicos y estéricos, lo cual concuerda con la idea de que el receptor posee un área de reactividad específica para los grupos amonios cuaternarios y como mínimo existe otro receptor adyacente para los grupos estéricos dando lugar a la unión estérica la que tiende a fijar las moléculas del fármaco y determinar el tipo de bloqueo neuromuscular producido. La despolarización resulta de la reacción entre la acetilcolina y la sustancia receptora. Si la despolarización sobrepasa el nivel del umbral se origina un potencial de acción propagado que provoca la contracción muscular (15).

Puede considerarse que la reacción acetilcolina-receptor ocasiona una deformación estructural de la membrana y da como resultado la apertura de canales para el Na^+ y el K^+ así como el aumento de conductividad para estos iones. De este modo la conductividad para el Na^+ en el músculo producen la despolarización de la placa motora. La participación del K^+ y en menor grado del Cl^- aceleran la fase de recuperación y determinan la magnitud final del potencial de transmembrana de reposo.

RELAJANTES DESPOLARIZANTES Y NO DESPOLARIZANTES.

Claude Bernard en 1881 demostró que el curare actúa sobre la unión entre el nervio motor y el músculo, luego hizo posible nuestro conocimiento de la acción farmacológica de los relajantes no despolarizantes. Esta acción se confirma mediante la observación de que después de la curarización, el músculo

Lo no responde a la inyección intraarterial de acetilcolina y de que el curare impide la captación de agentes despolarizantes previamente medidos radioactivamente (23).

También se produce bloqueo neuromuscular mediante fármacos de acción semejante a la acetilcolina para producir la despolarización de la membrana postsináptica como la succinilcolina. Por lo que se ha considerado que estos fármacos ejercen su acción específica a nivel de receptor colinérgico postsináptico dando origen a la clasificación farmacológica de acuerdo a su mecanismo de acción: Relajantes Musculares Competitivos y Despolarizantes.

DESPOLARIZACION FASE 1

Es transitoria en el hombre y se discute si su magnitud es suficiente a nivel de la placa motora como para explicar el bloqueo, pues en ausencia de potencial de placa motora, se considera la producción de potenciales mínimos indicando cierta sensibilidad de esa estructura a la acetilcolina.

Afecta a ambas partes de la sinapsis, el terminal nervioso y la placa motora no presenta fatiga, indicando escasa o nula la afectación en la movilización presináptica de la acetilcolina.

DESPOLARIZACION FASE 2

Fatiga tetánica con facilitación posttetánica y elevación del umbral subsináptico para la propagación del potencial de placa motora como potencial de acción muscular, un aumento del período refractario del proceso de transmisión neuromuscular a nivel de la sinapsis y una disminución de la movilización de transmisor químico ante estímulos de alta frecuencia.

No posee la estructura tridimensional propia de los pa-
 quicurare, perteneciendo a los leptocurare, que son compuestos
 asténicos, largos y delgados con cadena corta y moléculas pe-
 queñas que no son rígidas y pueden existir en pequeñas formas
 estéricas. Cuenta con la presencia de dos grupos de amonio -
 cuaternario separados por 15 Å, en sus grupos extremos. Con -
 acción despolarizante y estimulación del músculo esquelético,
 mantiene la cadena molecular rígida, es inestable en solución
 acuosa, a temperatura ambiente, perdiendo su potencia lentamen-
 te. Es hidrosoluble, ionizada y relativamente insoluble en grā-
 sas.

ABSORCION

La duración en extremo corta de la acción de la succinil-
 colina se debe principalmente a su rápida hidrólisis por la -
 pseudocolinesterasa de hígado y del plasma así como del grupo-
 ester y menos del 20% de la cantidad inyectada aparece en la -
 orina. El metabolito inicial es la succinilmonocolina que tie-
 ne una acción de bloqueo neuromuscular competitivo mucho más -
 débil. Es a su vez hidrolizado con más lentitud a ácido succi-
 nico y colina componentes naturales del organismo.

MECANISMOS DE ACCION

Actúa en la placa neuromuscular y causa despolarización-
 persistente de la misma. Produce bloqueo neuromuscular por su-
 acción semejante a la acetilcolina en la membrana postsinápti-
 ca mediante la alteración del gradiente de K^+ y que ocasiona -
 una debilidad o parálisis del músculo. Por ello son fármacos-
 agonistas ya que imitan el efecto normal producido biológica-
 mente. La principal diferencia es la duración de su presencia
 en la unión sináptica. La succinilcolina se difunde desde la
 placa terminal y penetra en la substancia de la fibra muscular.
 Con la capacidad de este agente para penetrar en el músculo -
 debajo de la placa terminal.

Cuando desciende la concentración sanguínea, el fármaco-
 abandona la hendidura sináptica y se produce la reversión del-
 bloqueo despolarizante.

ACCIONES FARMACOLOGICAS EN EL MUSCULO.

Produce parálisis neuromuscular breve, observadas principalmente en el pecho y el abdomen, a medida que progresa el efecto parálitico, músculos de cuello, brazos y piernas, músculos faciales, masticadores, linguales, faríngeos y laríngeos.

FASCICULACIONES MUSCULARES.

