

11202
29/25



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza"

I. S. S. S. T. E.

ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE BROMURO DE
PANCURONIO BESILATO DE ATRACURIUM
BROMURO DE VECURONIO

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE

MEDICO ANESTESIOLOGO

P R E S E N T A :

DR. ARTURO GARCIA ARAGON

Asesor de Tesis: Dr. Miguel Angel Alcalá Valderrama

FALTA DE ORIGEN
TESIS CON

México, D. F.

1986-1988



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E.

	Página.
I.- INTRODUCCION.....	1
II.- JUSTIFICACION.....	2
III.- OBJETIVOS.....	3
IV.- DATOS HISTORICOS.....	4
V.- ANATOMIA.....	8
VI.- FISIOLOGIA.....	12
VII.- RECEPTORES MIONEURALES.....	18
VIII.-CLASIFICACION DE AGENTES BLOQUEADORES	
NEUROMUSCULARES.....	26
IX.- FARMACOLOGIA.....	28
X.- MONITOREO NEUROMUSCULAR.....	35
XI.- MATERIAL Y METODO.....	39
XII.- RESULTADOS.....	42
XIII.-DISCUSION.....	45
XIV.- BIBLIOGRAFIA.....	51

INTRODUCCION.-

A partir de los trabajos de Laborit y Huguenard, en --- 1951, se definió que la anestesia general estaba compuesta - de cuatro elementos, dos fundamentales (la analgesia y la -- protección neurovegetativa) y dos opcionales (hipnosis y re- relajación muscular). Pero en la actualidad, la relajación mus- cular, en determinado tipo de cirugía, es pieza fundamental de la anestesia general, ya que bastaría imaginarnos una ci- rugía de cavidad abdominal sin una relajación muscular ade- cuada, las molestias que traería para el cirujano y las com- plicaciones potenciales para el paciente.

Es por lo que el presente trabajo está enfocado hacia - la comparación de tres relajantes musculares no despolarizan- tes: Bromuro de Pancuronio, Besilato de Atracurium y Bromuro de Vecuronio, tratando de encontrar el fármaco que menos re- percusiones fisiológicas tenga para el paciente y que de más comodidad al cirujano y al anestesiólogo en el proceso anes- tésico-quirúrgico.

J U S T I F I C A C I O N . -

El bromuro de pancuronio, relajante muscular no despolarizante, es el más usado en anestesiología en nuestro hospital durante la relajación muscular transoperatoria. Actualmente han salido al mercado en México, dos relajantes musculares no despolarizantes (Besilato de Atracurium y Bromuro de Vecuronio) con los cuales se tiene poca experiencia en -- nuestro país y nula en nuestra unidad hospitalaria (con respecto al Bromuro de Vecuronio).

Debido a lo anterior, se hace necesario un estudio comparativo en nuestro hospital, para establecer los pros y contras de éstos dos nuevos fármacos relajantes, en relación al Bromuro de Pancuronio.

O B J E T I V O S . -

- a).- Comparar el tiempo de latencia del Bromuro de Pancuro--
nio, Besilato de Atracurium y Bromuro de Vecuronio.
- b).- Comparar la duración del efecto relajante del Bromuro -
de Vecuronio, Besilato de Atracurium y Bromuro de Pancu
ronio.
- c).- Comparar los efectos cardiovasculares del Besilato de A
tracurium, Bromuro de Pancuronio y Bromuro de Vecuro---
nio.
- d).- Tratar de establecer las indicaciones del uso de éstos
relajantes musculares.
- e).- Dar la experiencia en el uso de Vecuronio en nuestra U-
nidad Hospitalaria.

HISTORIA.-

El curare es un término genérico para diversos venenos Sudamericanos usados en flechas. La droga tiene una larga y romántica historia. Se le empleó durante siglos entre los in dios que vivían a orillas de los ríos Amazonas y Orinoco, y en otras partes del continente para matar animales salvajes. La técnica de preparación del curare fué siempre un misterio y solo la conocían los brujos curanderos de la tribu. Poco - después del descubrimiento de América, Sir Walter Raleigh y otros exploradores a fines del siglo XVI se llevaron a Euro - pa muestras de las preparaciones nativas para su exámen e in vestigación. El primer relato auténtico sobre la preparación del veneno, con todo el ritual de los nativos, no llegó hasta que Humboldt se dirigió en 1805 a América del Sur para sa - tisfacer su curiosidad al respecto.

Uno de los primeros relatos sobre el uso experimental - del curare es el de Sir Benjamin Brodie, quién publicó en -- 1851 un libro en el que describía algunos de los primeros ex perimentos.

No puede hablarse de la historia del curare sin referir - se a las magníficas experiencias del gran filósofo Claude -- Bernard. Hacia 1850 cuando se encontraba estudiando diversos venenos, observó que la inyección de curare a la rana produ - cía parálisis de la musculatura esquelética, a pesar de lo - cual el músculo respondía cuando se le estimulaba directamen

te. Mediante una serie de sencillos y lúcidos experimentos - pudo demostrar que ni el propio músculo ni los nervios eran afectados por la droga, sino que en algún punto situado entre ambos, se bloqueaba la transmisión neuromuscular.

El moderno uso clínico del curare data probablemente de 1932, cuando West empleó fracciones altamente purificadas en pacientes con tétanos y trastornos espásticos. Bennet y col. describieron en 1940 la administración de d-tubocurarina en el hombre. La usaban para amortiguar los efectos del tratamiento electroconvulsivo en el que desde entonces han tenido un papel importante los relajantes musculares. En 1942 Griffiths y Johnson, de Montreal introdujeron el curare en anestesia y conjuntamente contribuyeron a uno de los progresos más espectaculares de la cirugía moderna.

En 1906 Reid Hunt y Taveau describieron por vez primera la acción farmacológica del suxametonio, pero aunque estudiaron su efecto sobre la tensión arterial, no observaron que producía bloqueo neuromuscular porque en sus experimentos utilizaban animales curarizados. En 1941 Glick demostró que la tasa de hidrólisis de ésta substancia era alta y que se descomponía por acción de la colinesterasa en el suero de caballo. Bovet y col. (1949), en Italia y en 1949 Phillips, en los estados unidos, describieron independientemente las propiedades bloqueadoras neuromusculares del suxametonio. Los -

primeros en usar éste fármaco como agente bloqueador neuromuscular fueron Thesleff en el Karolinska Institute de Estocolmo (1951) y Brucke y col (1951) y Mayhofer y Hassfurth (1951) en Austria. Scurr (1951) y Bourne y col (1952) describieron su uso en la Gran Bretaña y Foldes y col (1952) lo introdujeron en los Estados Unidos.

En 1947 Bovet y col describieron las propiedades relajantes musculares de un producto sintético: El triyoduro de Gallamina. Los efectos de éste relajante fueron descritos por Huguenard y Boué (1948) en Francia y por Mushin y col (1949) en Inglaterra.

Barlow e Ing (1948) y Paton y Zimis (1948) describieron independientemente pero en el mismo año las propiedades neuromusculares del decametonio. Más tarde Organe y col (1949) lo emplearon en anestesia clínica.

Hewett y Savage observaron en 1964, cuando estaban llevando a cabo algunos estudios sobre los esteroides aminados, que si añadían un grupo del tipo de la acetilcolina a esos compuestos biológicamente activos, obtenían algunas sustancias con actividad bloqueante neuromuscular. Uno de éstos compuestos, el Bromuro de Pancuronio, demostró una actividad bloqueadora neuromuscular muy efectiva, sin actividad esteroidea. Baird y Reid lo introdujeron en la anestesia clínica en 1967.

