

11202



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

110

FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S. S.
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

**ALTERACIONES HEMODINAMICAS Y DE HIPERSENSIBILIDAD
OCASIONADAS POR EL MIVACURIO EN COMPARACION CON
EL ATRACURIO EN PACIENTES ADULTOS, EN CIRUGIA DE
CORTA DURACION.**

SECRETARIA DE SALUD

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

**E S P E C I A L I S T A E N
A N E S T E S I O L O G I A**

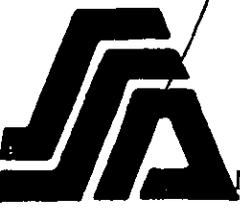
P R E S E N T A :

DRA. XENIA SERRANO VALDES



DIRECCION DE ENSEÑANZA

ASESOR DE TESIS: DRA. HILDA GRACIELA JUAREZ ELIGIO



MEXICO, D. F.

2000 JUN 6 2000



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.

ALTERACIONES HEMODINAMICAS Y DE HIPERSENSIBILIDAD
OCASIONADAS POR EL MIVACURIO EN COMPARACION CON EL ATRCURIO
EN PACIENTES ADULTOS, EN CIRUGÍA DE CORTA ESTANCIA.


Dr. HEBERTO MUÑOZ CUEVAS.

JEFE SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.


DR. JOSÉ C. ALVAREZ VEGA

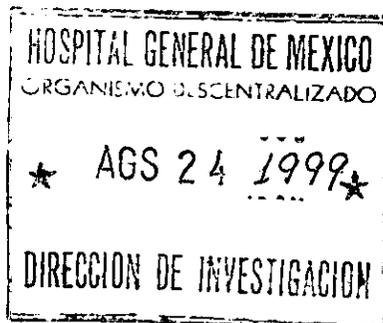
JEFE DE ENSEÑANZA DE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.


DRA. HILDA GRACIANA JUAREZ ELIGIO.

TUTOR Y ASESOR DE TESIS
MEDICO BASE ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D.


DRA. XENIA SERRANO VALDES.

MEDICO ANESTESIOLOGO



ALTERACIONES HEMODINAMICAS Y DE HIPERSENSIBILIDAD OCASIONADAS POR
EL MIVACURIO EN COMPARACION CON EL ATRACURIO EN PACIENTES ADULTOS
EN CIRUGÍA DE CORTA ESTANCIA.

COLABORADORES.

Q.B.P. FRANCISCO URIBE ANCIRA.

JEFE DE LABORATORIO DE BIOQUIMICA CLINICA ESPECIALIZADA

SILVIA NARANJO ROSALES.

QUIMICA

Dr. Ruben Burgos V:

Por que depositó su confianza en mí y en éste proyecto, por lo que considero que el trabajo tiene que responder las expectativas esperadas en calidad y veracidad.

Al Hospital General de México:

Por que me brindó la oportunidad de dar un paso mas en mi formación profesional y de crecer espiritual e intelectualmente, al fomentarme el amor hacia mis pacientes, compañeros y sobre todo a mis maestros.

Al Dr. José Miguel Casanova Garces y Dr. Orlando Tamaris

Por el apoyo brindado en el análisis estadístico para la elaboración de este trabajo

ESTA TESIS

ALTERACIONES HEMODINAMICAS Y DE HIPERSENSIBILIDAD OCASIONADAS POR EL MIVACURIO EN COMPARACION CON EL ATRACURIO EN PACIENTES ADULTOS EN CIRUGÍA DE CORTA DURACION, QUEDO REGISTRADA CON EL NUMERO: DIC/97/203/01/001, EN EL AREA DE INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.C.

AGRADECIMIENTOS

A Dios:

Por permitirme conocer el amor que tienes hacia mí, al sentirme sostenida en los momentos de mayor tristeza en mi vida y por ser el pilar de inspiración para el logro de todas mis metas.

A MIS PADRES:

Por darme siempre el apoyo y ayuda necesaria para salir adelante, por creer en mí en todo momento.

A mis hermanos Ileana y Ricardo:

Por que gracias a ustedes he logrado realizar mis anhelos y metas, al no permitirme llenarme de tristeza.

A Hector Gutiérrez Mendoza.

Por que compartiste conmigo las ilusiones de este trabajo y me brindaste el cariño y apoyo que yo esperaba de ti en estos momentos.

A Dra. Hilda Juárez E.

Por que creyó en mí y he contado con ella en todo momento, profesionalmente y como amiga.

INDICE

RESUMEN	1
I.- INTRODUCCION.	
A. ANTECEDENTES	3
B. SITUACION ACTUAL.	30
C. JUSTIFICACION.	31
II.- HIPOTESIS.	32
III.- OBJETIVO GENERAL.	32
IV.- MATERIAL Y METODO.	33
V.- RESULTADOS.	39
VI.- DISCUSION.	43
VII.- CONCLUSIONES.	49
VIII.- ANEXOS.	
1.- TABLAS Y GRAFICAS	51
2.- CARTA DE CONSENTIMIENTO.	63
3.- HOJA RECOLECCION DE DATOS.	64
IX.- BIBLIOGRAFIA.	66

RESUMEN

La anestesia general tiene como requisito cubrir los siguientes parámetros: 1) Protección Neurovegetativa, 2) Amnesia, 3) Analgesia y 4) Relajación Neuromuscular; Siendo ésta última dada por fármacos denominados Relajantes Neuromusculares, que obstaculiza la secuencia fisiológica de la transmisión Neuromuscular, conduciendo clínicamente a una Relajación del músculo esquelético. Teniendo en cuenta que el Relajante Neuromuscular (RNM) forma parte de la Anestesia y no es un sustituto de ella; se han introducido nuevos fármacos principalmente de Duración intermedia, como es el Atracurio, el cual tiene una alta demanda en ésta Institución, pero se asocia a liberación importante de Histamina y requiere de revertir su efecto en cirugía de corta duración. El relajante de corta duración como el Mivacurio, se acerca a cubrir las características de un relajante "Ideal", ofreciendo menor liberación de Histamina y por lo tanto mayor estabilidad hemodinámica.

El universo de trabajo fue el Hospital General de México, en la unidad de Quirófanos Centrales (unidad 203), se tomaron 50 pacientes en forma aleatoria programados para cirugía electiva de corta duración, de los cuales se formaron 2 grupos de 25 pacientes para el Mivacurio y 20 para el de Atracurio; que cumplieron los criterios de inclusión y a los cuales se les proporcionó Anestesia General.

En el grupo I, se administró como Relajante Neuromuscular al Mivacurio, a dosis de 200mcg/kg, Intravenosa, a una velocidad de infusión de 15 segundos.

En el grupo II, se administró como Relajante Neuromuscular el Atracurio a dosis de 500mcg/kg, Intravenosa, a una velocidad de infusión de 15 segundos.

Administrando una dosis única para ambos grupos.

Las variables estudiadas en ambos grupos fueron: Edad, sexo, tipo de cirugía, duración de cirugía, Signos vitales (Frecuencia cardíaca, Tensión arterial), en los tiempos denominados de la siguiente manera, 0 al momento de la administración del RNM, a los 1', 3', 5', 10', 15', minutos (posterior a la administración del RNM). Así también se determinaron: Manifestaciones clínicas de hipersensibilidad y concentración plasmática de Histamina, ésta última fue por determinación serica en los tiempos de 0 (concentración plasmática basal), 1 y 3 minutos posterior a la administración del RNM, las muestras fueron tomadas y enviadas por las investigadoras en forma inmediata al Laboratorio de Bioquímica de ésta Institución, para su centrifugación, congelación y procesamiento.

Los datos a obtener se vertieron en las hojas 1 y 2 de registro, donde se agruparán y se analizaron al finalizar el estudio por los siguientes parámetros estadísticos: X², T de student y medidas de Tendencia Central y de dispersión.

I.- INTRODUCCION.

A.- ANTECEDENTES.

Durante siglos se realizaron verdaderas operaciones, se usaba la hipnosis y el trance, la presión sobre nervios periféricos y vasos sanguíneos, frío, alcohol, hierbas, todo esto como propiedades anestésicas. En la actualidad la elección entre las diferentes técnicas de administración de anestésicos es: anestesia local, anestesia regional, anestesia general (inhaladora, endovenosa).

La anestesia general tiene como requisito cubrir los siguientes parámetros; 1.- protección Neurovegetativa. 2. - amnesia. 3. - analgesia. 4. - relajación neuromuscular(1).

Los relajantes neuromusculares " son aquellos fármacos que específicamente obstaculizan la secuencia fisiológica de la transmisión neuromuscular" (2)

El vocablo relajantes musculares abarca gran cantidad de drogas que ejercen sus efectos a varios niveles del sistema nervioso central y musculoesquelético. Es importante destacar que la introducción de estos agentes en nuestra práctica es relativamente reciente, pese a ser conocidos desde hace muchos años (3).

El curare es un término genérico para diversos venenos sudamericanos utilizados en flechas. La droga tiene una historia larga y romántica siendo utilizado durante siglos por los indios a lo largo de los ríos Amazonas y Orinoco, y en otras partes de ese continente, para matar animales salvajes empleados como alimentos(4). Durante el siglo XVI, exploradores Europeos encontraron que los nativos de la cuenca del Amazonas de América del Sur lo usaban en flechas envenenadas que producían muerte por parálisis de músculos esqueléticos(5). La preparación del curare fue durante mucho tiempo un

misterio y sólo se confió a brujos y curanderos tribales. Poco después del descubrimiento del continente americano. SIR WALTER RALEIGH Y otros exploradores botánicos se interesaron en el curare y más tarde, durante el siglo XVI se llevaron a Europa muestras de preparados nativos para examen e investigación. Luego de los trabajos del científico y explorador VON HUMBOLDT en 1805, los orígenes botánicos del curare fueron objeto de mucha investigación. Los curares provenientes del Amazonas Oriental contienen varias especies de Strychnos como principal ingrediente. Vale la pena mencionar que la mayoría de las especies sudamericanas de Strychnos examinados contienen principalmente alcaloides bloqueantes neuromusculares cuaternarios, mientras que casi todas las especies Asiáticas, Africanas y Australianas contienen alcaloides terciarios similares a la estriknina(4).

En el siglo XIX MAGENDIE y su pupilo CLAUDE BERNARD estudiaron los efectos preparados del curare sobre la conducción nerviosa. Bernard demostró que esta droga inhibe la respuesta del músculo esquelético a la estimulación nerviosa, este efecto evita la respuesta del músculo después de una estimulación eléctrica y la capacidad para bloquear la conducción nerviosa, indica una acción sobre la unión del nervio y músculo(6). El uso clínico moderno del curare data aproximadamente de 1932, cuando WEST empleó fracciones purificadas de la d-Tubocurarina siendo administrada para el control de espasmos musculares en pacientes con tétanos y trastornos espásticos. La investigación del curare se aceleró con el trabajo de GILL (1940), quien luego de un estudio prolongado de los métodos nativos de preparación del curare, llevó a E.U.A. una cantidad suficiente de la droga auténtica como para permitir investigaciones químicas y farmacológicas(4). BENNET en 1940 administró la d-Tubocurarina como adyuvante de droga inductora en terapia de electroshock. El primer uso de la d-Tubocurarina para producir relajación del músculo-esquelético durante la cirugía con

anestesia general fue en 1942, reportado por GRIFFITH Y JOHNSON(7). La ventaja importante de obtener el grado deseado de relajación muscular, sin el uso de concentraciones peligrosamente elevadas de anestésico se reconoció en la década siguiente(4). La estructura esencial de la d-Tubocurarina fue establecida por KING en 1935. Más tarde se descubrió que uno de los átomos de nitrógeno era una amina terciaria. Un derivado sintético, la Metocurarina (antes denominada dimetiltubocurarina), contiene 3 grupos hidroxilofenólicos, posee de dos a tres veces la potencia de la tubocurarina en el hombre. Un derivado semisintético, el cloruro de Alcuronio se utiliza clínicamente en Europa y otros sitios.

La Gallamina es un producto de una serie de sustitutos sintéticos del curare descritos por Bovet y cols. En 1949. La investigación de las relaciones estructura-actividad de los alcaloides vegetales condujo al desarrollo de la serie polimetileno bistrimetilamonio (nombre genérico de compuestos). El agente más potente se descubrió cuando la cadena contenía 10 átomos de carbono en la cadena hexametonio, resultó desprovisto de actividad bloqueadora neuromuscular, pero es particularmente efectivo como agente bloqueador ganglionar(4). El uso de animales curarizados por HUNT Y TRAVEAU, en 1906 en experimentos con succinilcolina, les impidió observar la actividad de bloqueo neuromuscular de la droga y esta propiedad quedó sin reconocimiento durante más de 40 años. En 1949 se describió la acción curariforme del compuesto y pronto siguió su aplicación clínica (4).

En 1951 es introducida a la práctica la Succinilcolina un relajante neuromuscular despolarizante de corta actividad. Por ser de corta duración era más útil que la d-Tubocurarina, pero con muchos efectos indeseables (arritmias, dolor muscular, espasmo de maceteros, mioglobinemia, hipertermia maligna e hiperkalemia). Los anestesiólogos necesitaban un relajante muscular que no produjera los efectos adversos de la

succinilcolina o la larga duración y efectos cardiovasculares de la d-Tubocurarina. En 1964 HEWIT Y SAVAGE sintetizaron el bromuro de Pancuronio. En 1980 fueron introducidos nuevos bloqueadores neuromusculares de duración intermedia, como el Atracurio y Vecuronio, ambos con recuperación espontánea de la función neuromuscular(3,7,8).

Aunque éstos bloqueadores de acción intermedia habían expandido considerablemente el ámbito de la relajación clínica, todavía existía la necesidad de un relajante muscular de corta acción, no despolarizante, que eliminara uno de los principales riesgos en la sala de recuperación, la depresión respiratoria por el bloqueo neuromuscular parcial persistente, no detectado(8,9).

En 1991 fue descubierto en E.U.A. el Doxacurio, relajante muscular de larga duración. En 1992 el Rocuronio estaba en fase de estudio para usarse como relajante muscular no despolarizante, con una acción más rápida que el vecuronio. Se han desarrollado varios bloqueadores no despolarizantes, que no tienen efectos cardiovasculares significativos, aunque tienen la duración similar a la d-Tubocurarina como el Pipecuronio y Doxacurio(1,7,8).

Siendo aprobado como un bloqueador Neuromuscular no despolarizante de corta acción el Mivacurio de reciente introducción en la práctica (6,7,8).

FARMACOLOGIA

Los efectos farmacológicos de las drogas bloqueadoras neuromusculares es la interrupción de la transmisión de impulsos nerviosos en la unión neuromuscular esquelética y/o los ganglios autonómicos(4,7). La transmisión neuromuscular comprende la propagación de un potencial de acción a la terminación nerviosa, provocando la migración de las vesículas hacia la zona activa, su unión con la membrana neural y la evacuación de su contenido de acetilcolina (Ach) en la hendidura sináptica; los receptores son proteínas especializadas y se sintetizan en las células musculares y se ensamblan

dentro de estructuras tubulares, ubicadas en la placa motora del músculo, están formadas por 5 subunidades, designadas como $\alpha, \beta, \delta, \gamma$ cada receptor tiene 2 subunidades alfa; estos al unirse con la Ach en las 2 subunidades alfa responden abriendo canales para que los iones se desplacen a través de la membrana muscular y la despolaricen. Este movimiento de iones provoca un potencial en la placa motora (PPM), que dispara la contracción de la membrana muscular. La Ach reacciona con una enzima, la acetilcolinesterasa situada en la hendidura sináptica, que de este modo la destruye (1,7,8).