Producidas por la despolarización de la membrana persistente que traen como consecuencia dolor postanestésico, elevación de la CPK (creatinofosfoquinasa), como indicador de lesión muscular, mioglobinuria, los cuales pueden durar de 1 a 2 días, los lugares que más afectan son el cuello, los hombros, el tórax, el abdomen y la espalda.

Siendo la incidencia mayor en las mujeres, variando también con la edad. La más alta se encuentra entre los 20 y los 50 años.

Collier sugirió que el dolor muscular estaba provocado por la activación de los husos neuromusculares y la lesión de estos husos, podría ser la responsable del dolor y rigidez que se observa con frecuencia tras el ejercicio de un músculo no habilitado y que son similares a los provocados por la succinilcolina (32).

Otro mecanismo propuesto son la lesión mecánica de la fibra muscular, la liberación de grandes cantidades de ácido láctico y la liberación de K⁺.

Otra posibilidad sugerida recientemente por Waters y Mapleson, es la contracción no sincronizada del músculo cuando este recibe un estímulo de origen nervioso. Ya que existe una contracción simultánea de todas las fibras musculares que dependen de él, pero si la estimulación se debe a la succinilcolina las fibras se contraerán al alcanzar el fármaco un determinado nivel, la contracción es ligeramente distinta de una fibra a otra, estas se contraerán de forma no sincronizada con deformación de la fascia y el tejido conectivo recibe fuerzas desiguales, estas fuerzas provocaran una lesión a la que seguirá el dolor (44).

Recientemente estudios realizados por Guezennec y colaboradores sobre los niveles de CPK y mioglobina al final de la ca

rrera de los 100 km., encontraron la elevación de estos parámetros por la destrucción de células musculares, con niveles plasmáticos observados al final de la carrera de: CPK 700, mioglobina de 1100. La persistencia de los valores elevados de CPK sugieren que este parámetro es el mejor como índice de lesión muscular (25).

Okada y colaboradores realizaron estudios sobre la influencia de la vibración local en los niveles plasmáticos de CPK. Fueron expuestas las patas traseras de ratas a vibración local aguda y crónica con frecuencias de 30,60,120,240,480 y 960 Hz con una constante aceleración de 50 m/sec², el tiempo de exposición fue de 4 horas para la fase aguda y para la fase aguda fue de 4 hrs., a un día para dos semanas. Las muestras sanguíneas colectadas se encontraron en los niveles de CPK significativamente muy altos principalmente a 30 Hz., atribuyendo el incremento a la permeabilidad de la membrana celular (43).

Tanner describió los valores de CPK en la enfermedad de Parkinson, en un estudio de 5 pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática, con tratamiento crónico a base de levodopa. Se trata de pacientes con una enfermedad persistente en la cual se induce corea, aumentando los niveles de CPK (58).

La mioglobinemia, la mioglobinuria o la elevación de la CPK pueden aparecer en los pacientes que reciben dosis múltiples de succinilcolina sobre todo si se administra simultáneamente halotano. La mioglobinemia y la mioglobinuria así como la elevación de CPK tienden a aparecer más en la infancia que en la edad adulta, una posible explicación sería que el músculo infantil se comporta como si estuviera crónicamente denervado (32).

RESPUESTA MIOTÓNICA A LA SUCCINILCOLINA.

Se llama miotonía a la incapacidad de un músculo para relajarse normalmente después de una contracción. Esta alteración se atribuye a la producción de descargas repetidas por las placas motoras. Se han descrito miotonías generalizadas en pacientes con distrofia miotónica y miotonía congénita después de la inyección de succinilcolina. La distrofia miotónica es una enfermedad hereditaria que aparece habitualmente en las edades medias de la vida. Los pacientes miotónicos pueden desarrollar contracturas tónicas generalizadas de todos los

músculos esqueléticos después de la inyección de succinilcolina por lo que la ventilación al igual que la intubación traqueal puede ser difícil o imposible (44).

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Produce bradicardia en niños y en adultos, así como pausos sinusales y arritmias supraventriculares y ventriculares, debido a la estimulación de los sistemas simpático y parasimpático (7).

LIBERACION DE HISTAMINA

Causa liberación de histamina demostrable solo en dosis elevadas y la explicación sería la acumulación de monocolina, provocando en algunos casos broncoespasmo, otras manifestaciones son erupciones cutáneas generalizadas, edema facial e hipotensión (32).

HIPERKALEMIA TRAS LA ADMINISTRACION DE SUCCINILCOLINA

Las células musculares normalmente inervadas solo sufren una despolarización cuando se aplica directamente acetilcolina a la placa neuromuscular.

El movimiento de sodio y potasio que en condiciones normales se produce cuando actúa la acetilcolina en la placa neuromuscular se observa en toda la superficie celular. Este aumento del área de permeabilidad al sodio y al potasio tras la denervación es el responsable del aumento del potasio después de la administración de succinilcolina. Por lo que su uso está contraindicado en pacientes quemados debido a las alteraciones cardíacas que producen, así como en pacientes neurológicos traumatizados y con insuficiencia renal (37).

EFFECTOS DIVERSOS DE LA SUCCINILCOLINA

Aumento de la presión intraocular debido fundamentalmente a la contracción de los músculos extraoculares y los músculos lisos orbitarios. Otro factor sería la hipertensión arterial que se presenta en ocasiones a la administración de la succinilcolina.