En 1979, Stenlake buscando un relajante muscular que tuviera efectos cardiovasculares mínimos y una vía de metabolis

mo y eliminación diferente a las drogas existentes, logró la síntesis del Besilato de atracurium. El atracurium estuvo disponible para su uso general en el Reino Unido en diciembre de 1982 y en Estados Unidos en Diciembre de 1983. Fué usado en anestesia clínica por Hughes y Payne en 1981.

En 1973 Buckett, Hewett y Savage describieron la síntesis del Bromuro de Vecuronio, que fué desarrollado en una continuación de la investigación que originalmente resultó en Bromuro de Pancuronio, sin embargo no se le consideraron ventajas sobre éste. En 1979 Durant describe la estabilidad cardiovascular del vecuronio y es en 1980 cuando Savage publica la farmacología clásica del vecuronio. El primer trabajo reportado del empleo de vecuronio en seres humanos anestesiados, lo realizó Agoston en 1980. En nuestro país, Laredo y Sánchez en 1984 han estudiado éste bloqueador en pacientes adultos y E. Mellman realizó en éste mismo año un estudio comparativo entre bromuro de pancuronio y bromuro de vecuronio en pacientes pediátricos.

A N A T O M I A.-

Se pueden identificar tres tipos diferentes de células - musculares: 1) Músculo Cardíaco, 2) Músculo Liso y 3) Músculo Esquelético. La mayor parte del músculo esquelético, como su nombre lo indica, está unida a los huesos del organismo, y su contracción es responsable de los movimientos de ciertas partes del esqueleto. El movimiento muscular esquelético también está comprometido en otras actividades del organismo, tales - como la liberación voluntaria de orina y materias fecales. El músculo esquelético está bajo el control del sistema nervioso somático. Los movimientos producidos por el músculo esquelético se relacionan básicamente con las interacciones entre el - organismo y el ambiente externo.

El músculo esquelético es el mayor tejido del organismo y representa del 40 al 45% del peso total corporal. Cada célula muscular es cilíndrica, de un diámetro de 10 a 100 micras, y pueden tener hasta 30 cm. de longitud. Una sola célula muscular constituye lo que se denomina fibra muscular. El término músculo se refiere a un número de fibras musculares que se mantienen unidas debido al tejido conjuntivo. Así pues la relación entre una sola fibra muscular (célula) y un músculo, - es similar a la que hay entre una sola fibra nerviosa (axón) y un nervio formado por muchos axones.

Se pueden identificar más de 500 músculos en el cuerpo humano. Algunos de ellos son muy pequeños, y están constitui-

dos solamente por unos pocos centenares de fibras; los músculos mayores pueden contener centenares de miles de fibras.

Generalmente, cada extremo del músculo está unido a un hueso mediante haces de fibras colágena conocidas como tendones. El colágeno es una proteína fibrosa producida por células conocidas como fibroblastos y constituye el principal elemento del tejido conjuntivo en todo el organismo. Tiene mucha resistencia pero no propiedades contráctiles activas. Las fibras de colágeno del tejido conjuntivo y los tendones, actúan como marco estructural que fija las fibras musculares y el hueso.

Entre las fibras musculares individuales hay vasos sanguíneos capilares que contienen globulos rojos. El aspecto más llamativo de las fibras musculares lo constituye la serie de bandas transversales claras y oscuras que forman un patrón regular a lo largo de la fibra. Tanto la fibra muscular esquelética como la cardíaca, tienen aspecto característico y se denominan músculos estriados; las células musculares lisas no presentan dicho patrón de bandas. Aunque parece que éste aspecto es continuo a lo largo de una sola fibra, ésta realmente se halla compuesta por cierto número de elementos cilíndricos independientes, en el citoplasma de la fibra, los cuales se denominan miofibrillas. Cada miofibrilla tiene aproximadamente 1 a 2 micras de diámetro y continua a lo largo de -

la fibra muscular. Las miofibrillas ocupan aproximadamente el 80 por ciento del volumen de la fibra y varían en número desde varios centenares hasta varios miles, según el diámetro de la fibra. Las miofibrillas forman estriaciones transversales.

Vistas con el microscopio electrónico, se hacen evidentes las estructuras causantes de dicha apariencia de bandas. Las miofibrillas constan de miofilamentos más pequeños, que forman un patrón regular repetido a lo largo de la fibrilla. Cada unidad de ésta secuencia constituye lo que se denomina un sarcómero. Es la unidad funcional del sistema contráctil del músculo, y los fenómenos que suceden en un sarcómero se duplican en los otros sarcómeros, a lo largo de las miofibrillas.

Cada sarcómero contiene dos tipos de miofilamentos: gruesos y delgados. Los miofilamentos gruesos, de 150 Å de diámetro, están localizados en la región central del sarcómero, -- donde su distribución, ordenadamente paralela, da lugar a las bandas oscuras conocidas como Bandas A, que se ven en los -- músculos estriados. Estos filamentos gruesos contienen la proteína denominada miosina. Los miofilamentos delgados, de 50 Å de diámetro, contienen la proteína actina y están unidos a uno de los extremos del sarcómero, en una estructura conocida como línea Z. Dos líneas Z sucesivas definen los límites de un sarcómero.

Además de la Banda A y la línea Z, ya mencionadas, se identifican otras dos bandas, de tal manera que los cambios -- que durante la contracción ocurren en el diseño de las ban--- das, pueden relacionarse con las posiciones relativas de los filamentos gruesos y delgados y del sarcómero. La Banda I representa la región situada entre los extremos de las Bandas A de dos sarcómeros adyacentes. Esta banda contiene la porción de los filamentos delgados que no se traslapan con los fila--- mentos gruesos, y es dividida en partes iguales por la línea Z. Dado que contiene solamente filamentos delgados, aparece -- por lo general como una banda clara que separa las bandas obs--- curas A. Como banda estrecha y más clara, aparece finalmente en el centro de la Banda A, la zona H que corresponde al espa--- cio entre los extremos de los filamentos delgados. Solamente se encuentran filamentos gruesos en la región de la zona H -- (Figura 1).

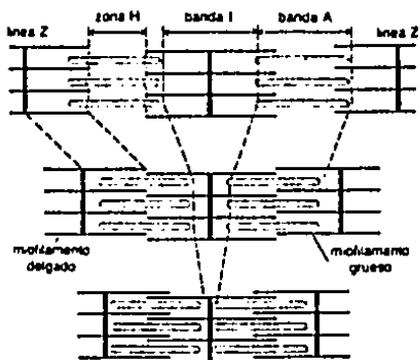


Fig. 1.- Cambios en el patrón de bandas a consecuencia de los movimientos de los filamentos gruesos y delgados al traslaparse durante la contracción.

F I S I O L O G I A . -

H. E. Huxley utilizó el microscopio electrónico para examinar el músculo en un estado de reposo, y relajación, y como punto central observó que, a medida que el músculo se acorta, los filamentos delgados y gruesos se traslapan, pero no cambian las longitudes de cada uno de los filamentos. Así, el ancho de la Banda A permanece constante, correspondiendo a la longitud constante de los filamentos gruesos. La Banda I se estrecha a medida que los filamentos gruesos se aproximan a la línea Z. Al desplazarse los filamentos delgados sobre los filamentos gruesos, el ancho de las zonas H, entre los extremos de los filamentos delgados, se hace más pequeño y puede desaparecer cuando los filamentos delgados se encuentran en el centro del sarcómero. Estas observaciones de los cambios en la secuencia de las bandas durante la contracción llevó a la Teoría del "Deslizamiento de los filamentos en la contracción muscular".