Los receptores colinérgicos se clasifican como se observa en la siguiente tabla 1. (4).

TABLA I RECEPTORES COLINERGICOS

TIPO	CLASIFICACION	LOCALIZACION
NICOTINICOS		MUSCULO ESQUELETICO
MUSCARINICOS	M1 M2 M3	SISTEMA N. CENTRAL CORAZON MUSCULO LISO: TRACTO GASTROINTESTINAL, BRONQUIOS, APARATO URINARIO, PUPILA, GLANDULAS

* NEUROTRANSMISOR = ACETILCOLINA Ch.

Los bloqueadores neuromusculares (BNM), actúan en receptores nicotínicos localizados en la región de la placa terminal especializada del músculo esquelético (4,8).

Receptores colinérgicos presinápticos: influyen sobre el nervio motor suspendiendo la liberación del neurotransmisor. Estos receptores se diferencian de los postsinápticos en: 1. Sus características de ligadura química. 2. La naturaleza de sus canales de ion y su control.

Receptores colinérgicos postsinápticos: responden a los agonistas, tal como la Ach (4,5).

Sobre las bases de las distintas diferencias electrofisiológicas en su mecanismo de acción, el bloqueo de la función normal de la placa terminal puede ocurrir de dos maneras pudiendo ser clasificadas en: a) Bloqueadores Despolarizantes: Este bloqueo de la transmisión puede también ser producido por un exceso de agonistas despolarizantes siendo el prototipo la succinilcolina.

b) Bloqueadores No Despolarizantes: tienen como característica, el competir con la Ach por los receptores postsinápticos, antagonizando así a la Ach .(7,8). El prototipo de estos bloqueadores no despolarizantes es la d-Tubocurarina(3). Tabla 2.

Tabla 2.- CLASIFICACION DE LOS AGENTES BLOQUEADORES
NEUROMUSCULARES.

I. DESPOLARIZANTES.

a).Succinilcolina b)Decametonio.

II. NO DESPOLARIZANTES:

1.- Larga duración:

a) d-Tubocurarina b) Metocurarina c) Galamina.

d) Pancuronio. e) Pipecuronio f) Doxacurio

2.- Media Duración:

a) Atracurio b) Vecuronio c) Rocuronio.

3.- Corta Duración.

a) Mivacurio.

QUIMICA:

Todos los BNM poseen una estructura semejante a la Ach. La succinilcolina está compuesta por 2 moléculas de Ach unidas, en comparación con la estructura lineal simple

de la Succinilcolina y otras drogas Despolarizantes, los agentes No Despolarizantes ocultan la estructura "doble-acetilcolina".

Las dos mayores familias de drogas bloqueadoras No Despolarizantes son: 1) Derivados de isoquinoleinas y 2) Con un núcleo esteroideo. Otras diferencias comunes para el uso de todas las drogas en esta clase es la presencia de 1 ó 2 nitrógenos cuaternarios, el cual lo hace poco soluble en lípidos y previene la entrada al SNC (5,7).

Las características generales de cada uno de los bloqueadores neuromusculares son presentadas en la Tabla 3.

TABLA 3.- CARACTERISTICAS DE LOS AGENTES BNM

TIPO	T1/2 (MIN) APROX.	LIBERACION HISTAMINA	BLOQUEO VAGAL	METABOL. / ELIMINA.
NO DESPOLARIZANTES				
TUBOCURARINA	60	++	-	HIGADO/ RIÑON (H,R)
PIPECURONIO	80-120	-	-	H. R.
METOCURARINA	80-120	+	-	RIÑON
PANCURONIO	88-120	-	+	H. R.
DOXACURIO	100-120	+	-	H. R.
GALLAMINA	60	-	++	H. R.
ROCURONIO	60-70	-	+	H. R.
ATRACURIO	20-30	+++	-	HOFMANN/HIDR O LISIS
MIVACURIO	2-3	+	-	HIDROLISIS POR CP
VECURONIO	50-70	-	-	H. R.
DESPOLARIZANTES				
SUCCINILCOLINA	5	+	-	H. R.

CP.= COLINESTERASAS PLASMATICAS

La parálisis máxima desarrollada es entre 2 a 5 minutos después de la administración IV, siendo la duración de los agentes de acción larga de 30 a 90 minutos. Aunque la duración de la parálisis puede variar considerablemente con la dosis; mientras que el

Atracurio y el Vecuronio, proveen parálisis con duración intermedia de 20 a 40 minutos, incrementándose la dosis superior a la necesaria se puede prolongar la parálisis, pero también aumentando los efectos colaterales; para prolongar la parálisis, es mejor dar bolos suplementarios según sea necesario, tal suplemento esta limitado a una fracción en rangos desde 1/8 a 1/2 de la dosis inicial(1,2,3,7,8).

La interacción con otros agentes que aumentan la parálisis es de gran importancia. Anestésicos generales tal como el Halotano, Enflurano e Isoflurano tienen una actividad propia relajante, de modo que se necesita menor dosis de BNM. La dosis de relajante es generalmente reducida alrededor del 20 al 30% con Halotano y un poco más con otros anestésicos. Los aminoglucósidos y algún otro antibiótico, como la polimixina B, colistina y lincomicina, también potencializan el bloqueo neuromuscular, así como las sales de Magnesio y la quinidina. Finalmente, los pacientes con Miastenia gravis o acidosis metabólica reaccionan exageradamente a dosis usuales de BNM. Los bloqueadores no despolarizantes antiguos, son excretados en un mayor grado por orina, no metabolizados, debiendo ser usados con precaución en pacientes con Shock, o falla renal. Algunos también son parcialmente metabolizados y excretados en bilis teniendo precaución en pacientes que tengan daño hepático(1,4,7).

TABLA 4.- VIAS DE ELIMINACION

FARMACO	VIA DE ELIMINACION
DERIVADO ISOQUINOLEINA ATRACURIO DOXACURIO METOCURINA MIVACURIO TUBOCURARINA	ESPONTANEA * RIÑON RIÑON (40%) PLASMA ChE ** RIÑON (40%)
DERIVADO ESTEROIDE PANCURONIO PIPECURONIO ROCURONIO VECURONIO	HIGADO Y RIÑON RIÑON(60%) E HIGADO HIGADO (75-90%) Y RIÑON HIGADO (75-90%) Y RINON
OTROS AGENTES GALAMINA SUCCINILCOLINA	RIÑON (100%) COLINESTERASA PLASMA- TICA ** (100%)

* HIDROLISIS ENZIMATICA Y NO ENZIMATICA DE UNION A ESTERES

** BUTILCOLINESTERASA (PSEUDOCOLINESTERASA)

FARMACOS DESPOLARIZANTES: Los bloqueadores neuromusculares despolarizantes producen BLOQUEO DE FASE I(Despolarización); la Succinilcolina es el único despolarizante utilizado en clínica.

Estos efectos neuromusculares son casi idénticos a los de la Ach, excepto que la succinilcolina produce un efecto mayor. La succinilcolina reacciona con los receptores nicotínicos para abrir los canales y causa despolarización de la placa motora terminal y de la membrana adyacente, causando contracción desorganizada, generalizada de la unidad muscular motora. Resultando de un canal único indicando que el relajante despolarizante puede entrar a los canales para producir una prolongada "oscilación" del ion conductor. Porque la succinilcolina no es metabolizada efectivamente por la sinapsis neuromuscular, la membrana permanece despolarizada y no responde a otros estímulos(3,8).

Las características del bloqueo de fase I utilizando un estimulador de nervios periféricos son:

I. Disminución de la contracción en respuesta a un sólo estímulo de twitch.

2. Disminución de la amplitud, pero respuesta sostenida a estimulación continua.
3. Rango de tren de cuatro mayor del 70%.
4. Ausencia de Facilitación postetéica.
5. Aumento del bloqueo muscular por drogas anticolinesterasa
6. Potenciación por otros despolarizantes(1,7,8).

FASE II BLOQUEO DUAL (DESENSIBILIZACION). Con la exposición continua a la Succinilcolina, el inicio de la despolarización de la placa terminal disminuye y la membrana comienza a repolarizarse, a pesar de eso la membrana no puede ser despolarizada otra vez por la Ach. El mecanismo para el desarrollo de una fase II de bloqueo es incierto, pero existen evidencias que indican que el bloqueo de canales puede comenzar a ser más importante que la acción agonista en esta fase de la succinilcolina (Marshall, 1990). Otra hipótesis es que se desarrolla en la membrana muscular un área inexorable alrededor de la placa terminal, impidiendo la propagación de impulsos iniciados por la Ach, por esto se le llama "Bloqueo de desensibilización". Las características de la fase II tardía comienzan a ser idénticas a un bloqueo no despolarizante, por ejemplo; una respuesta no sostenida a un estímulo tetánico y revierte por inhibidores de la colinesterasa(1,2,5).

FARMACOS NO DESPOLARIZANTES: Los relajantes neuromusculares no despolarizantes impiden la despolarización de la placa motora porque son atraídos a los lugares de reconocimiento de la Ach de las unidades alfa y mientras se encuentra ahí, la apertura del canal iónico no puede producirse. La reacción es una competencia entre la Ach y el relajante, lo cual significa que el resultado depende de las concentraciones relativas y de sus afinidades comparativas por el receptor, de estos se deriva toda la

descripción de los efectos de los relajantes neuromusculares no despolarizantes sobre la transmisión neuromuscular.

EL BLOQUEO NEUROMUSCULAR NO DESPOLARIZANTE se caracteriza por los siguientes criterios:

- A. Ausencia de fasciculaciones (antes del inicio del bloqueo)
- B. Respuesta no mantenida de la contracción única o ante una frecuencia de estimulación tetánica (agotamiento tetánico).
- C. Potenciación posttetánica.
- D. Agotamiento en el tren de cuatro.
- E. Potenciación por otros agentes no despolarizantes y antagonismo por fármacos despolarizantes.
- F. Antagonismo por drogas anticolinesterasa.
- G. Otros mecanismos que así mismo pueden estar implicados en el

bloqueo no despolarizante son:

*Bloqueo estérico de canal iónico.

*Bloqueo de la entrada a canales cerrados.

*Fijación a otro punto alostérico del receptor que lo haga insensible a la Ach.

*Interferencia con la entrada de calcio a nivel presináptico o con la movilización de la Ach(1,5,7).

La selección de drogas para usar en Anestesia puede ser relacionada tanto con su perfil clínico, como a sus efectos colaterales. La liberación de Histamina es un importante efecto colateral de muchas drogas usadas en anestesia; esto es de relevancia clínica, si se asocia con los Relajantes Musculares, que son las drogas implicadas más frecuentemente en éstas reacciones(10,11).

Hay dos clases de reacciones liberadoras de Histamina, que pueden ocurrir durante la Anestesia:

1) ANAFILACTICA O REACCION MEDIADA INMUNOLOGICAMENTE.

Son menos comunes, pueden ser más severas que la reacción anafilactoide. El mecanismo es debido a una misma perpetuación de la reacción, causada por liberación de una variedad de sustancias vasoactivas por células mastoides, las cuales pueden llevar a la muerte, sino hay intervención médica.

2) ANAFILACTOIDE o REACCION MEDIADA QUIMICAMENTE.

Las cuales son muy comunes y pueden ocurrir en un 70% de todos los anestésicos y dependen de la dosis y de la velocidad de inyección de la droga. El mecanismo, es la liberación de mediadores preformados de los cuales la Histamina es el más importante(12,13).

La Formula química de la histamina es la siguiente:

2-(4-imidazolil) etilamina (o beta-aminoetilimidazol)(4).

Casi todos los tejidos de mamíferos contienen histamina preformada. La concentración es particularmente elevada en la piel, la mucosa intestinal y los pulmones. Aunque existen algunos tejidos con capacidad de sintetizar y recambiar histamina con notable rapidez.

Se sintetiza a partir de la Histidina en virtud del contenido de una Descarboxilasa específica para el L-aminoácido.

El sitio principal de almacenamiento de la histamina es el mastocito, o su equivalente en la sangre el basófilo en un 70%, el volumen de éstas células en el cuerpo es mayor que el lóbulo derecho del hígado. Estas células sintetizan histamina y la almacenan en gránulos secretorios(4,10,11).

MECANISMO ACCION: Las principales células efectoras de las reacciones de hipersensibilidad de tipo inmediato son los mastocitos y los basófilos . Dentro de los

gránulos secretorios de éstas células, la histamina se almacena junto con un complejo heparina-proteína al cual está débilmente ligada por fuerzas iónicas que incluyen probablemente grupos carboxilo. La secreción de histamina de éstas células sensibilizados en respuesta al antígeno específico, se inicia, cuando el antígeno se combina y forma puentes con las moléculas adyacentes de anticuerpos reagínicos (IgE) que se han unido a la superficie celular.

El paso siguiente parece desencadenar una serie de reacciones que muestran un requerimiento crítico de calcio y energía metabólica y terminan con la extrusión del contenido de los gránulos secretorios por el proceso de exocitosis, liberando así la Histamina(4,7,10,11).

La vía media de la Histamina es menor de 1 minuto. Se encuentra a niveles plasmáticos menores de 1 ng/ml. Solo 1% se observa en orina sin cambios. Esta sustancia interactúa con dos clases de receptores, llamados H1 y H2, que muestran diferentes requerimientos estructurales para su unión y activación.

Existen efectos imputables a éstas uniones de receptores y son los siguientes.

Sistema Cardiovascular:

- 1.-Dilatación de vasos sanguíneos: causa menor resistencia periférica total y caída de la presión arterial sistémica, mediada por receptores H1 principalmente y H2.
- 2.-Dilatación capilar: acción más importante, por acción directa en vasos sanguíneos, mediada por receptores H1,H2 e independiente de la inervación; se manifiesta por rubor o rubicundez en cara y parte superior del cuerpo.
- 3.-Aumento de la permeabilidad capilar: mediada por receptores H1.

Activación de la Triple respuesta de Lewis.

- 4.-Corazón: Aumenta la frecuencia, la fuerza de la contracción miocárdica y el gasto cardíaco, es mediado por receptores H2 y H1, respectivamente. Tiende a disminuir la

conducción A-V y a grandes concentraciones puede causar arritmias, mediado por receptores H1. Estimula las terminaciones nerviosas simpáticas para liberar Noradrenalina, produciendo así efectos indirectos(13,14,15,16).

Otros órganos:

1.-Glándulas exocrinas: En glándulas gástricas, la Histamina es un poderoso secretagogo gástrico y produce abundante secreción de jugo gástrico a dosis muy bajas de ésta sustancia.

2.-Terminaciones nerviosas: Causa dolor y prurito.