Aumento de la presión intragástrica por las fasciculaciones que provoca la succinilcolina venciendo el efecto valvular de la unión gastroesofágica dando lugar a ingurgitación del contenido gástrico (59).

SINERGISMO

Con el sulfato de magnesio como parte del tratamiento de una toxemia. En estas pacientes se requiere de menor cantidad de succinilcolina ya que poseen un efecto neuromuscular aditivo, lo que explica la aparición de apnea tras su administración.

TOXICOLOGIA

Las respuestas indeseables mas importantes son: Apnea prolongada, colapso cardiovascular, liberación de histamina, e hipertermia maligna, que tiene una tendencia familiar (59).

USO

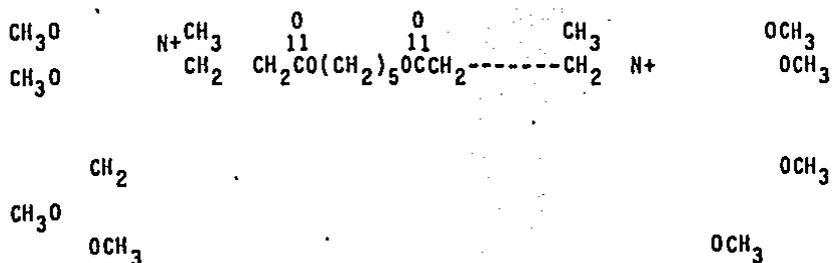
La principal aplicación clínica es la de auxiliarse en la anestesia quirúrgica, para obtener relajación de los músculos esqueléticos especialmente de la pared abdominal así como la facilitación de la laringoscopia.

Las dosis corrientes en el hombre oscilan entre .5 a 1 mg/kg. obteniéndose relajación muscular entre 30 - 40 segundos.

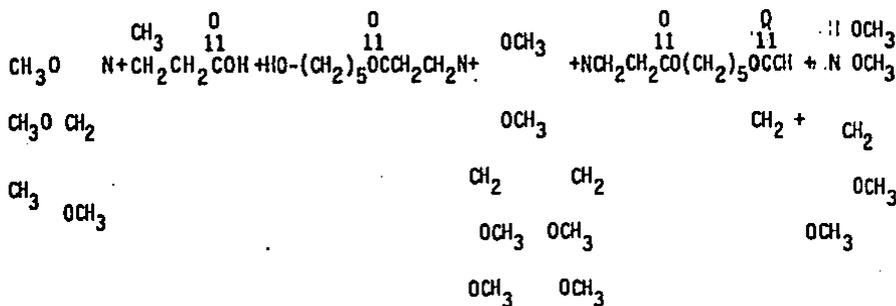
A T R A C U R I U M

El atracurium forma parte de una nueva serie de competitivos agentes de bloqueo neuromuscular. Fue introducido recientemente a la práctica clínica por Miller en el año de 1982. Sin efectos cardiovasculares a nivel de las dosis necesarias para producir parálisis, además no tiene efectos acumulativos. Con trabajos iniciales en la Gran Bretaña mostraron la eficacia y la seguridad del atracurium en humanos (27).

E S T R U C T U R A Q U I M I C A



HIDROLISIS DEL ESTER



ACIDO CUATERNARIO

ALCOHOL CUATERNARIO

MONOACRYLATE LAUDANOSINE

BESYLATO DE ATRACURIUM

2,2-(3,11-dioxo-4,10-dioxatridecylene)-bis-6,7dimethoxy-1(3,4-dimethoxybenzyl)-2-methy-1,2,3,4,-tetrahydroisoquinolinium dibenzenesulfato.

METABOLISMO

Teóricamente el atracurium es metabolizado por dos vías: por la eliminación de "Hoffman", proceso químico el cual consiste en la fragmentación molecular (27).

Resultando el laudanosine (metabolito), el cual es una amina terciaria y acrylate monocuaternario.

La eliminación de "Hoffman" no requiere de una función renal, hepática o enzimática. Esto ocurre en un PH fisiológico y una temperatura normal, alteraciones del PH y la temperatura aumenta su duración o su eliminación es estable a un PH - 7.4 y temperatura 4°C. (28).

Tempranas observaciones en el metabolismo de la droga mostraron una rápida degradación en el plasma, sugestiva de una posible hidrólisis enzimática del grupo ester, que no depende de la actividad de la pseudocolinesterasa.

Sin embargo este proceso de la hidrólisis del grupo ester puede ser uno de los mas importantes en el metabolismo del atracurium.

El laudanosine metabolito resultante estimula el sistema nervioso central cuando llega a los niveles séricos de 100-900 Ng, resultantes de la administración de atracurium a la dosis de 0.5 mg/kg, y su eliminación tarda de 2 a 4 horas (51).

MECANISMO DE ACCION

RELACION ENTRE ESTRUCTURA Y LA ACTIVIDAD

Algunos de los factores esenciales que determinan la actividad de los agentes del bloqueo neuromuscular son:

El enlace colómbico, las influencias estereofcas y el equilibrio lipofílico-hidrofílico de la molécula.

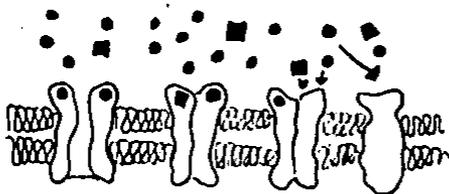
La estructura de amonio cuaternario doble de la mayor parte de los compuestos, hace pensar que ocurre enlace electrostático entre los dos centros catiónicos completamente ionizados del fármaco, y algunos grupos aniónicos del sitio receptor.