Las estructuras que realmente producen el deslizamiento de los filamentos son los puentes de miosina que giran en arco alrededor de sus posiciones fijas, en la superficie de los filamentos gruesos.

La actina es una molécula de forma globular, de unos 55 Å de diámetro que tiene en su superficie un sitio reactivo capaz de combinarse con la miosina. Estas moléculas globulares de actina están ordenadas en dos cadenas que se entrelazan he

licoidalmente para formar los filamentos delgados. La miosina es una molécula mucho mayor, de forma de paleta, con un extremo globular grande del cual se desprende una cola larga. Las moléculas de miosina están organizadas dentro de un filamento grueso, de tal manera que las moléculas se orientan cola con cola en las dos mitades del filamento y los extremos globulares se extienden a los lados, formando los puentes.

El extremo globular de la miosina tiene un sitio reactivo que es capaz de adherirse al sitio reactivo de la molécula de actina. Además, el extremo globular contiene un sitio activo diferente, capaz de partir el ATP. Así, la miosina es una enzima (miosina ATPasa) cuyo substrato es el ATP.

La troponina y tropomiosina forman parte de un mecanismo inhibitorio que evita que los puentes de miosina se combinen con la actina. Las interacciones entre éstas proteínas y la actina le impiden a ésta combinarse con la miosina en un músculo en reposo bloqueando, quizá o cambiando la forma del sitio reactivo de la actina.

El papel de iniciar y finalizar la actividad contráctil recae en el ion calcio. El calcio inhibe los efectos inhibitorios de la troponina y la tropomiosina. Parece que el sitio de acción de los iones calcio es la molécula de troponina. La contracción muscular se inicia pues, cuando el calcio llega a ser asequible a la troponina, y cesa cuando el calcio se retira.

En un músculo en reposo, es muy baja la concentración de iones calcio libres, y las proteínas reguladoras, en presencia de ATP, son capaces de mantener la actomiosina en su estado disociado. Un potencial de acción, en la membrana celular, provoca un aumento en la concentración intracelular del ion - calcio. Estos iones calcio que reaccionan con las proteínas - reguladoras bloqueando su acción inhibitoria, inician el ciclo de actividad de los puentes cruzados, lo cual lleva al acortamiento del músculo. El origen de dichos iones calcio es el retículo sarcoplásmico.

En el músculo, el retículo sarcoplásmico forma una estructura de forma de collar que rodea cada una de las miofibrillas. Su estructura está íntimamente asociada con el patrón repetido de las sarcómeros de las miofibrillas. Asociado a cada sarcómero, el retículo ensancha a intervalos regulares para formar los denominados sacos laterales. Estos contienen los iones calcio cuya liberación ocurre después de la excitación de la membrana. Entre los sacos laterales se encuentra un túbulo pequeño que corre transversalmente alrededor de la miofibrilla, conocido como túbulo transversal.

Todo el proceso de contracción empieza en la superficie celular. La estimulación proveniente de las fibras nerviosas es, el único mecanismo mediante el cual se excitan normalmente los músculos esqueléticos del organismo.

La prolongación axónica de una fibra nerviosa forma una unión con la membrana del músculo esquelético. Estas uniones entre el nervio y el músculo esquelético se conoce como unión neuromuscular o mioneural. Las células nerviosas que forman uniones mioneurales con los músculos esqueléticos se denominan neuronas motoras (eferente somático), y los cuerpos celulares de éstas neuronas se hallan en el cerebro y la médula espinal. Los axones de éstas neuronas motoras son mielinizados y generalmente son los de un mayor diámetro en el organismo. Son pues capaces de propagar potenciales de acción a velocidades altas, enviando al músculo señales que pueden dar rápidamente inicio a la actividad muscular.

Al aproximarse al músculo, el axón motor se divide en muchas ramas, cada una de las cuales forman una sola unión mioneural con una fibra muscular. Así, cada neurona motora está conectada con varias fibras musculares mediante su axón ramificado. La combinación de la neurona motora y las fibras musculares que inerva, se denominan unidad motora. Aunque cada neurona motora inerva muchas fibras musculares, cada una de ellas está inervada solamente por una neurona motora.

Cada rama del axón motor, cuando se aproxima a la superficie muscular, pierde su cápsula de mielina y posteriormente se divide en una arborización terminal fina que descansa en surcos, sobre la membrana muscular. La región de la membrana

muscular que reposa directamente bajo la porción terminal del axón tiene propiedades especiales y lleva el nombre de placa terminal motora (figura 2).

Las ramas terminales del axón motor contiene vesículas, que contienen el neurotransmisor la acetilcolina. Cuando un potencial de acción llega por el axón motor a la unión mioneu-
ral, despolariza la membrana nerviosa, iniciando las reaccio-
nes que llevan a una fusión de las vesículas transmisoras con
la membrana nerviosa, permitiendoles liberar sus contenidos -
de acetilcolina en el espacio que separa las membranas nervio-
sas y muscular.

Al liberarse de la terminación nerviosa, la acetilcolina se difunde a través del espacio extracelular que media entre las membranas nerviosa y muscular, y se combina con los si-
tios receptores que hay encima de la membrana de la placa mo-
tora terminal.

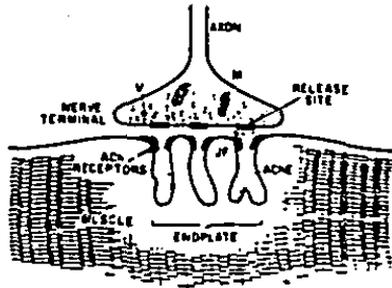


Fig.2.- Representación esquemática de la unión neuromuscular.

RECEPTORES MIONEURALES.-

CLASIFICACION.- Hay por lo menos tres receptores en la unión neuromuscular. Dos en el músculo y uno en la terminación nerviosa, los cuales responden a la acetilcolina para abrir un canal iónico que permita el flujo de iones y despolarice la membrana. Cada tipo de receptor influencia una función diferente de la unión neuromuscular y cada uno reacciona diferente con los relajantes musculares; éstas diferencias pueden contar mucho en los fenómenos vistos cuando son usados los relajantes musculares en el quirófano.

Los receptores post-unión son de dos tipos: Juncional y Extrajuncional. Los dos son muy similares pero difieren en varias vías que llevan a cabo los efectos de los relajantes musculares. Ellos tienen diferentes estímulos para su producción están localizados en diferentes partes de las membranas; son sintetizados y degradados a diferentes tasas; difieren en sus canales simples de conducción y su tiempo de apertura y son diferentes en sus respuestas a las drogas.

Los receptores juncionales son los de más importancia porque ellos se encuentran en la placa motora terminal de los adultos normales. Son generalmente los receptores para la acetilcolina liberada por los nervios y son los únicos que causan la generación del potencial de placa terminal que lleva a cabo la contracción muscular. Son los participantes mayores en una respuesta individual a los relajantes musculares y así

son los responsables de varios de los efectos vistos cuando un relajante es administrado.

Los receptores extrajuncionales, aunque usualmente no están presentes en el músculo del adulto normal, son importantes clínicamente porque ellos están hechos para músculos que reciben menos estimulación, como en los fetos y Recién Nacidos, en los músculos denervados y en los músculos privados de estimulación neural por lesión o traumatismo de la médula espinal, o aún por desuso, tal como ocurre en una extremidad --traumatizada o en un paciente encamado.