3.-Edema de vías respiratorias y broncoespasmo(4,7).

Publicaciones recientes han demostrado, que los BNM del tipo Benzylisoquinoleina, pueden causar liberación de Histamina mediada químicamente, aunque éste potencial ha sido disminuido significativamente con los nuevos agentes como el Atracurio y Mivacurio(10,11).

Un estudio por Savarese(17), ilustra que la concentración de histamina sérica, con éste grupo de BNM se relaciona con la dosis usada y la velocidad de inyección.

Los relajantes esteroideos, no parecen causar liberación de Histamina mediada químicamente, pero pueden inhibir el catabolismo de la misma.

Las reacciones adversas por hipersensibilidad se pueden clasificar como se observa en la siguiente tabla(5).

TABLA 5.- Reacciones secundarias a liberación de Histamina.

CARDIOVASCULARES	Enrojecimiento Flebitis Hipotensión Taquicardia Bradicardia Paro cardíaco
RESPIRATORIOS	Edema laríngeo y glotis Espasmo bronquial Hipoxemia
DERMATOLOGICAS	Eritema Urticaria Angioedema Reacción en el sitio de la inyección
NEUROLOGICAS	Mareo
OSTEOMUSCULARES	Espasmos musculares

MIVACURIO.

El Mivacurio es un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante, de reciente introducción, de corta duración y mínimos efectos colaterales(12).

Su fórmula (R-R,R(E))-2, 2-(Cl-8 dioxo-4-octante-1,8-dyl)-bis-(oxi-3,1-I propnediyl) bis (1,2,3,4,Tetrahydro-6-7 Dimethoxy -2 Methyl I-I-) (3,4,5-Trimethoxyphernyl) Methyl Isoquinolinium Dichloride.

Su fórmula molecular es C₅₈ H₈₀ Cl₂ N₂ O₁₄. Su peso molecular es de 1100.18 su coeficiente de partición es de 0.15 en l-Octanol de agua destilada a 25oC(8). (Su fórmula estructural es Fig. 1)

El diéster de bencilisoquinolinico pasa por una fase de hidrólisis rápida por acción de la colinesterasa plasmática, in vitro e in vivo. En esta molécula, la hidrólisis del diéster es modulada de modo que la reacción se produce con una velocidad que va de 50 a 90% de la observada en succinilcolina, según la índole de las mediciones in vitro e in vivo(18,19).

El metabolismo es prácticamente completo y por ello, casi todo el mivacurio se excreta en la forma de metabolitos recuperables en orina y en bilis. En el ser humano no se

metaboliza este miorrelejante en el hígado o lo hace en grado mínimo. Los metabolitos son farmacológicamente inactivos.

La presentación inyectable del mivacurio, es una solución estéril con un pH de 3.5 a 5, que contiene Cloruro de mivacurio 2mg por ml en agua para inyectar. Los preparados farmacéuticos del mivacurio que se expenden en el comercio son una mezcla de 3 isómeros.

FARMACOCINETICA: El diéster de bis-bencilisoquinolino, mivacurio, tiene la característica especial de que su acción dura un lapso breve, a semejanza de la succinilcolina es metabolizado in vitro por la colinesterasa plasmática humana purificada, con una velocidad de 70 a 80% de la que corresponde a la succinilcolina(20,21,22).

Por otra parte su acción se prolonga en sujetos que son homocigotos para la colinesterasa plasmática(23,24).

El cloruro de Mivacurio es un nuevo agente de bloqueo neuromuscular no despolarizante, de acción breve, es una mezcla de 3 esteroisómeros, la composición aproximada es la siguiente:

El isómero trans-trans 52-62% de la mezcla, el Cis-trans 34-40%, el cis-cis 4 a 8% del total. Los tres esteroisómeros difieren en potencia. Los dos primeros son equipotentes en términos de su capacidad de BNM. En gatos anestesiados, la ED95 de los isómeros trans-trans son de 42+/- y 45+/-3 mcg/kg respectivamente, en tanto que el isómero cis-cis tiene la treceava parte de potencia que los otros dos, con ED95 592mcg/kg(25,26).

El volumen de distribución es relativamente pequeño, lo cual refleja una distribución limitada que es secundaria a la polaridad y al peso molecular del mivacurio(25,27).

Los isómeros más potentes cis-trans, trans-trans tienen índices de desaparición rápida de 92 y 53ml/Kg/min respectivamente, en tanto que el isómero cis-cis menos activo, tiene

una cifra de eliminación menor de 4.2ml/Kg/min. La vida media en fase terminal de los isómeros cis-cis es más larga: 55min.

La duración breve de acción del mivacurio al parecer proviene del efecto de los isómeros más potentes cis-trans, trans-trans en la unión neuromuscular, así como se demostró que el cis-cis tiene poca o nula influencia en la recuperación de conciencia después de dosis únicas(17,27,28). La velocidad del metabolismo está relacionada con la concentración del fármaco y, por lo tanto, el mivacurio sigue una cinética de primer orden(29). Inicialmente, la hidrólisis tiene lugar en forma muy rápida, pero la velocidad de la hidrólisis disminuye a medida que baja la concentración plasmática.

FARMACODINAMIA: La dosis estándar 95 del mivacurio (es la dosis requerida para producir 95% de la supresión de la respuesta muscular del nervio cubital ante un estímulo) 0.07 mg/kg (rango de 0.06-0.09). El tiempo medio de recuperación espontánea de la respuesta de un estímulo de un 25 a 76% es de alrededor de 6 minutos, después de dosis iniciales de 0.20 a 0.25mg/kg de Mivacurio. El tiempo de recuperación espontánea en respuesta a un estímulo del 25 al 75% es de 5min con una media de 4 min, aún a dosis iniciales mayores como lo es de 0.20mg/kg, la recuperación es más rápida en niños que en adultos(29,30,31).

Comienzo de acción e Intubación: El Mivacurio tiene un comienzo de acción más lento que el suxametonio y comparable al del atracurio y el vecuronio(32,33,34). El tiempo medio del comienzo de acción para obtener 90% de supresión de la respuesta tetánica no fue significativamente diferente de las dos dosis y que las condiciones de intubación fueron de buenas a excelentes en la mayoría de los pacientes a los 2-2.5 min. después de recibir la administración rápida de 0.15 y 0.2 mg/kg de Mivacurio. No hubo beneficio significativo al aumentar la dosis de éste arriba de 1.5mg/kg, ni de esperar a 30 segundos adicionales antes de intentar la intubación(35).

Duración de Acción y Recuperación:

La duración es aproximadamente el doble que la del Suxametonio y la mitad de la del Atracurio, cubriendo así la brecha entre los relajantes musculares de duración intermedia y de duración ultracorta.

La duración de acción clínicamente eficaz de Mivacurio (el tiempo medio hasta 25% de recuperación) después de una dosis de 0.15mg/kg, durante la anestesia con óxido nitroso-opiaceo es de aproximadamente de 16 minutos.

El tiempo promedio hasta la recuperación espontánea de 95% de la respuesta tetánica de control es de 25-30 minutos, y el tiempo medio de recuperación de 25-75% de la respuesta tetánica es de 6 minutos. Por lo que la Velocidad de recuperación del bloqueo neuromuscular con Mivacurio es mucho más rápido que el obtenido con cualquier otro agente No despolarizante(35,36).

El Mivacurio no es acumulable cuando se administra durante periodos de 4.5hr(37,38).

Potenciación por Anestésicos Volátiles:

Los agentes anestésicos volátiles pueden reducir los requerimientos posológicos y prolongar la duración clínicamente eficaz de Mivacurio. Si se usa durante la anestesia con Isoflurano o Enflurano, la dosis eficaz puede ser reducida en tanto como 25% y la duración de acción puede ser prolongada en 35-40%. La anestesia con Halotano tiene poco o ningún efecto sobre la DE95(39).

ANTAGONISMO:

Con base en estudios(8,20,30,40), la reversión sistemática del bloqueo inducido por el mivacurio no está justificada. Una vez que se generan algunos signos de recuperación espontánea (TI de 5 a 10% de la cifra testigo), la proporción de TOF(tren de cuatro), por lo común volverá a un valor que excede de 0.70% en menos de 20min. La administración de Neostigmina en dosis de 0.05 a 0.06 mg/kg de peso acelera este proceso sólo 5-8

min. y por ello es cuestionable el beneficio riesgo/ventaja del antagonismo que se intenta(41,42,43).

Cook y cols.(44,45) demostraron que la Neostigmina en concentraciones clínicamente importantes inhibía de modo considerable el metabolismo del mivacurio in vitro, en tanto que no tenía tal acción del Edrofonio. Por esa razón, es posible que éste represente mejor opción que la Neostigmina para antagonizar(46,47,48).

Efectos Cardiovasculares: Goldhill y cols(30) señalaron una incidencia de 30% de decremento en la presión arterial media (PAM), que fue de un 20% o mayor con el mivacurio con dosis de 0.20 mg/kg, administrado en un lapso de 30 seg. a diferencia de ello. Savarese y cols. (20) advirtieron que la PAM promedio no cambió en un grupo similar de 9 pacientes en los que la inyección se aplicó en un plazo de 30 seg. Los investigadores también advirtieron que el decremento máximo en PAM después de administrar 0.25mg/kg fue sólo de 9% de las cifras testigo basales si el fármaco se administró en un plazo de 30 seg. El método óptimo de administrar el mivacurio para el momento del inicio y la liberación de histamina lleguen al mínimo, es un terreno en que se hacen múltiples investigaciones.

Los cambios hemodinámicos encontrados en la administración de mivacurio de 0.15mg/kg (2x E_{95}) a pacientes adultos con valoración ASA I-II, administrados en 5 a 15 seg, producen cambios mínimos en la PAM o en la frecuencia cardíaca (FC) (49,50). Según Naguib y cols.(11), en un estudio que valoró la liberación de histamina y efectos hemodinámicos producidos por el Rocuronio, Vecuronio, Mivacurio, Atracurio y Tubocurarina, el Mivacurio ocupó el 1er. lugar en producir un aumento importante en la concentración de Histamina sérica y mayores efectos hemodinámicos, el segundo lugar lo ocupó el Atracurio.

Acción en el paciente Geriátrico: El envejecimiento se acompaña de cambios fisiológicos y anatómicos en la unión neuromuscular, pero con la senectud no se altera la sensibilidad de los receptores de Ach a los miorrelajantes no despolarizantes.(51,52). Sin embargo, estos fármacos en el anciano muestran alteración en su farmacodinamia, teniendo una actividad mucha más duradera y disminución en su índice de desaparición del plasma(52,53). Estos cambios probablemente son consecuencia del proceso del envejecimiento, el cual disminuye la corriente sanguínea por Hígado y riñones.

Se ha estudiado en el anciano la farmacodinamia del mivacurio (53). En 9 adultos jóvenes (18-50 años) se comparó la dinámica de una dosis de 0.10mg/kg de mivacurio y también en 8 ancianos (65-80 años). El lapso que medió entre la inyección hasta la recuperación de 25% fue de 18.0 +/-1.7min. en el grupo de adultos jóvenes y de 19.9 +/-1.2 min. en el anciano. Los 2 grupos alcanzaron grados semejantes de bloqueo neuromuscular. Los datos anteriores indican que la farmacocinética del mivacurio es la misma en el anciano que en el adulto de menor edad(54,55).

Hepatopatías y Mivacurio: La insuficiencia hepática altera en grado importante el metabolismo del mivacurio, aunque no depende del hígado. La duración clínica y total de acción del mivacurio aumentan extraordinariamente en casos de hepatopatía grave, a niveles tres veces mayores de lo normal. La mayor duración clínica del bloqueo neuromuscular en pacientes con insuficiencia hepática puede explicarse en gran medida por la disminución de la actividad de colinesterasa plasmática(20). La merma posible de la actividad de dicha enzima y el bloqueo duradero y variable, sugieren que el mivacurio no constituye el agente ideal para personas con deficiencia grave en la función hepática. Por otra parte, la duración clínica del efecto de este miorrelajante y sus datos farmacocinéticos en personas con insuficiencia hepática, son típicos de los agentes de

duración intermedia, como lo es el Atracurio. En conclusión, el Mivacurio triplica su duración de acción en pacientes con insuficiencia hepática(56).

Insuficiencia Renal y Mivacurio: El comienzo de acción del mivacurio no muestra cambio alguno, pero si la duración clínica de la misma, que es más larga en sujetos con insuficiencia renal.

Los cambios fisiopatológicos propios; de la nefropatía alteran la actividad de la colinesterasa plasmática, y de hecho los individuos con enfermedad renal muestran disminución de la actividad, 30-55% de dicha enzima(57). Por lo tanto puede usarse el Mivacurio con inocuidad en pacientes con insuficiencia renal(58).

Efectos Adversos:

Están relacionados con la liberación de histamina, secundaria a la administración rápida de dosis mayores de 0.20mg/kg, resultando en un eritema facial transitorio y una leve disminución de la presión arterial, existen teorías de que se puede evitar con la inyección lenta de la dosis(10,11).

Otros efectos adversos poco frecuentes que se pudieran presentar es la taquicardia, disrritmias, flebitis, espasmo bronquial e hipoxemia.

ATRACURIO

Es un agente bloqueador neuromuscular, compuesto por un amonio bicuaternario, con una estructura gruesa, diferente a la de los otros relajantes neuromusculares (fig.2).

ESTRUCTURA QUIMICA DEL ATRACURIO Y METABOLISMO

El sitio de acción, al igual que los otros relajantes neuromusculares no despolarizantes, es interactuando en ambos receptores presinápticos y postsináptico nicotínicos.

Esta droga fue hecha específicamente para sufrir una degradación espontánea in vivo (eliminación de Hoffmann) a un pH y a una temperatura corporal normal(1,7,8) La sal iodada, besilato, provee solubilidad en agua, y la preparación comercial se encuentra en una solución acuosa ajustada a un pH de 3.25 a 3.65, con mínima eliminación de Hofmann in vitro. Por lo que en vista de su pH ácido in vitro, el atracurio no debe ser mezclado con drogas alcalinas como, barbitúricos o exponerlo a soluciones con un pH cercano a 7.4 como el que presenta el tubo usado para infusión de líquidos intravenosos. La exposición del Atracurio a un incremento de pH, previo a la inyección vascular, teóricamente produce un rompimiento prematuro del fármaco. La potencia del atracurio almacenado disminuye cerca de 5% cada 30 días(7).

El atracurio y el vecuronio surgieron al mismo tiempo, como relajantes neuromusculares no despolarizantes de acción intermedia. Estos fármacos son útiles alternativas para la Succinilcolina y los relajantes de larga duración, especialmente cuando la intubación de la traquea y/o la relajación del músculo esquelético son necesarias para cirugías de corta duración o ambulatorias. Comparado con los relajantes neuromusculares de larga duración, el Atracurio tiene las siguientes características: 1) Un periodo de latencia similar

para un bloqueo neuromuscular máximo. 2)corresponde a un tercio de la duración de acción de éstos (aunque se designan como de acción intermedia)
3)tiene un 30-50% más rápido rango de recuperación. 4)mínimo o ausente efecto acumulativo. 5)mínimo o ausentes efectos cardiovasculares. Debido a su lento periodo de latencia , el Atracurio no son aceptados como sustitutos de la succinilcolina, en la intubación de secuencia rápida (la que se realiza un periodo menor de 60 seg.)(7,8).