La concentración de carga en el átomo de nitrógeno contribuye sin duda a la potencia; la substitución de un grupo metilo por un grupo etilo o aromático disipa la carga. Estos substituyentes modifican también la polaridad o balance hidrofílico-lipofílico de la molécula, característica que se ha relacionado con el aumento o disminución del bloqueo neuromuscular competitivo (15).

SITIO COLINOCEPTIVO

El receptor nicotínico posee un grupo aniónico el cual es atraído por un n cuaternario de la acetilcolina o de un agente de bloqueo por fuerzas colómbicas y un sitio de enlace de hidrógeno que reacciona con los átomos de carbonílicos de la acetilcolina, o de un átomo equivalente de los agentes bloqueadores junto con un grupo nucleofilo inmediatamente adyacente que puede ejercer atracción dipolo dipolo en un átomo C carbonilo de la acetilcolina (22).

Los relajantes musculares no despolarizantes evitan la despolarización de la placa terminal por la atracción de los sitios de la acetilcolina y causando que se abran los canales a los iones. La reacción es una competencia entre la acetilcolina y los relajantes dependiendo de la concentración y de la afinidad química por el receptor.



FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMIA

Feldman encontró una fuerte afinidad entre los relajantes musculares no despolarizantes y el receptor, lo cual produce una adecuada y prolongada parálisis con una relativa concentración baja sérica al final de la anestesia (15).

FALLA RENAL

La falla renal puede afectar profundamente la farmacocinética de los relajantes como: Galamina, decametonio y probablemente del metocurine que dependen completamente de la excreción renal para su eliminación. No siendo así el atracurium que no depende del riñón para su eliminación y sin embargo la duración del bloqueo no se prolonga. (11)

ALTERACION HEPATICA Y/O BILIAR

Existe un prolongado bloqueo neuromuscular cuando se utiliza pancuronio y d-tubocurarina que son dependientes de la excreción biliar para su eliminación en pacientes con destrucción biliar extrahepática y cirróticos. Teóricamente el bloqueo neuromuscular del atracurium no debe ser prolongado en pacientes con alteraciones del hígado (61).

HIPOTERMIA

La hipotermia prolonga marcadamente el bloqueo neuromuscular del atracurium. Esta característica es una ventaja particularmente en operaciones como la revascularización del miocardio, donde la hipotermia prolongará la acción del atracurium (17).

EDAD

Stead ha sugerido o llamado a los neonatos "miasténicos-pequeños", los infantes prematuros son más susceptibles del "cansancio" postetánico. Duración del bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio es de 73 minutos a dosis de 70 microgramos por kg disminuyendo a medida que aumenta la edad similar con el atracurium (40).

EFFECTOS CARDIOVASCULARES

El bloqueo vagal tiene lugar tan solo después de administrar dosis de 8 a 16 veces mayores que las correspondientes a las dosis de parálisis neuromuscular total y los efectos simpáticos son mínimos.

La hipotensión y la bradicardia fueron evidentes después de dosis supráximas de 4 mg/kg⁻¹ de caroter intravenoso y estos efectos juntos con la depresión circulatoria pueden seguramente atribuirse a la aparición de la histamina (13).

LIBERACION DE LA HISTAMINA

Un incremento de los niveles de histamina plasmáticos de 200 a 300 por ciento de los niveles basales, causando un decremento de la presión sanguínea (1 a 5 minutos), incrementándose la frecuencia cardíaca y apareciendo eritema en la piel de la cara y el cuello.

El margen de seguridad para este efecto es cerca de tres tantos por ciento para el atracurium.

Cuando estos efectos se presentan al utilizar 0.6 mg/kg- pueden ser prevenidos con una inyección de antihistamínicos (55).

EFFECTOS DE LA PRESION INTRAOCULAR

No se modifica la presión intraocular. Únicamente se asocia con una estabilidad cardiovascular (36).

EFFECTO NEUROMUSCULAR

En el hombre anestesiado a dosis de 0.250 mg/kg a 0.300-mg/kg I.V. fueron suficientes para causar un completo bloqueo neuromuscular. No encontrándose liberación de histamina permitiendo "dos minutos para la relajación completa de las cuerdas vocales y realizar la intubación. Con una duración del bloqueo entre 35 a 45 minutos, se utiliza como pretratamiento a las dosis de 0.06 a 0.08 mg/kg. (41).

No debe intentarse la reversión farmacológica cuando no se observan respuestas musculares a la neuroestimulación, pues seguramente el nivel plasmático del relajante es elevado y una vez desvanecido el escaso efecto de la neostigmina puede reinstalarse la parálisis.

La administración repetida de la neostigmina en intervalos menores de 10 a 40 minutos ocasiona un aumento de la fatiga tetánica. El estado ácido base puede ser muy importante ya que altera la eliminación del relajante muscular no despolarizante. La acidosis respiratoria puede aumentar el bloqueo neuromuscular, pero puede limitarse y prevenirse con los antagonistas. La alcalosis metabólica disminuye la duración del bloqueo neuromuscular por las alteraciones a nivel de los electrolitos de calcio y potasio (48).