Los receptores extrajuncionales son más sensible que los receptores juncionales a los agentes despolarizantes pero menos sensibles a los agentes no despolarizantes. Por lo que -- los pacientes con déficit neuronales pueden tener una respuesta "anormal" a los relajantes musculares.

ESTRUCTURA DE LOS RECEPTORES.- La configuración característica de los receptores post-juncionales se muestran en la figura 3. El receptor es una proteína con un peso molecular -- de 250 000 daltons y está compuesta de 5 sub unidades designadas Alfa, Beta, Gamma y Delta. Hay dos unidades alfas de ---- 40 000 daltons cada pieza y cada una de las otras con alrededor de 50, 60 y 65 000 daltons, respectivamente. El complejo es de aproximadamente 11 nm de largo y pasa enteramente a través de la membrana. Una mitad de la molécula protruye de la --

superficie extracelular de la membrana y se extiende solo 2 nm en el citoplasma. Las 5 sub unidades son lineales y están colocados de tal manera que ellos forman un tubo potencial o canal iónico a través del receptor. Este canal es abierto cuando dos moléculas de acetilcolina u otros agonistas ligados al sitio receptor de acetilcolina sobre las unidades alfa, uno en cada uno. Cuando los canales están abiertos, el sodio y calcio entran al músculo mientras que el potasio sale (figura 4).

El sitio de enlace de la acetilcolina de la unidad alfa es el area de la competencia clásica entre agonistas colinérgicos y antagonistas. Ambos, agonista y antagonista, son atraídos al sitio de enlace de acetilcolina y cualquiera puede ocuparlo. Cuando ambos sitios son ocupados por un agonista, el canal se abre y el ion fluye.

La figura 5 ilustra también el mecanismo clásico entre agonista y antagonista. Las dos unidades alfas deben ser ocupadas simultáneamente por el agonista o el canal no se abrirá. Esta es la base para la prevención de la despolarización por los antagonistas. Esta interacción entre agonistas y antagonistas es competitiva y el resultado de la transmisión o bloqueo, depende de las concentraciones relativas y enlaces característicos de las drogas involucradas.

FUNCION DE LOS RECEPTORES.- El receptor es una molécula

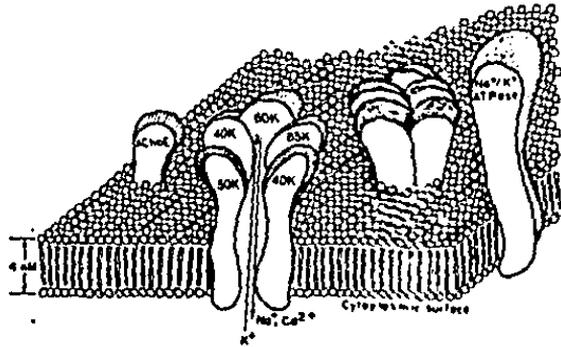


Fig. 3.- Representación esquemática de un receptor mioneural.

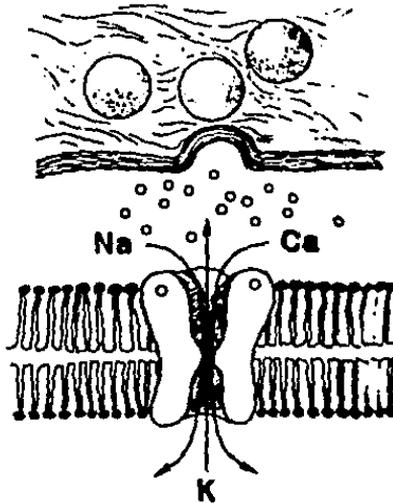


Fig. 4.- Liberación de acetilcolina desde el nervio motor terminal y activación del conducto iónico.

grande y flexible que es capaz de existir en un número de estados dependiendo de su medio ambiente. Varios estados son -- particularmente importantes. El más usual es el estado de "re--
poso" en el que el receptor no está ligado a la acetilcolina y así no está abierto su canal. Cuando dos moléculas de ace--
tilcolina, u otros agonistas reaccionan con los sitios recep--
tores de acetilcolina, el receptor es transformado en "acti--
vo", en el que el canal está abierto y pueden pasar los io--
nes.

La interacción competitiva es solo una de las posibles -
reacciones entre las drogas y receptores. Varias drogas pue--
den reaccionar con el receptor para cambiar su función y dis--
minuir la transmisión neuromuscular, pero ellos no compiten -
con la acetilcolina. Por lo tanto, no es antagonizado por el
incremento de los niveles de acetilcolina con inhibidores de
la colinesterasas, tales drogas están involucradas en dos ---
reacciones especialmente importantes, desensibilización y blo--
queo del canal. La primera ocurre en la molécula de recepto--
res mientras que el otro ocurre en el canal iónico.

Cuando un receptor está en un estado desensibilizado, el
agonista se puede ligar pero la reacción no causa la apertura
de los canales. Muchas drogas causan o promueven la desensibi--
lización y éste fenómeno probablemente explique varias de las
interacciones entre relajantes y otras drogas usadas durante
la anestesia.

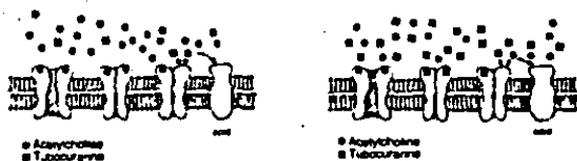


Fig. 5.- Mecanismo clásico entre - agonista y antagonista. Las dos unidades alfa deben ser ocupadas si multáneamente por el agonista o el canal no se abrirá.

El bloqueo del canal ocurre porque la porción extracelular final del canal iónico es así mucho más grande que la parte donde la proteína cruza la membrana, así se deduce que la molécula entra al canal pero no lo cruza. La droga que produce éste acto probablemente taponea el embudo y con esto previene o impide el flujo normal de iones a través del tubo. De éste modo produce un fenómeno llamado "bloqueo del canal". -- Puesto que el bloqueo de la transmisión no es competitivo, no es revertido por aplicación de un anticolinesterásico (figura 6).

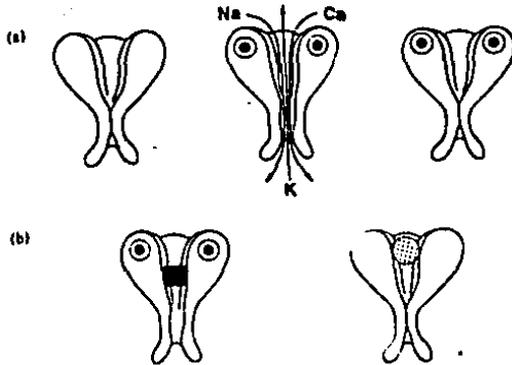


Fig. 6.- Representación de varios estados de los receptores de acetilcolina - de la placa terminal: En reposo, activo desensibilizado, bloqueo de canal cerrado y bloqueo de canal abierto.

CLASIFICACION DE MIORRESOLUTIVOS.-

Los fármacos miorresolutivos se clasifican de acuerdo:

- 1).- A su mecanismo de acción, y
- 2).- En base a su conformación química.

Por su mecanismo de acción:

BLOQUEO DESPOLARIZANTE.- Incluye sustancias que facilitan los efectos de la acetilcolina. Desde el punto de vista fisiológico conservan la despolarización de la placa terminal e impiden la repolarización, además de las fasciculaciones clásica se caracterizan por:

- 1).- Potenciación por anticolinesterasa.
- 2).- Potenciación por el frío.
- 3).- Antagonismo por curare.
- 4).- Aparición de taquifilaxia.
- 5).- Mecanismo bifásico de acción, patente después de administración duradera.
- 6).- La estimulación nerviosa se caracteriza por:
 - a).- Se conserva la amplitud de la contracción.
 - b).- Se conservan las características tetánicas.
 - c).- No hay facilitación posttetánica.