Metabolismo:

El atracurio sufre un metabolismo espontaneo a un pH y temperatura corporal normal por una reacción denominada eliminación de Hofmann. Una segunda y simultanea ruta metabólica ocurre es la Hidrólisis éster (ver fig 2).

Estas dos rutas de metabolismo son independientes de la función hepática y renal, así también de la actividad de la colinesterasa plasmática. Hay evidencias de que el aclaramiento sustancial del atracurio (hasta un 60%) ocurre por hígado y otras vías no renales. La duración de atracurio que induce bloqueo neuromuscular es intermedia y similar en pacientes normales, o con función renal deteriorada o ausente o con colinesterasa plasmática atípica(7,8,59). Eliminación de Hofmann: inicia inmediatamente después de la entrada del Atracurio a la circulación, en presencia de alcalosis leve (pH 7.4), la eliminación de Hofmann ocurre en el nitrógeno cuaternario del lado alfa de la cadena del atracurio, produciendo Laudanosina como primer metabolito. La velocidad de ésta vía es enlentecida por la acidosis (pH menor de 7.4) o reducida en temperaturas corporales por abajo de 37°C. La concentración plasmática pico de Laudanosina en humanos ocurre 2 minutos después de una rápida inyección de atracurio y cerca del 75% de ésta concentración permanece por 15 min. La Laudanosina cruza fácilmente la barrera hematoencefalica (alcanzando concentraciones pico en liquido cefalorraquideo en 3-

10min) y puede producir convulsiones en animales de Laboratorio. La laudanosina es excretada sin cambios por el riñón, y la vida media de eliminación en animales es de 113 min. La laudanosina proveniente del metabolismo del atracurio, probablemente no produce actividad convulsiva en pacientes anestesiados, debido a la parálisis del músculo esquelético producida por el atracurio, evitando así el movimiento, así también los anestésicos inhalados o inyectados como el tiopental tienden a suprimir la estimulación al Sistema Nervioso Central (SNC) producida por la laudanosina. En ausencia de depresión del SNC producida por anestésicos, como es el periodo postoperatorio o en la unidad de cuidados intensivos, es teóricamente posible la presencia de estimulación del SNC por concentraciones plasmática de laudanosina(7,8),

Nigrovic y cols.(59) reportan que la concentración promedio de laudanosina, después de la dosis de intubación (0.5-0.6mg/kg), fue entre 200 a 300 ng/ml., en 2 minutos posterior a la inyección intravenosa de atracurio y que declino transitoriamente, hasta el octavo o décimo minuto.

Ester Hidrólisis: ocurre por esterasas no específicas, que no están relacionadas a la colinesterasa plasmática. La actividad de ésta enzima es dependiente de la especie, ya que algunos animales poseen mayor actividad que la humana. Por esta razón, es probable que la eliminación de Hofmann, u otras reacciones, sean más importantes que la hidrólisis éster en el metabolismo del atracurio en los pacientes. Como en la eliminación de Hofmann, la Laudanosina es un metabolito de la Hidrólisis éster.

El bloqueo Neuromuscular prolongado no se presenta con la administración de atracurio en pacientes con colinesterasa atípica, debido a que la hidrólisis éster es por esterasas no específicas que no se relacionan con la colinesterasa plasmática. Esta misma vía a diferencia de la eliminación de hofmann, se ve acelerada por la reducción del pH sanguíneo por abajo de 7.4(7,8,59).

Periodo de Latencia y Duración de Acción:

El atracurio al igual que los relajantes no despolarizantes de larga duración, manifiestan un periodo de latencia y duración de acción dependiente de la dosis, con un rango de recuperación espontanea que es independiente de la dosis total administrada. El periodo de latencia es similar a los relajantes de larga duración, pero la duración de acción es cerca de la tercera parte de éstos mismos.

la DE95 0.15 - 0.30 mg/kg, Periodo de latencia del máximo twitch de depresión: 3 a 5 minutos, tiempo de recuperación del 25% del twitch: 15-25 minutos, la recuperación espontanea a 95% del twitch, después de la ED95 es de 44min, el volumen de distribución: 0.20L/kg, aclaramiento: 5.5 ml/kg/min., no tiene metabolitos activos(7,60).

La vida media de eliminación es de cerca de 22 minutos, refleja el rápido metabolismo; se estima una unión a proteínas (albúmina) del 82%.

Efectos acumulativos: La ausencia de éstos se explica por el rápido metabolismo del atracurio, el cual es independiente de redistribución, o mecanismos de aclaramiento renal o hepático. La pérdida de un efecto acumulativo, minimiza la probabilidad de bloqueo neuromuscular residual persistente, cuando un procedimiento quirúrgico es prolongado y requiere repetidas dosis de atracurio, se debe tener en cuenta que el efecto no acumulativo es dependiente de las dosis suplementarias administradas. La pérdida de un efecto acumulativo en forma significativa, permite la infusión continua de éste medicamento, con mínima probabilidad de un bloqueo neuromuscular prolongado inesperado(61,62,63).

Interacciones farmacológicas:

Potenciación por anestésicos volátiles: Los anestésicos volátiles incrementan el bloqueo neuromuscular producido por el atracurio, pero la potenciación es menor que la producida

por los relajantes de larga acción. El enflurano y el Isoflurano, incrementan un 20-30% el bloqueo neuromuscular, con relación al producido por el Halotano(7,8,63).

Los aminoglucosidos (antibióticos), prolongan el bloqueo neuromuscular.

La hipotermia prolonga la duración de acción del atracurio y disminuye el rango de infusión continua necesaria, para mantener un grado constante de bloqueo neuromuscular, esto se refleja por una disminución en el metabolismo del atracurio por la eliminación de Hofmann, y la hidrólisis éster. La eliminación de Hofmann, es acelerada por la alcalosis y enlentecida por la acidosis.

Efectos cardiovasculares y de Hipersensibilidad:

La presión sanguínea y frecuencia cardíaca, no se producen con la rápida administración de atracurio en dosis de hasta 2 veces la ED95, con antecedentes anestésicos de haber usado fentanyl, Halotano, enflurano, Isoflurano(7,8,49). Loan y cols., mencionan que existen cambios hemodinámicos causados por la liberación de histamina al torrente sanguíneo, ya que al igual que el mivacurio presentan una fórmula química capaz de actuar como hapteno y desencadenar la activación de los mastocitos(10,11,49). Estos cambios hemodinámicos se ocurren en forma transitoria 60 a 90 segundos, posterior a la administración de atracurio por un lapso de hasta 5 minutos. Las manifestaciones clínicas son flush facial y torácico, Bradicardia e hipotensión por administración rápida.

Acción en el paciente Geriátrico: La potencia del atracurio es similar en paciente pediátricos y adultos. Esta falta de influencia de la edad, en las dosis requeridas de atracurio, refleja la independencia de la eliminación de Hofmann y la hidrólisis éster de la edad, función renal y hepática, los cambios en el volumen de distribución que ocurren con la edad, no influyen el aclaramiento del atracurio del plasma(7,61,64).

B. SITUACION ACTUAL

El progreso de las técnicas quirúrgicas y el auge de la cirugía de corta estancia, fue uno de los factores que influyó para que la anestesiología creciera en busca de fármacos ideales que proporcionarían varios puntos como hipnosis y amnesia, analgesia, bloqueo de los reflejos y relajación muscular. Aún no existe un relajante "ideal" debido a que la respuesta a estos es impredecible en la población y más porque es modificado por alteraciones fisiológicas, interacción medicamentosa en el perioperatorio, enfermedades neuromusculares y patología de órganos implicados en la eliminación y/o biodegradación de los relajantes neuromusculares.

La Anestesia de corta duración o ambulatoria, es la que permite una intervención quirúrgica de tipo menor, simple y breve en tiempo, realizada en los pacientes externos o ambulatorios sin que sufran dolor, ni tengan complicaciones derivadas de los efectos de las drogas o métodos usados, no requiere una vigilancia estrecha en el postoperatorio, el cual deberá efectuarse en poco tiempo, con un máximo de 3 a 4 horas. Por lo que el relajante de elección a utilizar debe ser de acción corta, periodo de latencia rápido y mínimos efectos colaterales, como lo es el Mivacurio, disminuyendo así el costo Hospitalario y aumentando el beneficio al paciente.

C. JUSTIFICACION

La relajación neuromuscular es uno de los objetivos de la anestesia general, ya que nos permite obtener ventajas como la intubación endotraqueal atraumática, una ventilación controlada y proporcionar un mejor campo quirúrgico al cirujano, sin necesidad de profundizar mucho el plano anestésico, evitando así la presencia de efectos adversos, teniendo en cuenta que la relajación forma parte de la anestesia y no es un sustituto de ella.

Por lo que el anestesiólogo debe valorar el tipo de relajante, cuando usarlo, así como también reajustar las dosis subsecuentes.

En la actualidad solo se cuenta con un relajante neuromuscular con periodo de latencia y de duración corta que es el Cloruro de Suxametonio (succinilcolina), el cual tiene la desventaja de causar múltiples efectos adversos (fasciculaciones, arritmias, aumento de potasio sérico, presión intraocular, intragástrica, ente otras.

Se han desarrollado nuevos relajantes neuromusculares, con el objetivo de encontrar uno que nos permita disminuir los efectos adversos que su uso implica, nos proporcione una menor duración de acción como lo es el MIVACURIO, el cual es un relajante no despolarizante, con mínimos efectos colaterales y de corta duración debido a su bajo volumen de distribución y a su rápido metabolismo por la colinesterasa plasmática. Su duración de acción es aproximadamente el doble que la del Suxametonio y la mitad de la del Atracurio (un relajante de duración intermedia), cubriendo así la brecha entre los relajantes musculares duración intermedia y de duración ultracorta.

II. HIPOTESIS

El mivacurio es un relajante no despolarizante que proporciona más estabilidad hemodinámica y menos reacciones adversas en relación con el Atracurio, en procedimientos de corta duración, con una sola dosis.

III. OBJETIVO GENERAL

Determinar la estabilidad hemodinámica y seguridad clínica mediante la comparación de los cambios hemodinámicos (Frecuencia Cardíaca, Tensión arterial), así como las reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por la liberación de histamina plasmática posterior a la administración del Mivacurio o Atracurio.

II. HIPOTESIS

El mivacurio es un relajante no despolarizante que proporciona más estabilidad hemodinámica y menos reacciones adversas en relación con el Atracurio, en procedimientos de corta duración, con una sola dosis.

III. OBJETIVO GENERAL

Determinar la estabilidad hemodinámica y seguridad clínica mediante la comparación de los cambios hemodinámicos (Frecuencia Cardiaca, Tensión arterial), así como las reacciones de hipersensibilidad ocasionadas por la liberación de histamina plasmática posterior a la administración del Mivacurio o Atracurio.

IV. MATERIAL Y METODO.

El Universo de trabajo se estableció en el Hospital General de México en la unidad de Quirófanos Centrales (203), se tomaron en forma aleatoria a cincuenta pacientes para cirugía electiva de corta duración (plastía umbilical, resección de quiste de ovario, Ooforectomía tubárica bilateral, resección de fibroadenoma mamario, circuncisión, hemorroidectomía, fistulectomía, rinoplastía, amigdalectomía, extracción de cuerpo extraño), se formaron dos grupos, siendo el grupo I, de 25 pacientes y se proporcionó anestesia general con el Relajante Neuromuscular del tipo del Mivacurio.

El grupo II, fue de 25 pacientes y se les proporcionó anestesia general con el Relajante Neuromuscular del tipo del Atracurio. Con los siguientes criterios de inclusión:

a) Pacientes de sexo Masculino y femenino.

b) Edad entre 18 y 55 años.

c) Sometidos a cirugía de corta duración, electiva.

(plastía umbilical, resección de quiste de ovario, Ooforectomía bilateral total, morroidectomía, fistulectomía, circuncisión, resección de fibroadenoma mamario, rinoplastía, amigdalectomía, extracción de cuerpo extraño).

d) ASA I y II

e) Que acepten la Anestesia general.

Y con las siguientes variables.

a) Edad.

b) Sexo.

c) tipo de cirugía.

d) Duración de cirugía.

e) Signos vitales: Frecuencia cardíaca, Tensión arterial.

Estas variables se registrarán en los tiempos, 0 (al momento de la administración del relajante neuromuscular), 3,5, 10,15 minutos. (posterior a la administración del Relajante neuromuscular).

g)Manifestaciones clínicas de Hipersensibilidad: (cardiovasculares, respiratorias, dermatológicas, neurológicas y neuromusculares).

DEFINICION DE VARIABLES:

1)FRECUENCIA CARDIACA (FC):Esta determinada por la frecuencia de formación del impulso en el nódulo sinusal, ya que éste es responsable de iniciación del impulso eléctrico, que causa la contracción cardiaca. Valores basales:60 - 100 latidos/minuto. Se determina por medio del Electrocardiograma.

2.-TENSION ARTERIAL (TA).Es una forma de energía potencial o acumulada, que originalmente deriva de la contracción del corazón y se halla disponible para hacer que la sangre fluya en contra de la resistencia ofrecida por las arterias periféricas. Se registran tres valores sistólica, media, diastólica. La Tensión arterial. media, es el promedio de todas las presiones instantáneas en un intervalo de tiempo equivalente por lo menos a un ciclo cardiaco. Se mide en milímetros de Mercurio, se determina en forma no invasiva por el baumanómetro de Riva Rocci, forma auscultatoria, y la forma Invasiva, por medio de una línea arterial. La tensión arterial normal en adultos jóvenes :120-130/70-80mm de Hg. Presión art. Media: 70 – 80 mm Hg.

3.- Manifestaciones clínicas de hipersensibilidad: CARDIOVASCULARES:

a.-Flebitis: Enrojecimiento a lo largo del trayecto de una vena.

b.-Hipotensión:Es una disminución en la presión arterial, incapaz de mantener un nivel suficiente para permitir la perfusión adecuada de la extensa red capilar en el lecho vascular. Puede ser disminución de las resistencias periféricas, falla de bomba o falta de volumen. Valores: Menor de 95/60.

c.-Taquicardia:Ritmo cardiaco rápido mayor 100 latidos/minuto.

d.-Bradycardia :ritmo cardiaco lento, menor de 60 latidos/minuto

e.-Arritmias:Es la alteración en la frecuencia o ritmicidad de las células normalmente automáticas, que interrumpen o usurpan el ritmo normal del nódulo sinusal sobre el ritmo cardiaco. Los latidos ectópicos pueden originarse en: aurícula, unión auriculoventricular, Haz de his o células de purkinje distales.

f.-Asistolia: Se presenta cuando la formación del impulso en el nodo sinusal es interferida o se impide la transmisión.

RESPIRATORIAS

a.-Edema de laringe y glotis, es producido por fuga de liquido intravascular de los vasos subcutáneos y va a comprometer la función respiratoria en forma obstructiva.

b.-Espasmo bronquial; Cierre brusco de la luz bronquial y alveolar por contracción severa del músculo liso bronquial, impidiendo el intercambio de CO₂ y O₂.

c.-Hipoxemia: Disminución en la PaO₂ (menor 60mm Hg.)