INTERACCION MEDICAMENTOSA

Muchos medicamentos tienen interacción con los relajantes musculares despolarizantes o sus antagonistas.

ANTIBIOTICOS:

Más de 160 reportes se han hecho concernientes a los efectos de interacción entre los relajantes musculares y los antibióticos en la literatura. Muchos de los antibióticos tie-

nen una interacción deprimen la respuesta evocada a la acetilcolina en la unión presináptica. Sin embargo algunos antibióticos tienen su actividad en la unión postsináptica.

Su mecanismo de acción tiene relación con los mecanismos del calcio en la unión presináptica. A continuación una lista de antibióticos que tienen interacción con los relajantes no despolarizantes: (49)

NEOMICINA	CLINDAMICINA
ESTREPTOMICINA	LINDOMICINA
GENTAMICINA	
KANAMICINA	
PAROHOMICINA	
VYOMICINA	
POLIMIXINA A	
POLIMIXINA B	
COLISTIN	
TETRACICLINA	

MAGNESIO Y CALCIO.

Los efectos del magnesio y calcio producen alteraciones en el bloqueo neuromuscular. El magnesio decremента los niveles de acetilcolina en la terminal del nervio mayor así como la despolarización y la acción de la acetilcolina en la unión postsináptica y la amplitud del potencial en la placa terminal y en la fibra muscular.

El calcio aumenta la acetilcolina en la terminal del nervio motor y aumenta la excitación contracción acoplada del músculo, también estabiliza la membrana postsináptica (23).

ANESTESICOS LOCALES Y ANTIRITHMICOS:

En altas dosis de anestésicos locales pueden alterar o -

bloquear la transmisión neuromuscular y en pequeñas dosis aumentan el bloqueo de los relajantes despolarizantes y no despolarizantes, entre ellos se encuentran: lidocaína, mepivacaína, prilocaína y bupivacaína.

Algunas de las drogas usadas para el tratamiento de las arritmias también aumentan el bloqueo de los relajantes musculares particularmente de la tubocurarina como la quinidina (40).

CONTRAINDICACIONES DEL USO DEL ATRACURIUM

En las enfermedades neuromuscular como son:

Miastenia gravis

Síndrome de Eaton-Lambert

Miotonia

Parálisis familiar periódica

Síndrome de neurona motora inferior

USO

La principal aplicación clínica de los agentes del bloqueo neuromuscular es la de auxiliarse en la anestesia quirúrgica para obtener el relajamiento de los músculos esqueléticos, especialmente de la pared abdominal, utilizados para la laringoscopia y la intubación (40).

ANTAGONISMO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR CAUSADO POR RELAJANTES NO DESPOLARIZANTES.

El criterio para determinar que el bloqueo debe de ser antagonizado es el monitoreo de la función muscular. La neostigmina y la piridostigmina son los antagonistas de los relajantes musculares no despolarizantes, aumentando la actividad de la acetilcolina en la placa muscular por la inhibición de la colinesterasa.

El proceso de reversión espontáneo del bloqueo neuromuscular es determinado por el nivel del relajante en el plasma.-

Y por la constante disociación droga-receptor. La acetilcolinesterasa posee dos sitios de fijación; el aniónico (amonio) y el ester. La unión de la anticolinesterasa a la enzima se cumple principalmente en el primer sitio. Y accesoriamente al segundo por un puente de -O-(neostigmina y piridogstigmina), resultando un compuesto carbamilado o bien una fijación laxa por un puente H (edrofonio). O sea que la naturaleza de la unión - al grupo estereáxico de la acetilcolinesterasa determina la duración de la inhibición enzimática (48).

La neostigmina es el de mayor uso a la dosis del adulto de 2.5 a 5 mg (0.04 mg/kg) y debe de inyectarse conjuntamente con atropina (1 a 2 mg) para disminuir los efectos muscarínicos de la anticolinesterasa manteniendo la ventilación dirigida para evitar arritmias cardíacas.

La neostigmina tiene un tiempo de hemicresis de 1.3 horas y un volumen de distribución de 0.7 litros/kg., observándose que su efecto reversor dura alrededor de 30 minutos. La eliminación es en un 67 a 70% renal por lo cual deben de darse dosis menores en la insuficiencia renal. La piridostigmina se usa a dosis de 8 a 15 mg/70 kg y sus efectos son mas prolongados que con la neostigmina (1).

La administración del reversor debe de hacerse en dosis completa y de una vez, el tiempo de recuperación del bloqueo - esta relación directa a la profundidad del mismo en el momento de intentar la reversión:

Con depresión del 90 a 100%, el racobro a valor control puede llevar de 30 a 40 minutos; si la contracción muscular se ha recuperado espontáneamente a un 20% o mas, el tiempo de recuperación con neostigmina puede ser entre 3 a 15 minutos.

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversa, comparativo y observacional en una población de pacientes del Hospital Central Norte de Concentración Nacional de Petróleos Mexicanos. En 60 pacientes de ambos sexos dividida en dos grupos de 30 + 30 con una edad promedio de 21.6 en el primer grupo y de 21.8- en el segundo (ver cuadro 1), programados para cirugía electiva (ver cuadro 2). Con el propósito de conocer los niveles de CPK (creatinofosfokinasa) parámetro indicador de lesión muscular posterior al uso de succinilcolina para la intubación endotraqueal domada, utilizando atracurium a bajas dosis para precurarizar y evitar la elevación de dicho parámetro (11).