BLOQUEO NO DESPOLARIZANTE.- Son sustancias que muestran antagonismo competitivo respecto a la acetilcolina en la placa neuromuscular. Se caracteriza por:

- 1).- Es antagonizado por anticolinesterasa.
- 2).- Es antagonizado por un descenso en la temperatura.

- 3).- Es antagonizado por agentes despolarizantes.
- 4).- Es antagonizado por iones de potasio.
- 5).- Tiene acción acumulativa y no aparece taquifilaxia.
- 6).- En cuanto a la estimulación nerviosa:
 - a).- La amplitud de la contracción disminuye.
 - b).- La tetania no es sostenida.
 - c).- Hay facilitación postetánica.

En base a las características químicas en general, Bo---
vat, los clasifica en:

LEPTOCURARES.- Comprenden los compuestos asténicos lar--
gos y delgados con cadena recta, y están representados, por -
los agentes bloqueadores neuromusculares despolarizantes.

PAQUICURARES.- Comprenden los compuestos con estructura
bastante ancha, y están representados por los agentes bloquea
dores neuromusculares no despolarizantes.

BROMURO DE PANCURONIO.-

FARMACOLOGIA.- Es un dimetobromuro de 3B, 16B-dipiperidina-5a-androstano-3a,17B-diol diacetato, cuya fórmula estructural se muestra en la figura 7.

Actúa sobre la unión neuromuscular sin despolarizarla. A nivel del sistema cardiovascular aumenta en un 10 por ciento la Tensión Arterial y la Frecuencia Cardiaca y disminuye la presión venosa central durante aproximadamente 10-20 minutos. Esto se puede deber a: 1).- Estimulación directa de propiedades crono e inotrópicas del corazón; 2).- Estimulación refleja del músculo liso vascular; 3).- Liberación de catecolaminas; 4).- Vagolisis; 5).- Bloqueo ganglionar parasimpático ó 6).- Bloqueo de receptores muscarínicos a nivel cardiaco igual que la atropina.

Se cree que no atravieza la barrera hematoencefalica. -- Cruza la barrera placentaria en cantidades pequeñas.

Poco frecuente la liberación de histamina.

Se metaboliza en hígado en forma tetrahydro y 3oxi. Se elimina por riñón.

La dosis va de 40 a 100 mcgrs/Kg de peso.

Su presentación comercial es en ampolletas de 2 ml con 4 mg. de Bromuro de Pancuronio.

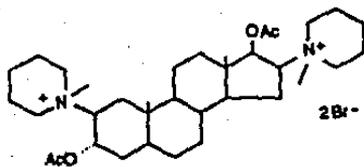


Fig. 7.- Estructura química del Bromuro de Pancuronio.

BESILATO DE ATRACURIUM.-

FARMACOLOGIA.- En la búsqueda de un fármaco que careciera de los efectos inhibitorios de la transmisión colinérgica en sitios autonómicos y evitar efectos cardiovasculares colaterales e inexplicables, y su vía de metabolismo y eliminación no fuera hepática y renal, Stenlake logró sintetizar el Besilato de Atracurium (figura 8).

El besilato de atracurium tiene una acción bloqueadora - que dura aproximadamente de 15 a 35 minutos, a dosis clínicas de 300 a 600 mcgrs/Kgs de peso. Carece de efectos acumulati--vos y no produce cambios significativos en la tensión arte--rial media y frecuencia cardiaca, aunque Basta y col. repor--tan disminución significativa de la tensión arterial media y un incremento en la frecuencia cardiaca después de dosis de - .5 a .6 mg/Kg de peso, lo que atribuyen a liberación de histamina. Su efecto es fácilmente antagonizado con anticolinesterasicos.

Su metabolismo se realiza por la reacción de Hofmann, -- que consiste en la terminación del efecto sin intervención de enzimas, de la redistribución o de la excreción. La elimina--ción de Hofmann consiste en la descomposición espontánea a -- condiciones de pH fisiológico y temperatura de 37 grados cen--tígrados.

La otra vía posible de su metabolismo es por éster hidrolisis en el plasma por una enzima diferente a la colinesteras-

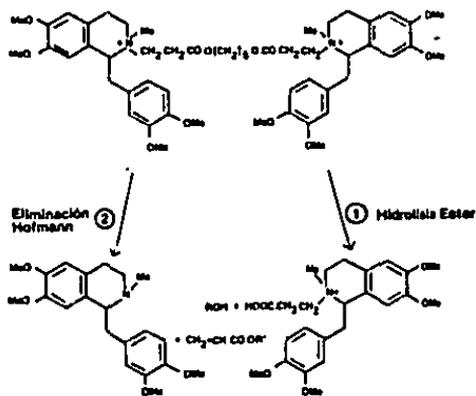


Fig. 8.- Estructura química y metabolismo del Besilato de Atracurium.

sa. La alcalosis puede favorecer la eliminación de Hofmann y la acidosis puede acelerar la éster hidrólisis.

La laudanosina es uno de los productos metabólicos de la descomposición espontánea. Se ha encontrado que la laudanosina tiene una eliminación muy lenta, su vida media es de dos - horas, y aunque se requieren grandes dosis para que produzca convulsiones se ha observado que aumenta la concentración Alveolar Mínima de los anestésicos volátiles.

Se presenta comercialmente en ampolleta de 5 ml que contiene 50 mg de Besilato de Atracurium y ampolleta de 2.5 ml - que contiene 25 mg.

BROMURO DE VECURONIO.-

FARMACOLOGIA.- Se le considera equipotente o 1.5 veces más potente que el bromuro de pancuronio. Su relajación quirúrgica es de aproximadamente 30 a 35 minutos. A nivel cardiovascular se le considera estable. Hay fuertes evidencias de que está libre de liberación de histamina. Es fácilmente antagonizado por agentes anticolinesterasicos.

Su metabolismo hepático da como primer metabolito un 3-hidroxi derivado y por deacetilación también puede producir un 17 hidroxi ó un 3,17 hidroxi derivado.

El vecuronio no depende del riñón como su principal ruta de eliminación. Parecería que la excreción hepatobiliar juega un papel importante porque en las ratas, el 46 por ciento de la dosis inyectada de vecuronio fue recuperada por la bilis a través de un periodo de siete horas, pero solamente el 3.5 -- por ciento apareció en la orina durante 12 horas. Además cuando el hígado fué excluido de la circulación en el paciente anestesiado, la prolongación del bloqueo neuromuscular (inducido por vecuronio) fue el resultado.

El compuesto no es estable para soportar su almacenamiento en soluciones acuosas, por lo que su presentación comercial es un ampula con liofilizado y un ampula con 2 ml de agua inyectable, que una vez reconstituido dan 2 ml, conteniendo 4 mg. de bromuro de vecuronio con pH de 4.

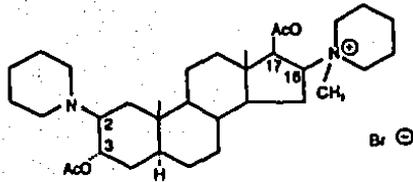


Fig. 9.- Estructura química del Bromuro de Vecuronio.