DERMATOLOGICAS:

a.-Eritema y reacción en sitio de inyección: Enrojecimiento por edema circunscrito alrededor de los vasos cutáneos por los mediadores liberados.

b.-Urticaria: Erupción de presentación súbita en determinadas áreas de la piel, consistente en ronchas o habones pruriginosos. Pueden durar horas y remitir en forma espontanea.

c.-Angioedema; Es la urticaria gigante.

NEUROLOGICAS: mareos, NEUROMUSCULARES: contracciones musculares.

METODO

Los investigadores se presentarán con el paciente, se realizó la valoración preanestésica y se le informó el objetivo del estudio; y firmaron la carta de consentimiento, se le explicó detalladamente el procedimiento y las dudas que resultaran del estudio. En forma aleatoria se formaron 2 grupos, el Grupo I y grupo II; cumpliendo los criterios de inclusión, se pasaron a sala de quirófano en donde los investigadores canalizaron una vena periférica de miembros torácicos (vena antecubital), con un punzocat No. 17. La monitorización no invasiva se realizó con un monitor Hewlett Packard modelo 1275A - 1276A (que pertenece al servicio de Anestesiología) con una sensibilidad del 95%, para los siguientes parámetros: Medición de la presión arterial sistólica, diastólica y media (que puede ser un método no invasivo e invasivo en ésta última se requiere de una línea arterial y no se utilizarán en éste proyecto); Trazo electrocardiografico continuo en la derivación que el usuario desee, tiene 3 modos de medición (manual, automático y rápido) la modalidad automática de medición su tiempo de repetición es desde 2,3,4,5,10,15,120,30,40,50,60 minutos; se puede adaptar a una impresora para su registro, cuenta con un sistema de memoria el cual continúa a pesar de desconectar el monitor o de no contar con corriente eléctrica. La monitorización invasiva, en los casos que se requieran será: sonda foley, sonda nasogástrica, cateterización central. Se colocó el mango del baumanómetro en el brazo derecho o izquierdo, abarcando los dos tercios, se colocaron los electrodos del cardioscopio en los sitios indicados para el brazo derecho e izquierdo y pierna izquierda, se realizó registro continuo en la derivación D II, se hizo registro de todos los parámetros al tiempo 0 min.(signos vitales basales al momento de administrar el relajante) y a los 1', 3', 5', 10', 15' minutos.

Una vez ya monitorizado el paciente, se administró la narcosis basal (que consistió en administrar fármacos para disminuir el metabolismo), en caso de requerir apoyo colinérgico (por bradicardia sinusal) se administró atropina a dosis de 5-10 mcg/kg de peso, se usó Narcótico del tipo del Fentanyl a dosis de 3mcg/kg de peso, esto fue 5 minutos antes de la inducción; el inductor que se utilizó fue el Etomidato a dosis de 300mcg/kg/peso. El relajante neuromuscular para el Grupo I: fue el Mivacurio a dosis de 200mcg/kg/peso y para el grupo II: Atracurio a dosis de 500mcg/kg/peso, sólo se administró una sola dosis del relajante , que es la dosis inicial, la velocidad de administración para ambos fármacos fue de 15 segundos y se administró hasta los 5 min. posterior a la administración del narcótico e inductor, y se inició el mantenimiento anestésico para ambos grupos con Isoflurano a concentraciones variables y posterior a las mediciones Fentanyl en bolos de 3-5 mcg/kg/peso, según lo requiriera cada caso; en caso de ameritar la reversión (emersión por crisis)del relajante se usó Prostigmine a dosis respuesta y Atropina a 5mcg/kg/peso y para revertir el Narcótico se usó Naloxona a dosis de 1 mcg/kg/peso, posterior a esto se realizó el protocolo de extubación. Los datos obtenidos en los tiempos ya referidos 0',1',3',5',10', 15'. se recolectaron en la hoja de registros por los investigadores.

La toma de muestras sanguíneas para la determinación de histamina, se tomaron solo en los tiempos siguientes: 0 min(cifra basal) I y 3 min.(posterior a la administración del relajante) y se enviaron en forma inmediata al laboratorio de Farmacología, para su centrifugación, congelamiento y procesamiento. Al final de la hoja de recolección de datos hay un rubro de observaciones en donde se anotaron; el uso de algún otro fármaco no incluido en el protocolo, así como el tipo de emersión (lisis, crisis); si hubo alguna complicación quirúrgica o anestésica. En la hoja dos del registro: se especificaron los efectos adversos al fármaco (mivacurio o atracurio), como son las alteraciones de

hipersensibilidad, ocasionados por la liberación de histamina, se anotaron de que tipo son y el tratamiento que se instaló y si por esto ameritó traslado a otra unidad (terapia intermedia o intensiva).

Al final se realizó el análisis estadístico y conclusiones, bajo las Medidas de Tendencia Central y de dispersión, T de student y X^2 .

V.- RESULTADOS.

No hubo diferencias entre ambos grupos, en edad, altura y peso (tabla 1) y predominaron los pacientes del sexo femenino en ambos grupos, la nacionalidad de todos los pacientes fue mexicana.

El tipo de cirugía al que fueron sometidos fue de corta duración como: plastia inguinal, ooforectomía electiva, rinoplastia y colecistectomía abierta, con un promedio de duración quirúrgica de 30- 50 min. Ver TABLA 1.

Los siguientes parámetros se muestran en la TABLA 2. En el grupo de Mivacurio la frecuencia cardiaca basal (FC B) fue de 78 ± 15 LPM. (Latidos por minuto), con una disminución significativa ($p \leq 0.05$) al primer 1' en el 60% de los pacientes, con 70 ± 12.4 , manteniéndose hasta los 3' con un valor de 69 ± 19 , y recuperándose hasta mantener valores cercanos al basal a los 5', 10', 15', de 77 ± 15 , 70 ± 14 , 72 ± 14 , respectivamente. 28% de los pacientes presentaron incremento en la FC., de los cuales solo dos pacientes (8%) tuvieron un incremento de la FC hasta en un 40%.

En el grupo de Atracurio, la FC B fue de 74 ± 11 , disminuyendo al 1' a 68 ± 12 , y presentando una disminución significativa ($p \leq 0.05$) en el 76% de los pacientes a los 3' con un valor de 66 ± 13 , posteriormente se recupero y se mantuvo con mínimas variaciones en los tiempos de 5', 10', 15', de 74 ± 15 , 78 ± 21 y 72 ± 17 respectivamente. Solo 2 pacientes (14%) presentaron un incremento en la FC de hasta el 40%.

Se realizó el análisis de correlación con los resultados de Histamina y frecuencia cardiaca en ambos grupos.

En el grupo de Mivacurio, encontramos una disminución significativa ($p \leq 0.05$) al 1' y 3', que se correlaciona con un incremento significativo al primer minuto ($p \leq 0.05$) en la concentración de histamina obteniendo un coeficiente de correlación con un valor de $r = -0.129$. (Ver GRAFICA 1.)

En el grupo de Atracurio, encontramos una disminución significativa en la FC hasta el 3 minuto ($p \leq 0.05$), que se correlaciona con un incremento en la concentración de histamina el cual no fue

significativo ($p \geq 0.05$), obteniendo un coeficiente de correlación con un valor de $r = -0.136$. (Ver GRAFICA 2.)

La Presión sistólica basal (PS B) en el grupo de Mivacurio fue de 121 ± 13 , presentando una disminución significativa al 1' ($p \leq 0.05$) con un valor de 100 ± 15 y manteniéndose a los 3' , 105 ± 20 ($p \leq 0.05$), a los 5' se incrementa a valores basales 117 ± 19 y disminuye en forma significativa nuevamente en el tiempo 10' y 15', 105 ± 15 , y 110 ± 14 respectivamente.

En el grupo de Atracurio la PS B fue de 119 ± 19 , disminuyendo en forma significativa a los 1' y 3' con valores de 104 ± 19 y 100 ± 19 con una ($p \leq 0.05$), con una recuperación de la PS a los 5' a 117 ± 19 y manteniéndose sin cambios a los 10' y 15' con valores de 113 ± 23.7 , 105.5 ± 20 respectivamente.

La presión arterial media basal (PAM B) del grupo de Mivacurio fue de 86 ± 10 , presentando una disminución significativa 70 ± 10 ($p \leq 0.05$) y se mantiene a los 3' a 73.8 ± 13 ($p \leq 0.05$) y se recupera manteniéndose en valores similares la PAM a los 5', 10' y 15' 84 ± 14 , 75.7 ± 12.8 , 79.5 ± 12 respectivamente.

En el grupo de Atracurio la PAM B es de 83 ± 14 disminuyendo al primer minuto 75.5 ± 16.7 y alcanzando una disminución significativa a los 3' con un valor de 71 ± 12 ($p \leq 0.05$), recuperándose la PAM a los 5', 10' y 15', son 86 ± 18.9 , 79 ± 18 , 75.5 ± 14 , respectivamente.

La presión diastólica basal (PD B) en el grupo de Mivacurio fue de 68.5 ± 10.4 , presentando una disminución significativa que se mantiene en los primeros 3 minutos, con valores a los 1', 3' de 55.6 ± 12.3 , 58.4 ± 12.6 , ($p \leq 0.05$) respectivamente. Recuperándose y manteniéndose en valores basales a los 5', 10' y 15'; 68 ± 14.5 , 61.2 ± 14.2 , 64.4 ± 14 respectivamente.

En el grupo de atracurio la PD B, fue de 65.4 ± 14.7 , presentando al primer minuto una disminución que se hace significativa al 3' ($p \leq 0.05$), con valores de 61.2 ± 16.5 , $56.5 \pm$

12.6. respectivamente, recuperándose a valores cercanos al basal a partir del 5', y manteniéndose semejante a los 10', 15', 69 ± 16.5 , 62.7 ± 18 , 60.5 ± 15 , respectivamente.

Se realizó un análisis de correlación con los resultados obtenidos de Histamina y Presión arterial media, en ambos grupos.

En el grupo de Mivacurio encontramos que el descenso en la PAM fue estadísticamente significativo al 1' y 3' ($p \leq 0.05$) y que se correlaciona con un incremento significativo en la concentración de histamina ($p \leq 0.05$), obteniendo un coeficiente de correlación no significativo. $r = -0.359$. (Ver GRAFICA 3.)

En el grupo de Atracurio se encuentra un descenso de la PAM al primer minuto en forma significativa ($p \geq 0.05$), disminuyendo en forma significativa a los 3' ($p \leq 0.05$ y se correlaciona con aumento no significativo ($p \geq 0.05$) en la concentración de Histamina, obteniendo un coeficiente de correlación no significativo $r = -0.622$. (Ver GRAFICA 4.)

La concentración plasmática de histamina (tabla 2) en el grupo de Mivacurio, incremento significativamente ($p \leq 0.05$) de 3.6 ± 4.5 a 7.7 ± 7.7 . al primer minuto, y disminuyo al minuto 3 a valores cercanos al basal 2.5 ± 2.6 .

En el grupo de Atracurio, hubo un incremento el cual no fue significativo al primer minuto de 2.5 ± 2.1 a 4.2 ± 4 ($p \geq 0.05$), recuperándose a valores basales al minuto 3 con valor de 2.7 ± 2.9 .

El análisis comparativo entre ambos grupos con las variables de concentración de histamina y hemodinámicas, nos muestra que no se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones basales de histamina en los dos grupos ($p \geq 0.05$), así mismo no hubo diferencias a los minutos 1 y 3. Tampoco se encontraron diferencias significativas ($p \geq 0.05$) entre ambos grupos en los siguientes parámetros CONCENTRACION DE HISTAMINA PLASMATICA, FC, PS, PD, Y PAM. Ver GRAFICAS 5,6,7,8 y 9)

Las reacciones cutáneas se presentaron en el grupo de Mivacurio en un 52% y en el grupo de atracurio en un 29%. caracterizadas por rash principalmente en cara anterior de tórax, cuello y brazos. Solo 2 pacientes del grupo de Mivacurio (8%) presentaron lesiones del tipo de eritema y papulas generalizadas.

VI.- DISCUSION.

Este estudio se realizo en grupos en los cuales la edad, altura y peso fueron semejantes, predominado los pacientes del sexo femenino. El tipo de cirugía y duración fueron iguales, lo que hizo a los 2 grupos que fueran comparativos.

Nosotros empleamos las dosis mas frecuentes de relajantes neuromusculares que se usan en nuestra institución, que son la 2 x E 95 (DE95 dosis requerida para producir 95% de supresión de la respuesta tetánica del músculo adductor pollicis a la estimulación del nervio cubital) tanto para el Mivacurio como para el Atracurio. A estas dosis y a una velocidad de infusión de 10 a 15 seg.; los efectos cardiovasculares fueron evidentes según los resultados obtenidos en nuestro estudio.

La frecuencia cardiaca en el grupo de Mivacurio, presenta una disminución significativa en los primeros 3 minutos, en el 60% de los pacientes, en un rango de 6 – 34% recuperándose a valores basales a los 5 minutos. En el grupo de Atracurio, observamos la misma tendencia, sin embargo la disminución no es significativa al minuto 1 sino hasta el minuto 3, en el 76% de los pacientes., en un rango de 11 a 34%. La correlación de la frecuencia cardiaca de cada uno de estos fármacos con la concentración plasmática de histamina fue inversa, sin embargo no alcanzo valores significativos.

El principal efecto observado en nuestro estudio fue la disminución significativa de la PAM en los primeros 3 minutos en el grupo de Mivacurio y en el grupo de atracurio hasta el tercer minuto, presentado ambos una recuperación a valores basales al minuto 5. El rango de descenso en la presión arterial para Mivacurio fue de 7 – 40% y para el atracurio 9 – 28%. Sin embargo al correlacionarse con la concentración plasmática de histamina, el grupo de mivacurio presento una relación inversa pero no significativa y en el grupo de atracurio, se observa una correlación inversa ligeramente significativa.

Los cambios en los parámetros hemodinamicos observados en nuestro estudio en la presión arterial media, concentración de histamina plasmática son semejantes a los de

otros investigadores (11,64 –68). Previos estudios han encontrado que cuando se administra mivacurio a 0.2mg/kg o atracurio 0.6 mg/kg en un tiempo de 10 –15 seg., en aproximadamente 30% y 78% de los pacientes, respectivamente, ocurre un incremento en la concentración de histamina plasmática y son asociados con una disminución en la presión arterial e incremento en la frecuencia cardiaca; Savarese reporta una disminución en la presión arterial de 18 % y un incremento en la frecuencia cardiaca de 7 % o menos, con cambios no significativos en los niveles de histamina plasmática a esta misma dosis, pero incrementándose significativamente a partir de 0.3mg/kg., encontrando una correlación significativa entre disminución de la presión arterial e incremento de la histamina plasmática y presencia de eritema facial a una dosis promedio de 0.243mg/kg con el mivacurio (64). Otros autores reportan un descenso en la presión arterial de 13 hasta un 25%, acompañados de cambios no significativos en la frecuencia cardiaca y hasta de un descenso en la misma , los cuales no se correlacionaron en forma significativa con incremento en la histamina plasmática y/o cambios dermatológicos sugestivos de liberación de histamina (49,52,66,68,69).