A todos los pacientes se les realizó previo a la Cirugía exámenes generales de rutina como Biometría hemática completa, tiempo de protrombina, química sanguínea y electrocardiogramas así como valoración cardiológica. Se les realizó a todos los pacientes la determinación previa de los niveles serológicos - de CPK, encontrando cifras límites de $60 - 72 \pm 5$ U /litro.

Se formaron dos grupos al azar de 30 pacientes cada grupo con un riesgo anestésico-quirúrgico de I a II en la clasificación de la A.S.A.

	No. Pacientes	Edad-Promedio-Límites	
GRUPO I	30	21.6	0.4 - 76 años
GRUPO II	30	21.8	0.4 - 72 años

CUADRO No. 1

Tipo de Cirugía	No. de pacientes Grupo I	Grupo II
CIRUGIA OTORRINOLARINGOLOGICA (Adenoamigdalectomías, Septoplastías, Rinoplastías, Timpanoplastías).	7	11
CIRUGIA GENERAL (Hernioplastías, Colectomías, Píloroplastías, etc.).	7	5
CIRUGIA UROLOGICA (Circuncisiones, Orquidopexias).	6	5
CIRUGIA ONCOLOGICA (Gastrectomía, Resección de Tumoraciones).	2	3
CIRUGIA OFTALMOLOGICA (Corrección de estrabismos).	4	3
CIRUGIA RECONSTRUCTIVA (Zetoplastía).	2	1
CIRUGIA NEUROCIRUGIA (Resección tumor medular, Discolectomías).		2
CIRUGIA ORTOPEDICA (Resección de quistes).	2	1

CUADRO No. 2

Número y tipo de Cirugías realizadas en ambos grupos.

En ambos grupos se utilizó para la inducción tiopental a dosis de 3 - 5 mg por kg de peso. Posteriormente la administración de succinilcolina a dosis usuales de 1 mg por kg de peso en el primer grupo (I).

En el segundo grupo (II), se administró previa a la intubación, atracurium (Besilato), a dosis mínimas de 0.050 mg por kg de peso, posteriormente la succinilcolina a las dosis usuales.

Después de la intubación domada en ambos grupos se tomaron las muestras sanguíneas para la determinación del parámetro (CPK), y enviadas al laboratorio.

La comparación estadística se realizó mediante el análisis de varianzas (método de Student) (6).

R E S U L T A D O S

Los resultados obtenidos fueron diferentes en ambos grupos tomando en cuenta los valores tomados de la determinación de CPK previamente en los dos grupos.

Los valores obtenidos de CPK en el grupo II fueron significativos con respecto al primer grupo (I), con una $P > 0.01$.

En el grupo control se observó una $P < 0.1$ no significativa en comparación con los resultados del grupo (II). Ver cuadro (3).

CONCENTRACION DE CREATINOFOSFOKINASA

(Cuadro No. 3).

Determinación previa al uso de relajantes musculares.	Succinilcolina	Succinilcolina + Atracurium
50.6 ± 13.50 D.S.	158.3 ± 67.69DS	56.7±16.70DS

$X \pm$ D.S. (Cifra promedio ± Desviación Standart) &. (6)

No hubo dificultad técnica ni anatómica para la intubación orotraqueal, con buena relajación de las cuerdas vocales, sin que haya habido necesidad de repetir la dosis de succinilcolina.

No se observaron las fasciculaciones musculares producidas por la succinilcolina y no se presentó apnea prolongada en la que haya habido necesidad de utilizar antagonistas del tipo de la neostigmina.

CONCLUSIONES

Los relajantes musculares son los fármacos de mayor utilización en Anestesiología y como apoyo a la Cirugía en todas sus ramas por lo cual se ha tratado de disminuir sus efectos - indeseables principalmente de los relajantes musculares despolarizantes (Succinilcolina), como son: Las fasciculaciones musculares, la elevación del parámetro CPK (Creatinofosfoquinasa), la liberación de K⁺, los dolores musculares postanestésicos, - etc.

Utilizando para ello diferentes fármacos como: Diazepam, relajantes musculares no despolarizantes (d - tubocurarina, el curare, la gallamina, el pancuronio, etc.), anestésicos locales como la lidocaina, la procaína. No resultando por una u - otra causa como el aumento de la dosis de succinilcolina y las características farmacológicas propias de los relajantes musculares no despolarizantes.

Con el descubrimiento del Besilato de Atracurium vino a aumentar el caudal de recursos para la relajación muscular del paciente en el transoperatorio, ya que este medicamento posee las mejores cualidades y los menores efectos indeseables de los relajantes musculares no despolarizantes o competitivos.

Ya que este medicamento no tiene contraindicaciones absolutas utilizándose en todos los pacientes, aun con alteraciones renales, alteraciones hepáticas. Cuenta con un margen de seguridad efectivo, sus vías de eliminación y su actividad es alterada únicamente con los cambios del pH y la temperatura.

No se encuentra reportado en la literatura ningún antecedente de su uso como precurarizante desde su descubrimiento.

Los resultados de este estudio son óptimos para su utilización como precurarizante, previniendo así las alteraciones que produce la succinilcolina a nivel muscular y sus consecuencias (dolor muscular).