MONITOREO DE LA FUNCION NEUROMUSCULAR.-

Los esfuerzos tempranos para medir el bloqueo neuromuscular residual en el hombre, estuvieron basados sobre observaciones de signos clínicos, tales como capacidad para abrir los ojos, protruir la lengua, deglutir, fuerza de prensión y sostenimiento de la cabeza levantada. Algunos anestesiólogos midieron ciertas variables respiratorias como volumen corriente, capacidad vital y fuerza inspiratoria, para indicar la presencia o ausencia de relajación residual secundaria al bloqueo neuromuscular. La medición del movimiento voluntario, sin embargo, requiere a un paciente despierto y cooperador. El volumen corriente y la fuerza inspiratoria pueden ser medidos en individuos inconscientes, pero éstos parámetros pueden estar deprimidos por residuos anestésicos y narcóticos. La suposición de que al finalizar la anestesia los relajantes musculares son los responsables de la depresión respiratoria solamente puede ser afirmado cuando el deterioro de la función neuromuscular es demostrado. El único método de confianza de monitoreo de la función neuromuscular es la estimulación de un nervio motor periférico accesible y medición de la respuesta evocada del músculo esquelético inervado. En contraste al movimiento voluntario, la respuesta evocada no requiere la cooperación del paciente.

La respuesta evocada muscular depende de los patrones de neuroestimulación que puede ser una de las siguientes:

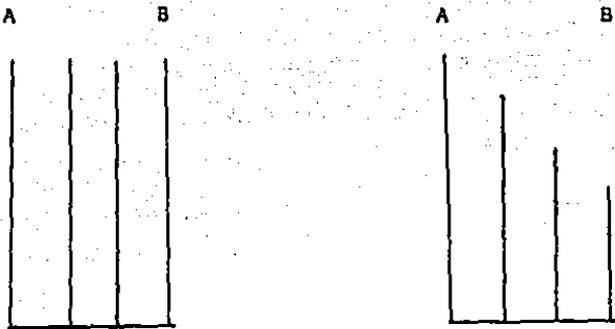


Fig. 10.- Diagrama representando la respuesta a estímulos con 2 Hz. con tren de cuatro. A la izquierda se observa respuesta normal antes de la curarización. La altura de B es igual a la altura de A y la proporción de A y B es expresada como 100 por ciento. A la derecha se encuentra con curarización parcial. La proporción de la altura de B con respecto a la de A es del 50%.

- 1).- Estimulación simple.
- 2).- Estimulación tetánica.
- 3).- Estimulación simple postetánica.
- 4).- Tren de cuatro.

En el monitoreo de los relajantes musculares no despolarizantes, la neuroestimulación más importante es a base del tren de cuatro, por lo que nos ocuparemos de él.

TREN DE CUATRO.- Su frecuencia de estímulo es de 2 Hz. - En ésta frecuencia el debilitamiento del temblor es mínimo, - mientras que por arriba se presenta la tetanización parcial. Expresando la altura del cuarto temblor como una fracción de la altura del primer temblor, puede obtenerse un valor numérico. Este cálculo numérico forma la base para el monitoreo de cuatro vías. Cuatro estímulos a una frecuencia de 2 Hz se producen en una serie de 2 segundos, las series se repiten a intervalos de 10 segundos, permitiendo un período de recuperación entre cada serie. El primer temblor en cada serie sirve como control para la cuarta (fig. 10).

El monitoreo de cuatro series tiene varias ventajas sobre el monitoreo de frecuencia de estímulos lentos y tetánicos. No se necesitan valores de control. Es menos doloroso -- que si se producen con estímulos tetánicos repetidos. Una ventaja más del monitoreo de cuatro series es que no requiere el uso de instrumentos de registro.

Con la profundización del bloqueo no despolarizante, los temblores en cada una de las cuatro series se hacen indetectables en el orden de cuarto, tercero, segundo y primero en el 75, 80, 90 y 100 por ciento del bloqueo del primer temblor, - respectivamente.

DISEÑO EXPERIMENTAL.-

MATERIAL Y METODO.-

De la población que atiende quirúrgicamente el Hospital Regional "Gral. Ignacio Zaragoza" del ISSSTE, se tomó una muestra para integrar tres grupos de 20 pacientes cada uno (grupo I: Bromuro de Pancuronio; grupo II: Besilato de Atracurium y grupo III: Bromuro de Vecuronio) con edades que fluctuaron entre los 23 y 40 años, con edad promedio aritmético 37.15 ± 4.45 años para el grupo I; para el grupo II comprendieron de 26 a 40 años para una media aritmética de 33.6 ± 4.57 , en tanto que las edades en el grupo III iban de 22 a 40 años para una media aritmética de 36.5 ± 5.21 años. Los pesos oscilaron para el grupo I entre 45 y 95 Kgs con un promedio de 60.7 ± 11.64 , para el grupo II entre los 46 y 81 Kgs para un promedio de 61.9 ± 12.43 , y para el grupo III iban de los 45 a los 90 Kgs con una media aritmética de 61.29 ± 10.49 . En el grupo I hubo 19 pacientes femeninos y 1 masculino, en el grupo II fueron 19 pacientes femeninos y 1 masculino y en el grupo III los 20 pacientes fueron femeninos. El Estado Físico según la Sociedad Americana de Anestesiólogos, en el grupo I fueron 13 pacientes grado II y 7 pacientes grado I, en el grupo II de grado I fueron 9 pacientes y 11 pacientes grado II y del grupo III diez pacientes fueron grado II y diez pacientes fueron grado I. A todos los pacientes se les efectuó valoración preanestésica un día antes del procedimiento. La medicación preanestésica se efectuó media hora antes de que el pa--

ciente pasara a quirófano y consistió en atropina 10 mcgrs -- por kilogramo de peso por vía endovenosa, y Diazepam 100 mcgr por kilogramo de peso por la misma vía. A su llegada a quirófano todos los pacientes fueron monitorizados con tensión arterial y frecuencia cardiaca basal y cardioscopio. Se efectuó pre inducción con Citrato de Fentanyl a 3 mcgrs/Kg de peso. -- se aplicó el relajante muscular en el grupo I Bromuro de Pancuronio 100 mcgrs/Kgs de peso; en el grupo II Besilato de A--tracurium a 500 mcgrs/Kg de peso y en el grupo III Bromuro de Vecuronio a 100 mcgrs/Kg de peso. Un minuto después de aplicando el relajante muscular se hizo la inducción con tiopental a 5 mg/Kg de peso, ventilandose bajo mascarilla facial con oxígeno al 100 por ciento al mismo tiempo se instaló un neuroestimulador en el área del nervio cubital, iniciándose la estimulación por tren de cuatro cada 30 segundos hasta la depresión máxima de la respuesta contráctil, momento que se tomó -- como el inicio de acción. A los dos minutos de la aplicación del relajante muscular se intentó la intubación endotraqueal y en caso de que el monitoreo neuromuscular lo indicara, antes de los dos minutos, la intubación se llevaba a cabo. Las condiciones para intubación endotraqueal se calificaron por -- la escala de Fahey (Tabla I). La anestesia fue mantenida con halotano en circuito semicerrado con oxígeno al 100 por ciento. Los signos vitales se registraron a partir del inicio de

TABLA I

CALIFICACION	CONDICIONES DE INTUBACION TRAQUEAL
0	Cuerdas Vocales abducidas, buena visua lización y sin movimientos del pacien te.
1	Cuerdas vocales abducidas, buena visua lización pero con movimientos diafrag máticos a la intubación.
2	Cuerdas Vocales abducidas ligeramente, visualización pobre y tos a la intuba ción traqueal.
3	Cuerdas vocales abducidas ligeramente, visualización difícil con movimientos gruesos de las extremidades y tos a la intubación traqueal.

la aplicación del relajante muscular y después cada minuto, - hasta el minuto cinco. Se monitorizó el trazo electrocardio-- gráfico.