En este estudio el incremento mas alto de histamina plasmática obtenido en el primer minuto fue de 213% para el grupo de Mivacurio y 200% para el grupo de Atracurio a partir de los valores basales, los cuales en nuestra población mexicana fueron muy altos

Similares resultados han sido reportados por otros autores como Naguib, quien encontro un incremento de 370% y 234% al 1 min. Posterior a la administracion de mivacurio y atracurio respectivamente en un lapso de 5 seg. (11). Savarese y colegas tambien observaron un incremento pico en la concentración de histamina plasmática de 194.4% a los 2 minutos después de la administración de mivacurio a una dosis de 0.2mg/kg a la misma velocidad de administración que nosotros.(64) Basta y colegas, reportan un incremento en la concentración plasmática de histamina de hasta un 200% o

más, los cuales se asociaron con cambios hemodinámicos y estadísticos significativos en la frecuencia cardíaca y presión arterial. (65) .

Estos estudios observaron al igual que nosotros que a los 3 min. de la administración de ambos relajantes, la concentración de histamina plasmática ya se encontraba cercana a valores basales y que a los 5 min. ya estaba igual o por debajo de los basales.

Sin embargo en nuestro estudio a pesar de que existió un incremento significativo en la histamina plasmática para el mivacurio pero no así para el atracurio, no se encontró correlación significativa entre la histamina plasmática y las variables hemodinámicas; las reacciones cutáneas se manifestaron solo en un 52% en los pacientes que se administró Mivacurio y tan solo en un 29% de los pacientes a los que se administró atracurio, por lo que no encontramos correlación significativa entre las manifestaciones cutáneas con los cambios cardiovasculares y tampoco con la concentración plasmática de histamina, ya que los pacientes que presentaron concentraciones más altas de histamina plasmática no correlacionan con los que tuvieron mayor reacción cutánea.

Consideramos que los valores basales de histamina en nuestra población son altos con relación a los establecidos como normales por la bibliografía estadounidense, quienes refieren que la concentración normal de histamina plasmática es $< 1 \text{ ng / ml}$.(70), esto podría suponerse a que patologías como rinitis alérgica, asma y parasitosis (Ej *ascaris Lumbricoides*) las cuales se presentan en una alta proporción en nuestra población mexicana y se asocian a activación de la respuesta alérgica, podrían condicionar a tener niveles más altos de histamina y/o una mayor capacidad de liberar histamina ante un estímulo químico como es el de la administración de un relajante neuromuscular del tipo benzilisoquinoleinas, como lo demostraron Guldager H, y cols. Quienes comprobaron que los pacientes asmáticos presentaban una mayor liberación de histamina que los pacientes sanos, al exponerse a la administración de relajantes neuromusculares.(71)

Al igual que este estudio investigaciones más recientes de estudios comparativos entre mivacurio y atracurio concluyen la mayor capacidad del mivacurio en relación con el

atractorio para producir cambios hemodinámicos significativos y liberación de histamina, y comprobando la falta de correlación significativa entre ambas variables y las manifestaciones cutáneas.(11,49,52,68,72)

Se han propuesto varias teorías para explicar esta falta de correlación. (52,) Nosotros lo explicaremos de la siguiente manera; se ha informado por mucho tiempo que el uso de narcóticos y agentes bloqueadores neuromusculares pueden causar liberación de histamina con cambios hemodinámicos significativos en el humano (4,49), esto está basado en que se ha demostrado la liberación de histamina en tejidos aislados en estudios en animales y por la observación clínica de que con la administración de drogas intravenosas puede mimetizarse los efectos producidos por la infusión de histamina exógena(73). Por lo que se ha definido como manifestaciones clínicas más frecuentemente observadas de la liberación de histamina posterior a la administración de agentes anestésicos a lo siguiente, 1) un efecto inotrópico y cronotrópico positivo por medio de los receptores H₂, existen evidencias de que este efecto cronotrópico puede ser producido en parte por la liberación de catecolaminas. 2). Disminución en las resistencias periféricas en arteriolas, capilares y venulas, el bloqueo ganglionico secundario a la administración de algunos relajantes musculares (tubocurarina) explicaba la respuesta dilatadora arterial y venosa periférica, sin embargo la estimulación de los receptores vasculares H₁ y H₂ y la respuesta refleja – mediada por el seno coronario como respuesta a la histamina (efecto local y central) pueden llevar a un significativo grado de hipotensión por vasodilatación periférica.3) Broncoespasmo, 4) Reacciones cutáneas en piel , 5) Liberación de otras sustancias causadas por la degranulación de la célula mastocitos, como la tripsina o prostaglandinas que también juegan un importante rol en la producción de estos signos.(11,73)

Sin embargo consideramos a diferencia de otros autores que sugieren que los cambios secundarios a liberación de histamina siguen un orden de aparición que esta directamente relacionado con el incremento en la concentración de histamina plasmática(73), que la aparición de estos cambios se relaciona estrechamente con la heterogeneidad en la respuesta de las células mastoides en los diferentes tejidos, ya que observamos que un paciente pueden tener manifestaciones cutáneas sin cambios hemodinámicos significativos, ni incremento en la histamina plasmática; esto se ve apoyado por previos estudios en los que se usaron células mastoides humanas de piel, basófilos sanguíneos y tejido pulmonar, en el que se demostró diferencias importantes en la susceptibilidad de estas células para liberar histamina en respuesta al atracurio y otros fármacos anestésicos, y la insensibilidad de los basófilos sanguíneos periféricos a la administración de estos anestésicos.(72,74) Esto podría explicar de alguna manera el porque los niveles de histamina plasmática son un pobre reflejo del efecto de las drogas en las células mastoides de la piel.

Consideramos que a pesar de los cuidados tenidos para la obtención de la toma de muestras y de signos hemodinámicos en un momento en el que no existiese ningún tipo de estímulo quirúrgico, anestésico o efecto de alguna droga previamente usada (debido a que el relajante neuromuscular se administró hasta los 5 min posterior al fentanyl y etomidato), creemos que es posible que la técnica anestésica usada en este estudio (isoflurano, fentanyl, etomidato), pudiera haber enmascarado la taquicardia que normalmente ha sido asociada al incremento de histamina plasmática, haciendo más difícil reconocer uno de los signos clínicos de este fenómeno.

Esta comprobado que los efectos hemodinámicos ejercidos por la administración de relajantes neuromusculares es por la liberación de histamina, bloqueo ganglionar, vagolítico y simpaticomimético, y van a presentarse en un lapso de 10 minutos a partir de la administración del relajante neuromuscular; por lo tanto consideramos que no era importante hacer referencia de los parámetros que obtuvimos posterior a ese tiempo.

VII.- CONCLUSIONES

Nuestro estudio es el primero de éste tipo que se realiza en México, en el que se determina concentración de histamina plasmática mediante un método altamente sensible y se realiza una correlación con los cambios hemodinámicos y manifestaciones cutáneas.

Por lo tanto podemos concluir con relación a los resultados obtenidos que el uso de relajantes neuromusculares como el Atracurio o Mivacurio a las dosis $2 - 2.5 \times DE95$, a una velocidad de infusión de 10 - 15 seg., en pacientes con estado físico ASA I - II que se someten a cirugía de corta duración, se asocian a cambios hemodinámicos significativos de los cuales el más importante es la hipotensión arterial y la bradicardia, los cuales son rápidamente compensados por mecanismos fisiológicos y en pocas ocasiones requieren el uso de agentes como la efedrina o atropina, para corregir tal manifestación. Sin embargo estos cambios podrían ser más significativos en pacientes con enfermedad cardiovascular o cerebrovascular significativa.

Nuestros resultados ofrecen un mayor potencial liberador de histamina para el Mivacurio que el Atracurio, con cambios hemodinámicos significativos en la misma magnitud para ambos fármacos, teniendo en cuenta que la capacidad de inducir liberación de histamina y cambios hemodinámicos va estar directamente relacionada con la velocidad de inducción del medicamento y concentración del fármaco.

Sin embargo no encontramos una correlación significativa en las manifestaciones cutáneas y la concentración de histamina plasmática.

ANEXOS

I.-

Tabla I.

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS.

GRUPO	SEXO M/F	EDAD	ALTURA	PESO
ATRACURIO	4/16	37 (18 - 49)	1.55 (1.40- 1.65)	68 (45 - 75)
MIVACURIO	4/21	38.8 (16 - 60)	1.57 (1.50 - 1.67)	66 (50 - 72)

TABLA 2. PARAMETROS HEMODINAMICOS Y CONCENTRACIÓN DE HISTAMINA EN AMBOS GRUPOS.

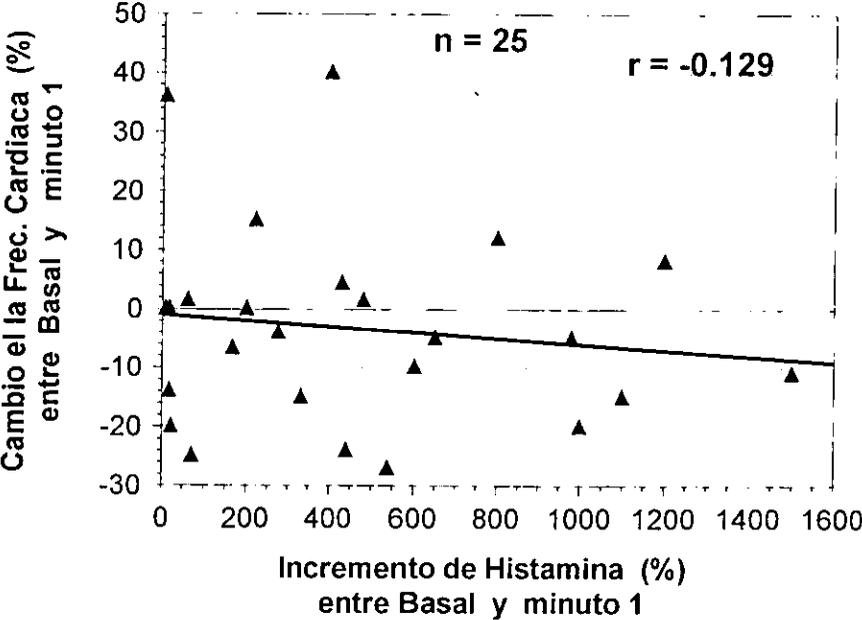
Tiempo después de la administración del relajante neuromuscular. (min.)

	0'	1'	3'	5'	10'	15'
MIVACURIO						
n = 20						
F.C.	78 ± 15	70.4 ± 12.5	69 ± 19	76.5 ± 15	70 ± 13.9	72 ± 14
P.S.	121 ± 13	99.9 ± 14.5	104.8 ± 20	116.6 ± 19	104.8 ± 14.7	110 ± 14
P.D.	68.5 ± 10.4	55.6 ± 12	58.4 ± 12.5	68 ± 14.5	61 ± 14	64.4 ± 14
PAM.	86 ± 10	70.4 ± 10	74 ± 13	84 ± 14	75 ± 12	80 ± 12
HISTAMINA	3.6 ± 4.5	7.7 ± 7	2.5 ± 2.6			
ATRACURIO						
n = 25						
F.C.	73.5 ± 11.4	68.4 ± 11.8	65.7 ± 12.9	73.9 ± 15	78 ± 21	72 ± 17
P.S.	119 ± 18	104 ± 19.4	100 ± 18.8	120.6 ± 29	113 ± 23.7	106 ± 20
P.D.	65.4 ± 14.7	61 ± 16.5	56.5 ± 12.6	69 ± 16.5	63 ± 18	60.5 ± 15
PAM	83 ± 14	76 ± 17	71 ± 12	86 ± 19	79 ± 18	76 ± 14
HISTAMINA	2.5 ± 2*	4.2 ± 4*	2.5 ± 2.9*			