Las dosis utilizadas de atracurium en el presente estudio son tan bajas que nos permiten administrarlas con seguridad sobre todo en todos los procedimientos cortos.

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Aldrete Antonio: Anestesiología Teórico-Práctica 2a. Edición Salvat 1986. Pág. 515-550.
- 2.- Baraka Anis, M.D.: Neuromuscular blockade of atracurium - versus succinylcholine in a patient with complete absence - of plasma cholinesterase activity. Anesthesiology 66: 80-81 1987.
- 3.- Basta, S.J., Savarese, JJ, All, H.H., et al: Histamine - releasing potencies of atracurium, dimethyl tubocurarine - and tubocurarine. Br. J. Anaesth. 55: 105a, 1983.
- 4.- Basta, Sunder, Savarese: Clinical pharmacology of atracurium Anest-Anal. 61: 169, 1982.
- 5.- Brodsky J.R., Brock Unte J.G., Samuels S.I.: Pancuronium - pretreatment and post succinylcholine myalgias. Anesthesiology 51: 259, 1979.
- 6.- Cañedo García: Principios de Investigación Médica, DIF, 1a. reimpresión, 1980. Pág. 239-401.
- 7.- Craythorne, N.W.B., Turndof H.: Changes in pulse rate and - rhythm associated with the use of succinylcholine in - anesthetized patients. Anesthesiology 21: 465, 1970.
- 8.- Coker G.G., Dewar G.H., Hughes: A preliminary assesment of atracurium a new competitive neuromuscular blocking agent. Acta Anaesthesiol. Scand. 25: 67, 1981.
- 9.- Collier C.B.: Suxamethonium pains and early electrolyte - changes Anaesthesia 33: 454-461, 1978.
- 10.- Collins V.J.: Anestesiología Segunda Edición, Interamericana na 1980. Pág. 400-473.

- 11.- Cullen D.J.: The effect of pretreatment with non-despolarizing muscle relaxants on the neuromuscular blocking action of succinylcholine. *Anesthesiology* 35: 572-578, 1971.
- 12.- Chapple D.J., Clark J.S.: Pharmacology action of breakdown products of atracurium and related substances. *Br. J. Anaesth.* 55:115, 1983.
- 13.- Eager B.M.: Infusión de Atracurium for long surgical procedure, *Br. J. Anaesth.* 56: 447, 1984.
- 14.- Fhey M.R. Rupp S.M., Fisher D.M., et.: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients and without renal failure. *Anesthesiology* 61: 699, 1984.
- 15.- Feldman Stanley: *Relajantes Musculares*. Salvat 1975.
- 16.- Foldes F.F., Aoki T., Ono K., et al: Potentiation of pancuronium-vecuronium and atracurium by d-tubocurarine and metocurine. *Anest Anal.* 63: 211, 1984.
- 17.- Flynn P., Hughes R.: Use of atracurium in cardiac surgery involving cardiopulmonary by pass with hipotermia. *Br. J. Anaesth* 56: 972-976, 1984.
- 18.- Ganong William: *Fisiología Medica, Manual Moderno, Décima Edición*, 1986. Pág. 47-75.
- 19.- Gramstad P., Lilleasen and B. Minnsaas: Onset time and duration of action for atracurium, Org Nc 45 and pancuronium. *Br. J. Anaesth.* 54: 827, 1982.
- 20.- Gramstand P., Lilleaasen: Dose-response for atracurium, Org. NC45 and pancuronium. *Br. J. Anaesth.* 54: 647, 1982.
- 21.- Gergis S.D. Sokoll M.D., Metha M., et al: Intubation conditions after atracurium and suxamethonium. *Br. J. Anaesth.* 55:835-863, 1984.

- 22.- Goodman y Gilman: Bases Farmacológicas de la Terapéutica, quinta edición, Interamericana, 1978. Pág. 482-943.
- 23.- Ghoneim, M. Y Long J.: The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agent. Anesthesiology - 32:33, 1970.
- 24.- Gronert G.A., Theye R.A.: Pathophysiology of Hyperkalemia induced by succinylcholine. Anesthesiology 43: 89, 1975.
- 25.- Guezennec C.Y., Giadui M.: Evolution of plasma levels of LDH lactate deshidrogenase CPK creatine phosphokinase and myoglobin SCI Sport 1 (3) 255-263, 1986.
- 26.- Haigler S.K., M.D., F.G. Estafanous.: Hemodynamic effects of atracurium and pancuronium-Metocurine during high dose fentanyl anesthesia. Anesthesiology 61: 3A, Septiembre de 1984.
- 27.- Hughes D.J. Chapple: The pharmacology of atracurium: A new competitive neuromuscular blocking agent. Br. J. Anaesth. 53: 31-84, 1981.
- 28.- Hunt T.M., and Payne: Recovery from neuromuscular blockade by atracurium. Br. J. Anaesth. 52: 634, 1980.
- 29.- Hunter Jones: Use of atracurium in patients with no renal function. Br. J. Anaesth. 54: 1252, 1982.
- 30.- Hunter J.: Comparasion of vecuronium, atracurium and tubocurarine in normal patients and patients with no renal function. Br. J. Anaesth. 56: 941-951, 1984.
- 31.- Jansen E.C., Hansen P.H.: Objctive measurement of succinylcholine induced fasciculations and the effect of pretreatment with pancuronium or gallamine. Anesthesiology 51: 159, 1979.
- 32.- Katz R.L., Ryan J.F.: The neuromuscular effects of suxamethonium in man. Br. J. Anaesth. 41: 381, 1970.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA³⁹