Cuando el acto anestésico-quirúrgico finalizó, se evaluó la relajación muscular mediante la neuroestimulación de tren de cuatro y en caso de no obtener respuesta contráctil se re- virtió el relajante muscular con nestogmina-atropina en rela- ción 1:1.

Los datos obtenidos durante ésta investigación fueron -- tratados desde el punto de vista estadístico, calculando pro- medio aritmético y desviación estandard, así como la prueba - "t" de Student.

R E S U L T A D O S.-

No hubo diferencia significativa entre los tres grupos - de pacientes en cuanto a edad y peso.

En cuanto al tiempo de intubación hubo diferencia esta-- dísticamente significativa ($p > 0.05$). Siendo para el pancuro- nio un tiempo de 121.5 ± 6.7 seg., Atracurium 117.6 ± 8.3 seg y para el vecuronio 116.4 ± 9.9 seg. (tabla II).

En el tiempo de latencia no hubo diferencia estadística- mente significativa ($p < 0.05$) (tabla III).

Por lo que hace a la duración, en el pancuronio el tiem-

	PANCURONIO	ATRACURIUM	VECURONIO
TIEMPO DE INTUBACION	121.5 ± 6.7 seg.	117.6 ± 8.3 seg	116.4 ± 9.9 seg

TABLA II

43
|

	PANCURONIO	ATRACURIUM	VECURONIO
INICIO DE ACCION	241.5 ± 78.2 seg	259.2 ± 84.8 seg	224.1 ± 62.8 seg

TABLA III

1
44
1

po promedio fue 125.6 ± 29.28 min; en el atracurium 45.53 ± 13.72 y en el vecuronio 53.13 ± 27.76 , lo que hace una diferencia altamente significativa ($p > 0.05$) (tabla IV).

En la repercusión cardiovascular hay una diferencia estadísticamente significativa por lo que hace a la presión arterial media a los 2 minutos entre pancuronio 114 ± 15.5 , Atracurium 107 ± 21.5 y Vecuronio 102.85 ± 18.69 ($p > 0.05$) (gráfica I).

Y en referencia a la frecuencia cardíaca, la diferencia es estadísticamente significativa ($p > 0.05$) entre pancuronio, atracurium y vecuronio, ya que en los minutos 1, 2, 3, 4 y 5, el Bromuro de Pancuronio produjo taquicardia (gráfica II).

De los 60 pacientes estudiados en el presente trabajo, - ocho pacientes en total presentaron rash: 2 en pacientes con pancuronio y 6 en pacientes relajados con atracurium.

D I S C U S I O N.-

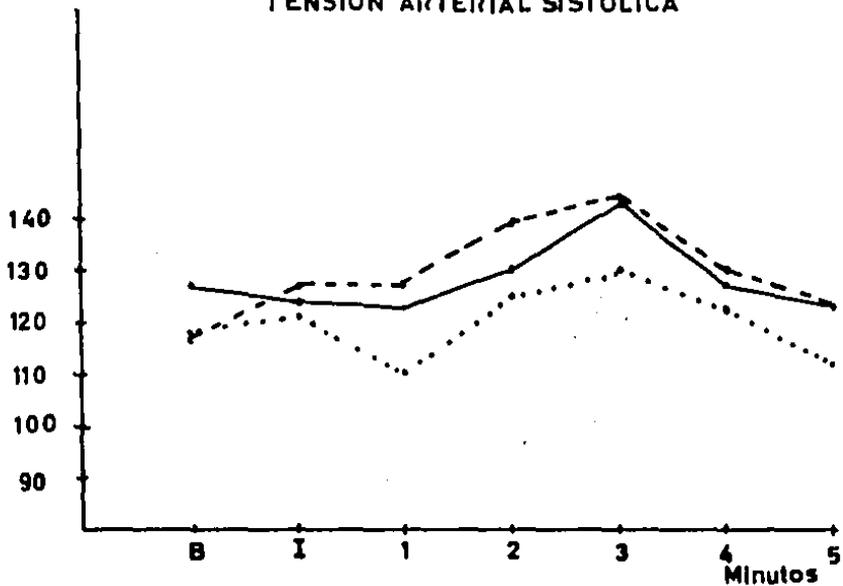
En 1975, en una editorial de Anesthesiology Savarese y - Kitz definen al fármaco bloqueador neuromuscular ideal con -- las siguientes características:

- 1).- Que su mecanismo de acción sea no despolarizante;
- 2).- De rápido inicio de acción;
- 3).- De corta duración;
- 4).- Rápida Recuperación;

	PANCURONIO	ATRACURIUM	VECURONIO
DURACION	125.6±29.2 min.	45.5±13.7 min.	53.1± 27.7 min.