* p > 0.05 contra mivacurio

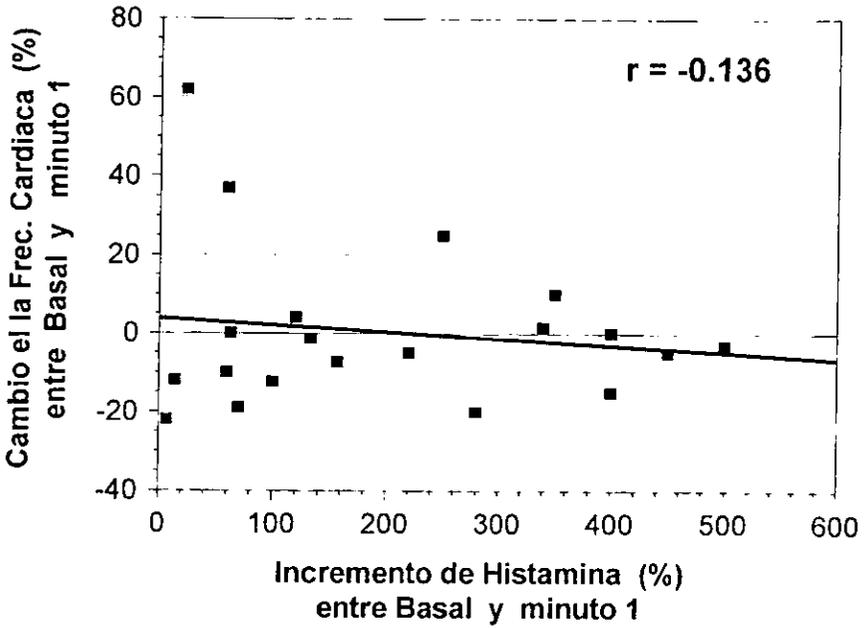
Gráfica No. 1

ANALISIS DE CORRELACION ENTRE
FRECUENCIA CARDIACA Y LIBERACION DE HISTAMINA
CON MIVACURIO



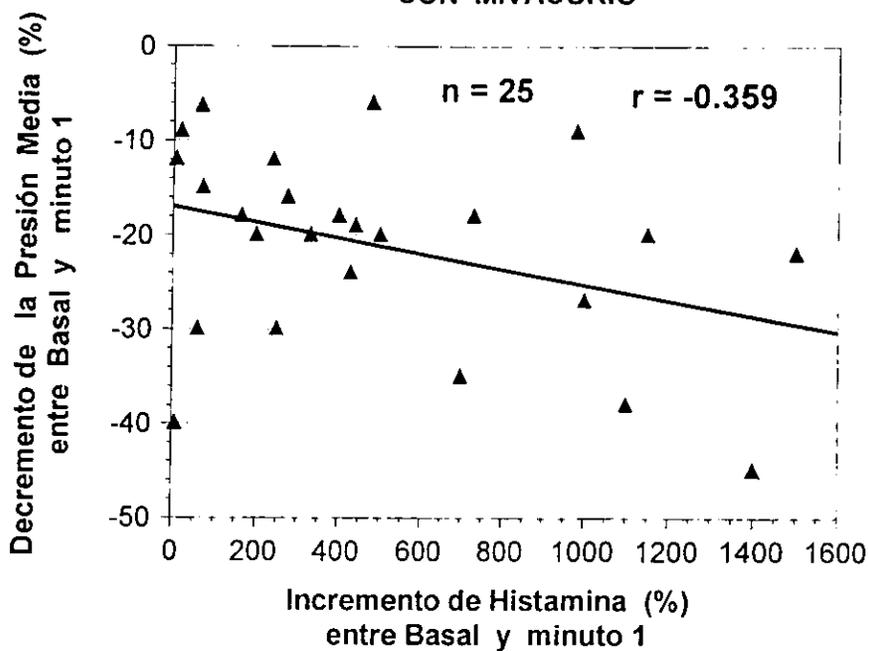
Gráfica No. 2

ANALISIS DE CORRELACION ENTRE
FRECUENCIA CARDIACA Y LIBERACION DE HISTAMINA
CON ATRACURIO



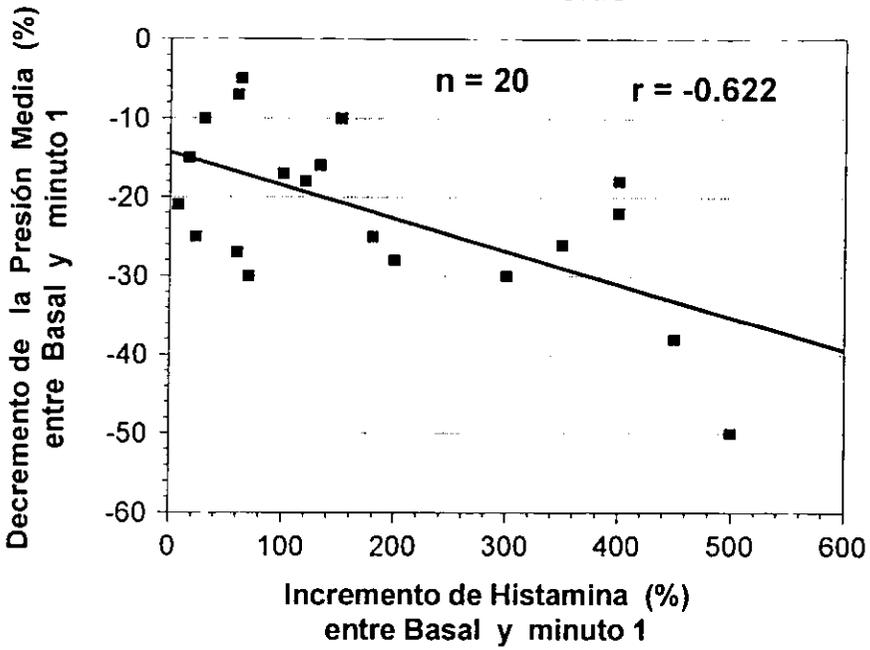
Gráfica No. 3

ANALISIS DE CORRELACION ENTRE
P A M Y LIBERACION DE HISTAMINA
CON MIVACURIO



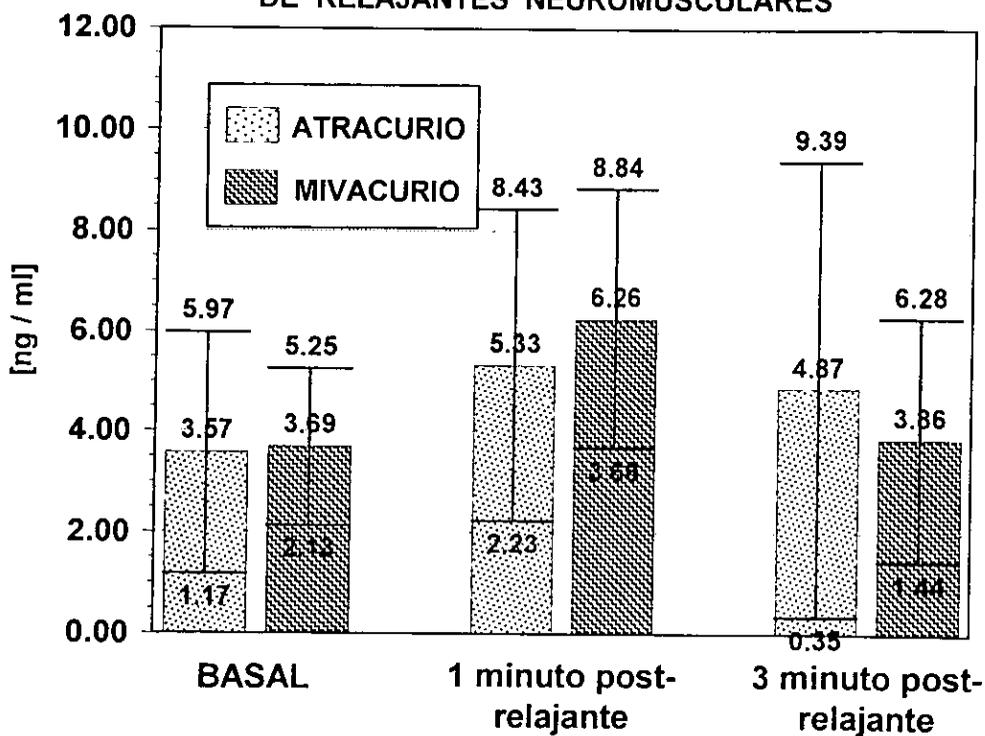
Gráfica No. 4

ANALISIS DE CORRELACION ENTRE
P A M Y LIBERACION DE HISTAMINA
CON ATRACURIO



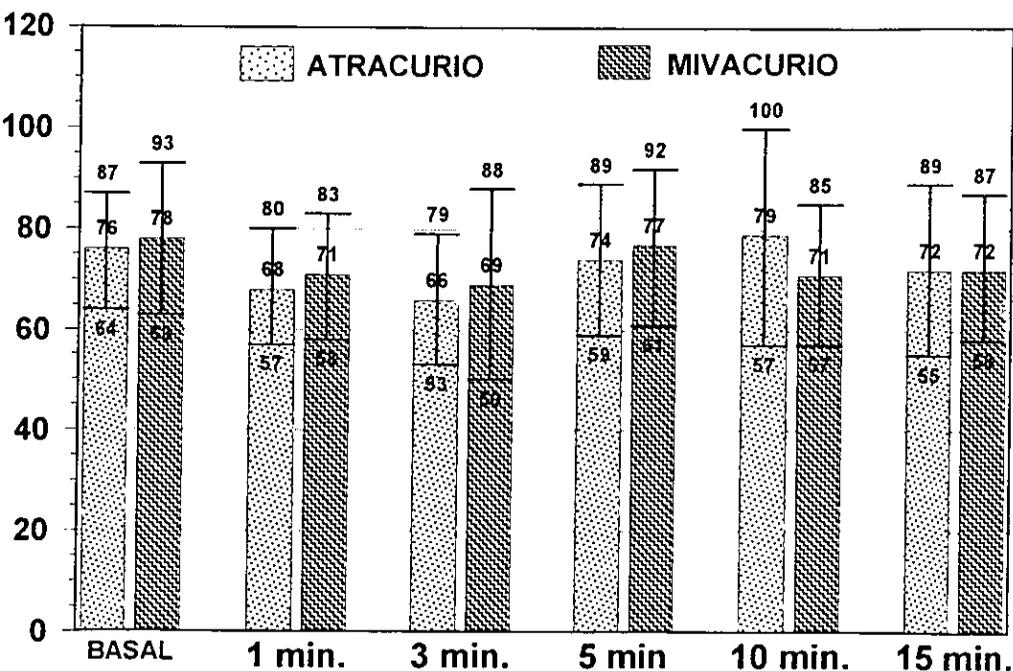
Gráfica No. 5

LIBERACION DE HISTAMINA
POSTERIOR A LA ADMINISTRACION
DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES



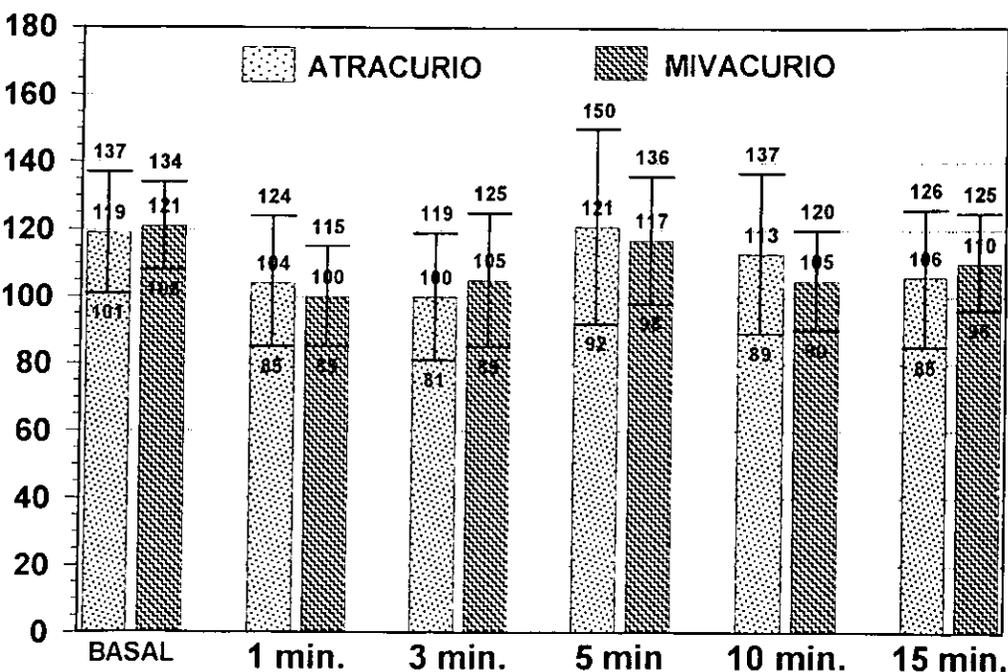
Gráfica No. 6

CAMBIOS EN LA FRECUENCIA CARDIACA POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES



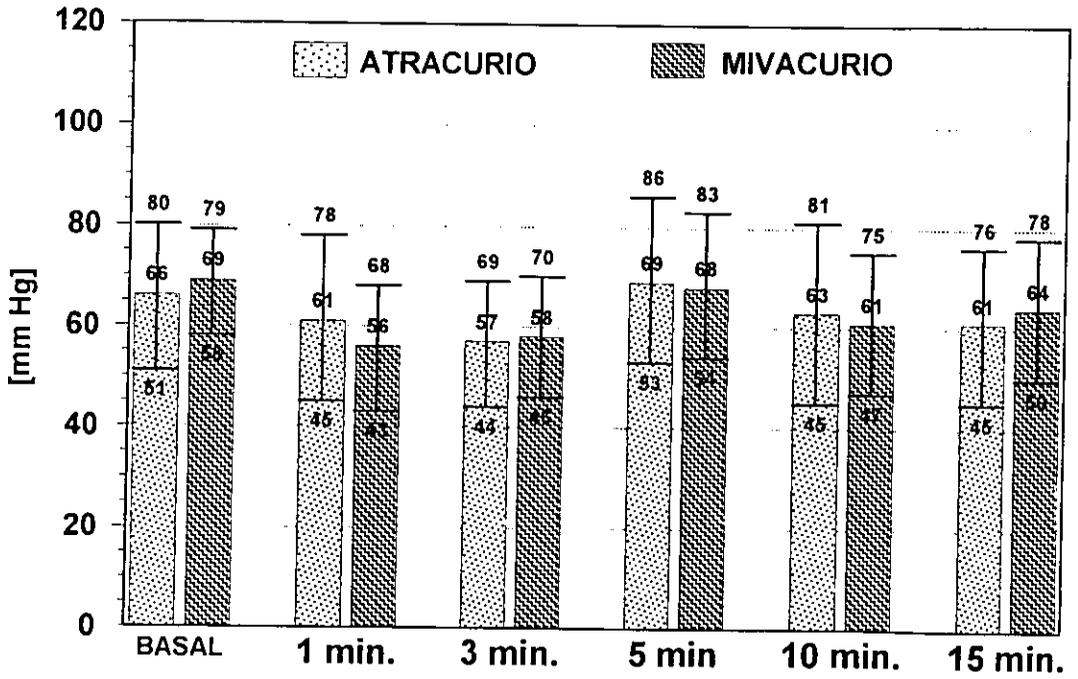
Gráfica No. 7

CAMBIOS EN LA PRESION SISTOLICA POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES



Gráfica No. 8

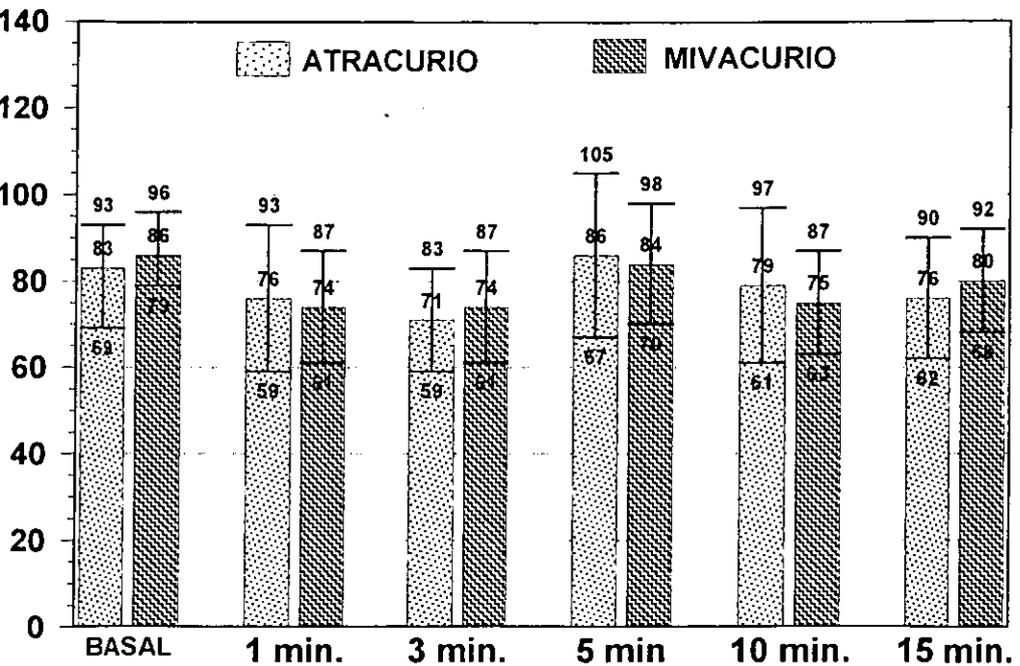
CAMBIOS EN LA PRESION DIASTOLICA POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES



ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

Gráfica No. 9

CAMBIOS EN LA P A M POSTERIOR A LA ADMINISTRACION DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

CARTA DE CONSENTIMIENTO

A QUIEN CORRESPONDA:

Por medio de la presente autorizo al personal médico de quirófanos centrales del Hospital General de México S.S., para que se me practiquen los procedimientos necesarios y administren medicamentos para el estudio de investigación clínica.