- 33.- Katz R.L., Stirts S., Murray A.I.: Neuromuscular effects of atracurium in man. *Anesth Anal (Clave)* 61: 730-734, 1982.
- 34.- Katz R.L.: Modification of the action of pancuronium by -succinylcholine and halothane. *Anesthesiology* 35: 602-606, 1971.
- 35.- Lee C., Katz R.L.: Neuromuscular pharmacology a clinical update and comentary. *Br. J. Anaesth.* 52: 173, 1980.
- 36.- Maharaj D., Humphey: Effects of atracurium on intraocular pressure. *Br. J. Anaesth.* 56: 459, 1984.
- 37.- Maryellen Eisemberg, Katz Ronald: Effects of diazepam on-succinylcholine- induced myalgia, potassium increase, - creatine phosphokinase elevation and relaxation. *Anesth - Anal* 58: 314-317, 1979.
- 38.- Merret R.A., Thompson C.W., Webb F.W.: In vitro degradation of atracurium in human plasma. *Br. J. Anaesth.* 55: - 61, 1983.
- 39.- Miller R.D.: The advantage of giving d-tubocurarine before succinylcholine. *Anesthesiology* 37: 397, 1974.
- 40.- Miller Ronal M.D.: *Anesthesia, Second Edition, Churchill-Livingstone.* 1986, Volume 2, Pág. 835-943.
- 41.- Miller R.D.: Is atracurium an ideal neuromuscular blocking drug?. *Anesth Anal* 61: 722, 1982.
- 42.- Nagashima M.D.: Facilitation of rapid endotracheal intubation with atracurium. *Anesthesiology* 61: 3A Septiem-bre, 1984.
- 43.- Okada A., Okuda H.: Influence of local vibration on plasma creatine phosphokinase (CPK) activity. *Br. J. IND. MED.* 42:10 (687-681), 1985.

- 44.- Orkin K. Frederick: Complicaciones en Anestesiología. *Salvat* 1986, Pág. 557-579.
- 45.- Payne J.P. Hughes R.: Evaluation of atracurium in anaesthetized man. *Br. J. Anaesth* 53: 45, 1981.
- 46.- Robertson, et al: Clinical comparison of atracurium and vecuronium. *Br. J. Anaesth* 55: 125, 1983.
- 47.- Rupp S.M. M.D.: Atracurium neuromuscular blockade during halothane/N2O and enflurane/N2O anesthesia in humans. *Anesthesiology* 61: 3A Septiembre 1984.
- 48.- Rupp S.M., J.W. McChristian: Neostigmine and edrophonium - antagonism of varying intensity: Neuromuscular blockade - induced by atracurium, pancuronium or vecuronium. *Anesthesiology* 64: 711-717, 1986.
- 49.- Singh Y.N., Harvey A.L. Marshall I.G.: Antibiotic induced-paralysis of the mouse phrenic nerve hemidiaphragm preparation and reversibility by calcium and by neostigmine. *Anesthesiology* 48: 418, 1978.
- 50.- Stenlake J.B., Waigh, Urwin J., et al: Atracurium: Conception and inception. *Br. J. Anaesth* 55: 38, 1983.
- 51.- Stiller R.L., Cook D.R.: In vitro degradation of atracurium in human plasma. *Anesth Anal* 64: 289, 1985.
- 52.- Atirt Joseph M.D., Anne L. Murray: Atracurium during halothane anesthesia in humans. *Anesth Anal* 62: 207-10, 1983.
- 53.- Stoelting R.K., Peterson C: Adverse effects of increased-succinylcholine dose following d-tubocurarine pretreatment. *Anesth Anal* 54: 282-288, 1975.
- 54.- Scott P.P.F., J.J. Savarese: Clinical pharmacology of atracurium given in high dose. *Br. J. Anaesth.* 58: 834-838, 1986.

- 55.- Scott P.P.F., Savarese J.J.: Atracurium: Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. *Anesthesiology* 61: A 287, 1984.
- 56.- Schwane J.A. Johnson S.R.: Delayet-onset muscular soreness and plasma CPK and LDM activities after downhill running. *MED. SCI SPORTS EXERC.* 15/1 (51-56), 1983.
- 57.- Tammisto T., Airaksinen M.: Increase of creatinekinase - activity in serum as sign of muscular injury caused by - intermittently administered suxamethonium during halotha_{ne} anesthesia. *Br. J. Anaesth* 38: 510-515, 1966.
- 58.- Tanner C.M., Goetz C.G.: CPK values in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 304: 1608-1609, 1981.
- 59.- Walts L.F.: Complications of muscle relaxants in muscle - relaxants. *Excepts Medica*, 1975.
- 60.- Waldburger M.D.C.H. Nielsen: Evaluation of atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesthesiology* - 61: 3A, Septiembre 1984.
- 61.- Ward Neal EAM: Pharmacokinetics of atracurium in hepatic-failure. *Br. J. Anaesth* 55: 1169, 1983.
- 62.- Wong K.G., Wyter S.R.: Antiarrhythmic effects of sheletal muscle relaxante. *Anesthesiology* 34: 458, 1971.