TABLA IV

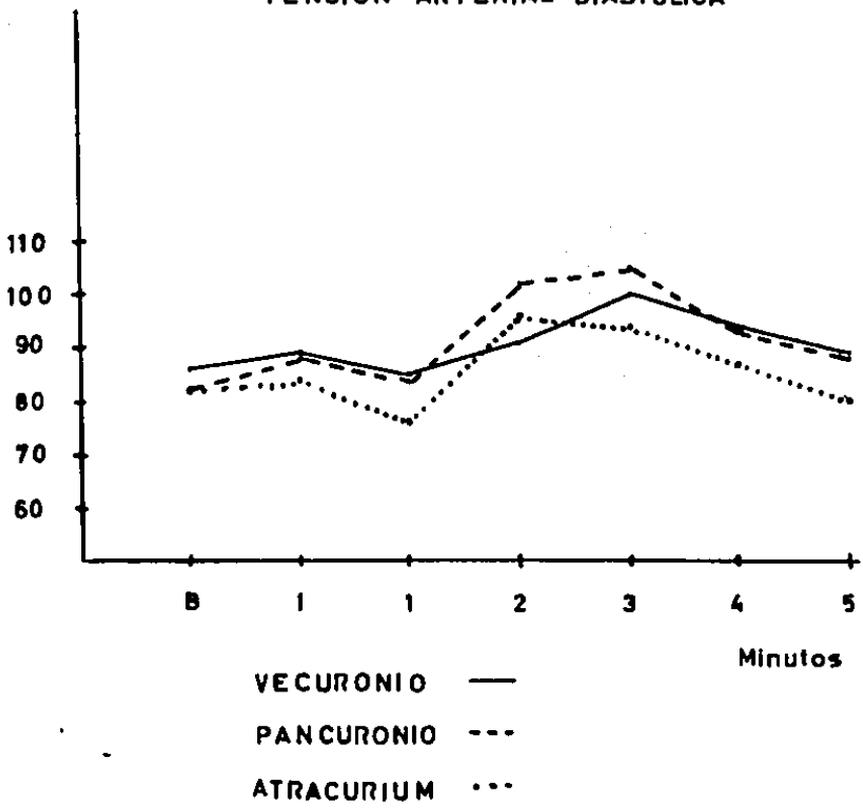
TENSION ARTERIAL SISTOLICA



VECURONIO —
PANCURONIO ---
ATRACURIUM ···

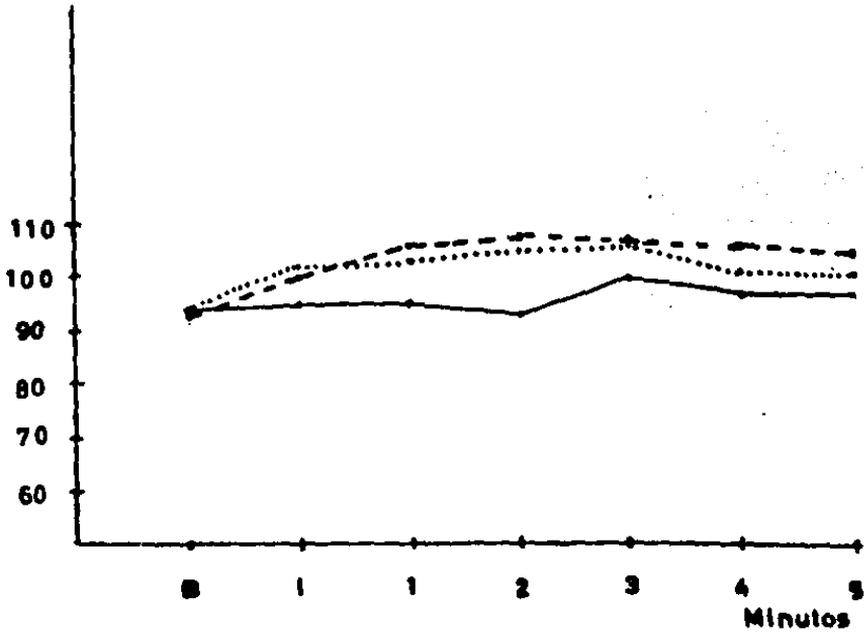
GRAFICA Ia

TENSION ARTERIAL DIASTOLICA



GRAFICA Ib

FRECUENCIA CARDIACA



VECURONIO —
PANCURONIO ---
ATRACURIUM ...

GRAFICA II

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 49 -

- 5).- No acumulativo;
- 6).- Sin efectos colaterales cardiovasculares;
- 7).- Sin liberación de histamina;
- 8).- Que sea revertido por inhibidores de las colinesterasas;
- 9).- Alta potencia y
- 10).- Que sus metabolitos sean inactivos.

De los medicamentos utilizados en el presente estudio, - los fármacos que más se acercan al relajante muscular ideal - hipotético son el Besilato de Atracurium y el Bromuro de Vecuronio, sin llegar a reunir los diez parámetros.

Debido a que el tiempo para la intubación del paciente - resultó más corto en los pacientes en los que se utilizó Atracurium y Vecuronio, que en los que se utilizó el Pancuronio, hace a los primeros fármacos como elegibles para la inducción en el paciente con estómago lleno.

En cuanto a las cirugías de tiempo prolongado, siempre y cuando el paciente no tenga compromiso de hepatopatía, nefropatía o cardiopatía, el fármaco de elección sería el Bromuro de Pancuronio por su larga duración. Aunque la corta duración del Besilato de Atracurium y Vecuronio, sería solucionada con dosis subsecuentes y máxime si se toma en cuenta que ambos carecen de efectos acumulativos.

La taquicardia provocada por el Bromuro de Pancuronio, -

lo hace peligroso en un paciente con cardiopatía isquémica, - ya que aumenta el consumo de oxígeno por el miocardio y predispondría a un cuadro isquémico. Y precisamente la cardioestabilidad del atracurium y vecuronio los hacen fármaco de elección en éste tipo de pacientes.

En el paciente con hepatopatías, se debe contraindicar - el bromuro de pancuronio y vecuronio, ya que su metabolismo - se efectúa en hígado, siendo el fármaco de elección para éstos casos el Besilato de Atracurium, sin olvidar la precaución que se debe tener con su metabolito, la laudanosina, ya que su metabolismo es hepático.

En el caso del paciente insuficiente renal o con otro tipo de nefropatía, se debe utilizar el Besilato de Atracurium y el Bromuro de Vecuronio, ya que su excreción por vía renal es mínima.

Por otra parte, la liberación de histamina por el Besilato de atracurium, nos debe hacer tomar nuestras precauciones en el uso de éste medicamento en pacientes con antecedentes - de asma bronquial o cuadro de atopias.

BIBLIOGRAFIA.-

- 1.- Alf HH, Savarese JH, Basta SJ, Sunder N, Gionfriddo M, - Lineberry C: Farmacología Clínica del Atracurio: Un nuevo relajante muscular no despolarizante de acción intermedia. Internacional Anesthesia Research Society Meeting Marzo 1982.
- 2.- Antonio RP; Bloqueo Neuromuscular en Lebowitz P, Técnicas de Anestesiología Massachusetts General Hospital. Ed Limusa: 1983:65-78.
- 3.- Ayala SS, Pineda DMV, Moreno ACR, Pérez MG, Pérez FI: Es tudio comparativo del pancuronio y vecuronio en su in-- fluencia sobre la presión intraocular. Rev. Mex. Anest. 1985:8:81-89.
- 4.- Clinics in Anaesthesiology. Neuromuscular Blockade. W.B. Saunders Company. April:1985.
- 5.- Collins V; Anestesiología: Ed. Interamericana: 1978: 400 462.
- 6.- Clinical Experiences with Norcuron: Excerpta Médica --- 1983.
- 7.- Gramstad L, Lilleaasen P, Minsaas B: Onset Time and dura^o tion of action for Atracurium, Org NC45 and Pancuronium; Br. J. Anaesth: 1982, 54/8, 827-830.
- 8.- Gramstad L, Lilleaasen: Dose-Response Relation for atra- curium, Org NC45 and Pancuronium: Br. J. Anesth:1982, -- 54/6, 647-651.
- 9.- Gramstad L, Lilleaasen P, Minsaas B: Comparative study - of atracurium, vecuronium (Org NC45) and Pancuronium: Br J. Anaesth, 1983, 55/Suppl.1,955-965.
- 10.- Koelle GB: Agentes de Bloqueo Neuromuscular, en Goodman LS, Gilman A: Bases Farmacológicas de la Terapéutica, Ed Interamericana; 1978:482-492.
- 11.- Laredo AM, Jiménez BJA, Ramírez AJ: Org NC45 Relajante - Muscular No Despolarizante. Rev. Mex. Anest. 1984: 7: -- 133-137.
- 12.- Mellman SE, Sol RY, Charles TJD, Pérez GE, Tandazo RkE: Estudio comparativo del Bromuro de Pancuronio con el Bro^o muro de Vecuronio en Pediatría: 1984: 7: 211-217.

- 13.- Pineda DMV, Galindo MEL, Moreno ACR, Ayala SS, Trejo RL: Bromuro de Vecuronio (Org NC45) en el paciente pediátrico con Insuficiencia Renal Crónica. Rev. Mex. Anest. --- 1986: 9: 65-72.
- 14.- Robertson FN, Booiij LDH, Fragen RJ, Crul JF: Clinical -- comparison of atracurium and vecuronium (Org NC45). Br. J. Anaesth. 1983, 55/2, 125-129.
- 15.- Sánchez MR, Ochoa GP, González RAM: Valoración de un nuevo agente bloqueador neuromuscular. El Bromuro de Vecuronio. Rev. Mex. Anest: 1984: 7: 87-90.
- 16.- Twohig MM, Ward S, Corall IM: Conditions for tracheal intubation using atracurium compared with pancuronium. Br. J. Anaesth. 1983, 55/Suppl. 1, 87S-89S.
- 17.- Vander, Sherman y Luciano: Músculo en Fisiología Humana Segunda Edición; Mc Graw Hill; 1975: 145: 157.