ALTERACIONES HEMODINAMICAS Y DE HIPERSENSIBILIDAD OCASIONADAS POR EL MIVACURIO EN COMPARACION CON EL ATRACURIO EN PACIENTES ADULTOS, EN CIRUGIA DE CORTA DURACION.

Declaro con anterioridad que se me han explicado detalladamente los procedimientos, así como el riesgo beneficio de dicho estudio. Estableciendo que recibiré respuesta a cualquier pregunta y aclaración relacionada con la investigación a mi tratamiento, y estoy en completa libertad para retirar la presente autorización en el momento que lo desee y sin que por ello se afecte la atención y el tratamiento que reciba por parte del servicio.

PACIENTE

INVESTIGADOR

TESTIGO

TESTIGO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ANESTESIOLOGIA

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

FICHA DE IDENTIFICACION:

1.-NOMBRE : _____ CASO No. _____

2.-EDAD: _____

3.-SEXO MASCULINO() FEMENINO ()

4.-DIAGNOSTICO: _____

5.-CIRUGIA REALIZADA: _____

6.-RELAJANTE
ADMINISTRADO: _____ DOSIS _____
HORA DE ADMON. _____

7.-OTROS MEDICAMENTOS: _____

8.-TIEMPO ANESTESICO: _____
TIEMPO QUIRURGICO: _____

9.-SE USO PROSTIGMINE O NALOXONA: _____

DOSIS: _____

9.-SE USO PROSTIGMINE O NALOXONA: _____

DOSIS: _____

TABLA DE REGISTRO DE SIGNOS VITALES.

	0	1'	3'	5'	10'	15'
Fc lat/m						
Tart.						
CO2esp						
Temp.						
SatO2						

TABLA DE DETERMINACION DE HISTAMINA.

	0	1'	3'
MIVACURIO			
ATRACURIO			

TABLA DE REGISTRO DE REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.

TIPO	LOCALIZACION	DURACION	TRATAMIENTO

PREGUNTAS.-

1.- Cedió en forma espontanea la reacción SI() NO()

TRATAMIENTO ADMINISTRADO. _____

2.- Requirió tratamiento en sala de recuperación. SI () NO ()

CUAL. _____

3.- Requirió tratamiento en Pabellón o Unidad. SI () NO ()

CUAL _____

IX.- BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Miller R.D.and Cois., Historia y Relajantes musculares, Anestesia 2a Ed., Vol I, 1993, pag. (351-383,595-617).
- 2.-Barash P.G., and cols. Manual de Anestesia clínica, Edit. Interamericana, 1993, pag.(194-218).
- 3.-J.A. Aldrete and cols., Texto de Anestesiología Teórico-práctico, 1994, Edit. Salvat, pag. (515-594).
- 4.-Goodman and Gillman, Bases farmacológicas de la terapéutica, Edit. Panamericana, 8a. edición, pag. (565-580).
- 5.-Katzung B.G., Basic & Clinical Pharmacology, Lange Medical Boock,1990, pag. (404-418).
- 6.-Clarck, Brater, Jhonson, Goths Medical Pharmacology; Lange Medical Boock,1990, pag.(404-418).
- 7.-Stoelting R., Pharmacology and Physiology in anesthetic practice; Lippincott Company,1991, pag.(172-229).
- 8.-Bowman W.C. and cols., Neuromuscular Blocking Agents: past, present and future. Excerpta Medica, 1990 pag.(1-194).
- 9.-Voy Jorgensen J, Jorgensen B.C., Anesthesiology 1977, 50:539.
- 10.-Stellato, V. Casolaro and cols., General Anaesthetics induce only histamine release, selectively from human mast cell. British. Journal of anaesth. 1991, 67:751-58.
- 11.-M.Naguib, AH. Samarkandi and cols., Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. Brit. Jour.of anaest. 1995, 75:588-92.
- 12.-C.Lee M.D. M.Cheng MD,and cols., Neuromuscular effects of BV 1090J in patients sunder warestic N20 Anesthesia. Anesthesiology, 67, 3A, 1987.
- 13.-Harrison et al.; Principios de Medicina interna Tomo II, pag.
- 14.-M.Naguib, and cols.; Comparative effects of pipecuronium, and tubocurarine on plasma concentrations of histamine in humans. BJ of Anesth., 1991, 67:320-22.
- 15.-Lenmorken and et.al. Anesthesiol., 1988, 69:272-76.
- 16.-Alifimoff J.K.,Goud Souzian N.G.; Continuous infusion de mivacurium in children. Br.J.of Anest., 1989, 63: 520-524.
- 17.-W.C.Dunagan and cols., Manual de Terapéutica médica, 7a Ed. Edit. Salvat., pag.(592-594).
- 18.-Samer J.B., Brandom BV, et.al. Clinical pharmacology of mivacurium chloride (BV 1090J) in children during nitrous oxide-halothane and nitrous oxide-narcotic anesthesia. Anesth Analg., 1989, 60:116-121.
- 19.-Lien CA. Schmith VD, et.al.; pharmacokintics and pharmacodinamics of mivacurium stereoisomers during a two step infusion. 1992, 47: A910.
- 20.-Savarese J.J., Ali H., et.al., The clinical Neuromuscular pharmacology of mivacurium chloride (BV 1020U). Anesthesiol., 1988, 68:723-32.
- 21.-Cook D.R., Stner R.L., et al, In vitro metabolism of mivacurium chloride (BV 1090U) and succinylcoline. 1989, Anesth. Analg., 68: 452-56.
- 22.-Molbegett L. MD, et al; Speed and ease of tracheal intubation: priming with mivacurium compare with succinylcoline. Can. J. Anaesth., 1995, 42:9 pag. 78-74.
- 23.-ODris B., Vandermeersch E., et al; Dose-response relationship of ORG 9426 during halothane, Isoflurane, enflurane and intravenous anesthesia. Anesthesiol., 1991, 75:A 1063,

- 24.-Ostergaard, D MD.et al., Reversal of intense mivacurium block with human plasma cholinesterase in patients with atypical plasma cholinesterase. *Anesthesiol.*, 1995, 82: núm. 5, 1293-98.
- 25.-Maehr R.B., Wray D.L., et al.; Autonomic and neuromuscular effects of mivacurium and isomers in cats, *Anesthesiol.*,1991, 75:A 772.
- 26.-A.Lien, V.D., Schmith et al.; The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/Barmituratae anesthesia, *Anesthesiol.*, Jun. 1994, V 80, No. 6 1206-1302.
- 27.-De Bros F., Basta et al, Pharmacodynamics of BW B 1090U, in Healthy surgical pataients receiving N2O/O2 isoflurane anest. *Anesthesiol.*, 67: A609 1987.
- 28.-Petersenn R.S., et al; Prolonged neuromuscular blocked after mivacurium . *Anesth. Analg.* 1993. 76; 194-196.
- 29.-Cook D.R., et al.; *Anesthesiol.*, 1989, 68: 452-56.
- 30.-DR, Goldhill J.A., et al; Neuromuscular and clinical effects of mivacurium chloride in healthy adult patients during nitrous oxide-enflurane anaesthesia. *Br.J.of Anaesth.*,1991, 67: 289-95.
- 31.-Denman MB, Goudsouzian MD, et al. Mivacurium infusion requirements following vecuronium diferent response between adults and children. *Can. J. Anaesth.* 1995, 42:7 597-602.
- 32.-ME Goldberg MD., GE Larijau, et al; Comparason of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical out patients. *Anesth. Analg.*,1989, 69: 93-9
- 33.-Eamon P.Mc Coy, M. Connolly et al; The influence of de duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block. *Anesth. Analg.*, 1995, 80:364-7.
- 34.-C. Sayson , et al; Onset of action of fímivacurium chloride. *Anestehsiol.* 1994, V 81, No. 1, 35-42.
- 35.-Wierda, FD.D.M. Hommes, et al; Time course of action and intubating conditions following vecuronium, rocuronium and mivacurium. *Anesthesia* 1995, Vol 50, 393-96.
- 36.-Mohamed Audalatif, et al., Surgeon-controlled mivacurium administration during elective caesarean section. *Can. J. Anaesth.* 1995, 42:2 96 - 102.
- 37.-Ali H.H., Scurese II, et al. *Br. J. of Aghesh* 1988 61:541-46.
- 38.-S.J. Brull, Conelly, et al., Recovery of train of four after Mivacurium *Can. J. Anaesth.* 1995 42:1 28-31.
- 39.-Jalkanen L. Meretoja, et al., Synergism between Atracurium and Mivacurium compared with that between Vecuronium and Mivacurium. *Anesth Analg* 1994 79: 998-1002.
- 40.-Curran M.J., Shaff L., Savarese J.J., et al., comparison of spontaneous recovery and Neostigmine-accelerater revery from mivacurium neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 69: A528, 1988.
- 41.-P.S. Hart, J.Mc. Carthy et al., The effect of plasma cholinesterase activity on mivacurium infusion rates. *Anesth. Analg.* 1995, 80; 760-3.
- 42.-M.J. Baurain, Dernovoi, et al., Comparison of Neostigmine - Induced recovery with spontaneous recovery form mivacurium - induced neuromuscular block. *B.J.of Anaesth.* 1994; 73 791-94.
- 43.-M. Abdulatif, Recovery characteristics after early administration of anticholinesterases during intense mivacurium - induced neuromuscular block. *B. J. of Anaesth.*, 1995, 74:20-25.
- 44.-Mehernoor F.V., Fayez., et al., Effect of antagonism of Mivacurium-induced Neuromuscular block on postoperative emesis in children. *Anesth Analg.* 1995 80, 713-17.

- 45.-Ante Deucic, Charul A., et al., Antagonism of Mivacurium neuromuscular block Neostigmine versus edrophonium. *Anesth. Analg.* 1995; 81:1005-9.
- 46.-A.F. Kopman, MD Justo, et al., Antagonism of Mivacurium - induced Neuromuscular Blockade in humans. *Anesthesiology* V:81, No. 6, Dec. 1994, 1394-400.
- 47.-F.M.Connelly, R.K. Mirokhur, et al., Antagonism of mivacurium block with edrophonium from various degrees of spontaneous recovery, *B.J. of Anaesth.* 1995, 74:229-30.
- 48.-P.S. Hert, P. Mc Wright, et al., Edrophonium increases mivacurium concentrations during constant mivacurium infusion, and larger doses minimally antagonize paralysis. *Anesthesiology*, 1995, 82:912-18.
- 49.-P.B. Loan, P.Elliote, et al. Comparison of the haemodynamic effects of mivacurium and atracurium during fentanyl anaesthesia, *B. J. of Anaesth.*, 1995; 74: 330-32.
- 50.- J.E. Caldwell, Kitts, et al., comparison of the Neuromuscular block induce by mivacurium suxamethonium or atracurium during Nitrous oxid - fentanyl anaesthesia. *Br. J. of Anaesth.*, 1989, 63: 393-399.
- 51.-Matteo R.S., Backus W.W., Mc Daniel, et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine and Metocurine in the elderly. *Anesth. Analg.* 1985, 64: 23-29.
- 52.-V.R., Maddineni, R.K. Mirakhur, et al., Neuromuscular and haemodynamic effects of mivacurium in elderly and young adult patients. *B.J. of Anaesth.*, 1994, 73: 608-12.
- 53.-Basta S.J., Presner D.L. et al., Neuromuscular effects and pharmacokinetics of mivacurium in elderly patients under isoflurane anaesthesia. *Anesth. Analg.* 68: 518, 1989.
- 54.-Duvaldestin P, Saada J., et al., Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and dose - response relationships of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology* 1982, 56: 36-40.
- 55.-Mc. Leod K., Hull C.J., et al., Effects of ageing on the pharmacokinetics of pancuronium *Br. J. of Anaesth.*, 1979, 51:435-38.
- 56.-A.G. Head-Rapson, Devlyn, et al., Pharmacokinetics of the three isomers of mivacurium and pharmacodynamics of the chiral mixture in hepatic cirrhosis, *B. J. of Anaesth.* 1994, vol 73, 613-18.
- 57.-M. Blobner, S. J. Esselbern, et al., Effect of renal function on neuromuscular block induced by continuous infusion of mivacurium. *Br. J. of Anesth.*, 1995, 74:452-54.
- 58.-A.G.Head-Rapson, J.C. Devlin, et al., Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the three isomers of mivacurium in health, in end-stage renal failure and in patients with impaired renal function. *B. J. of Anaesth.* 1995, 75: 31-36.
- 59.- V.Nigrovic, M.D. et al Atracurium Decay and the Formation of Laudanosine in Human. *Anesthesiology* 1991, 74:446-654
- 60.- S.Y. KYM , et al.; Discrepancy of recovery times related to potency between atracurium and mivacurium simultaneously administered in isolated forearms. *Anaesthesia*, 1995 50:507-9.
- 61.- C.J. R. Parker et al.; effect of age, sex and anesthetic on the pharmacokinetics of atracurium. *B.J. of anaesth.* 1992, 69:439-43.
- 62.-M.Naguib, et al., Interactions between mivacurium and atracurium, *B.J. of anaesth.*, 1994, 73 484-89.
- 63.-p.M.C. Wright, et al., Cumulative Characteristics of Atracurium
- 64.-J.J.Savarese, et.al., The cardiovascular effects of Mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving Nitrous Oxide - opiate-varbiturate anaesthesia. *Anesthesiology* 70:386 - 94, 1989.

- 65.-Basta SJ., Savarese J.J., et.al., Histamine-releasing potencies of atracurium, dimethyl tubocurarine and tubocurarine. *British Journal of anaesth.* 1983; 55:1055-1065.
- 66.-Craig M and cols. Hemodynamic effects of Mivacurium chloride administered to patients during oxygen-sufentanil anesthesia for coronary artery bypass grafting or valve replacement. *Anesth Analg* 1989; 68: 333-9.
- 67.-RPF. Scott and cols., Atracurium: Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the haemodynamic response. *Br.J. Anaesth.* 1985, 57: 550-553.
- 68.-M. ADT, and cols. The role of histamine in the cardiovascular effects of atracurium, *Br. J. Of Anaesth.*, 1992; 68:155-160.
- 69.-Savarese JJ., Basta, et al., Cardiovascular effects of BVBI09OU under nitrous oxide-oxygen-thiopental-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 1985; 63:A319.
- 70.-J.Moss.; Muscle relaxants and histamine release. *Acta anesthesiologica Scandinavica* 1995; 39:supp 106, 7-12.
- 71.-H.Guldager and cols., Histamine release from basophil leukocytes in asthma patients after in vitro provocation with various neuromuscular blocking drugs and intravenous anaesthetic agents. *Acta anesthesiol Scand.*, 1987;31:728-29.
- 72.-Doenicke A; Are hypotension and rash after atracurium . *Anesth Analg.*, 1994; 78:967-72.
- 73.-J.Moss and E.Rosow, Histamine release by narcotics and muscle relaxant in humans. *Anesthesiology* 59; 330-339, 1983.
- 74.-C.Stellato and cols. General anaesthetics induce only histamine release selectively from human mast cells . *British Journ of Anesth.* 1991 ; 67:751-758.