



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN**

**“VALORACIÓN DE UN BLOQUEADOR NO DESPOLARIZANTE
(VECURONIO) Y UNO DESPOLARIZANTE (SUCCINILCOLINA) SOBRE LA
ACTIVIDAD ELÉCTRICA Y FUERZA DE CONTRACCIÓN CARDIACA DE
Rattus norvegicus”**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:

MEDICO VETERINARIO ZOOTECNISTA

**PRESENTA:
ENRIQUE VALDEZ PÉREZ RUL**

ASESOR: M.V.Z. JAVIER FROYLÁN LAZCANO REYES.

COASESOR: M.V.Z EMILIO LÓPEZ RODRÍGUEZ.

CUAUTITLAN IZCALLI, EDO. DE MEX.

2008



FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN
 UNIDAD DE LA ADMINISTRACION ESCOLAR
 DEPARTAMENTO DE EXAMENES PROFESIONALES

ASUNTO: VOTOS APROBATORIOS
 U. N. A. M.
 FACULTAD DE ESTUDIOS
 SUPERIORES CUAUTITLAN

DRA. SUEMI RODRIGUEZ ROMO
 DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLAN
 PRESENTE



ATN: L. A. ARACELI HERRERA HERNANDEZ
 Jefe del Departamento de Exámenes
 Profesionales de la FES Cuautitlán

Con base en el art. 28 del Reglamento General de Exámenes, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la Tesis:
"Valeración de un bloqueador-ne despolarizante (Vecurenie) - -
y uno despolarizante (Succinilcolina) sobre la actividad - -
eléctrica y fuerza de contracción cardíaca de Rattus norvegicus".

que presenta el pasante: Enrique Valdez Pérez Rul
 con número de cuenta: 098557745 para obtener el título de:
Médico Veterinario Zootecnista.

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el EXAMEN PROFESIONAL correspondiente, otorgamos nuestro VOTO APROBATORIO.

ATENTAMENTE

"POR MI RAZA HABLARA EL ESPIRITU"

Cuautitlán Izcalli, Méx. a 20 de Mayo de 2008

PRESIDENTE	Dr. Jorge Luis Térrera Pérez	
VOCAL	M.C Víctor Pérez Valencia	
SECRETARIO	MVZ. Javier Freylán Lazcano Reyes	
PRIMER SUPLENTE	OFB. Juana Alicia Alquicira Camacho	
SEGUNDO SUPLENTE	MVZ. Luis Reaelfe Vázquez Huante	

DEDICATORIA:

A dios por permitirme llegar hasta este momento...

A mis padres y hermanos por sus desvelos, por sus palabras de aliento en todo momento por sus regaños, por su orientación, por recibir su apoyo incondicional durante toda mi carrera.

A mi esposa por compartir la misma pasión y nobleza hacia los animales.

A mis abuelos pues sin el ejemplo de lo que son ahora y lo que representan en mi familia esto no seria lo mismo.

A todos mis profesores de esta facultad y a los que indirectamente me ayudaron a crecer en el aspecto profesional.

A mis otros Hermanos que compartieron su vida durante casi 5 años y siguen conmigo amigos, Eli, Fabi, David, Rene, Fer, Miguel, Claudio, la lista es muy grande pero gracias a todos.

A mi asesor por su paciencia y entrega para todo lo que hace, es una persona que me inspira y respeto mucho.

A todos los profesores que llegaron a ser mis amigos y símbolo de lo que soy, Rito Valdez, Víctor Pérez, Alfredo Cebada, y muchos más gracias de verdad.

Y en especial a todos los animales que contribuyeron con su vida a mi aprendizaje.

Gracias a mi universidad por que me dio y sigue dando el conocimiento a muchas personas y eso con nada se puede pagar.

Gracias a todas las personas que creen en mi.

INDICE	Página
Resumen.	5
Introducción.	6
Historia de los Bloqueadores Neuromusculares	6
Fisiología de la placa Motora.	8
Fisiología del sistema Nervioso Periférico.	10
Fisiología del Corazón.	13
Tipos de bloqueo Neuromuscular.	17
Tipos de bloqueadores Neuromusculares.	20
Justificación.	43
Objetivos.	44
Metodología.	45
Análisis de resultados.	51
Discusión.	56
Conclusiones.	61
Bibliografía.	63

RESUMEN

El objetivo de este trabajo fué determinar las diferencias de los efectos farmacológicos entre el bromuro de vecuronio y succinilcolina sobre la actividad cardiaca y elaborar un modelo biológico en *Rattus norvegicus* para valorar la contracción y actividad eléctrica cardiaca. Así mismo, comparar el efecto del vecuronio contra succinilcolina sobre la actividad mecánica y eléctrica de corazón.

Se adquirieron 30 ratas del bioterio de la FES campo 4, de esta población se seleccionó al azar, cada uno de los individuos que formaron un modelo compuesto de 4 combinaciones (4 experimentos) con 14 repeticiones, con dos variables independientes: Tipo de fármaco y dosis, y dos niveles para cada variable, para la variable 1 son el Vecuronio y la Succinilcolina, y para la segunda variable con dosis de 0 mg. y dosis de 1 mg.

A cada uno de los individuos se le inyectó el anestésico tiletamina (Zoletil®) en dosis de 30mg. /kg., después de 10 minutos la rata quedó anestesiada para la cirugía posterior. Se conecto a un ventilador automatico y se realizó la disección de las venas yugulares izquierda y derecha, que se utilizaron para la administración de los fármacos empleados. Se realizo la toma de los registros basales (tensión muscular y ECG), para luego colocar el fármaco en cuestión, directo a la yugular, y después de tres minutos se evaluó el efecto del fármaco sobre la tensión muscular y ECG. De los registros obtenidos, se midieron las ondas respectivas del ECG mediante las herramientas del programa Biopac Student Lab v 3.67, el cual facilita una medición exacta de las variables estimadas: voltaje (mV.), fuerza de contracción (g.).

Hubo una diferencia significativa, ($P < 0.05$) para el tipo de fármaco en los factores de frecuencia cardiaca y fuerza de contracción siendo mayor para succinilcolina, y duración de la contracción observándose incremento a favor de vecuronio para el evento mecánico. Esto demuestra una diferencia al usar los relajantes musculares vecuronio y succinilcolina.

INTRODUCCIÓN

Historia de los bloqueadores neuromusculares

El curare fue usado durante siglos por indios sudamericanos en la caza, y su evolución en el diseño de fármacos comenzó cuando las historias de las misteriosas “muertes voladoras” fueron llevadas de aquí al viejo mundo por conquistadores españoles (Raghavendra, 2002).

Claude Bernard fue el primero en investigar las aplicaciones del curare, describiendo en 1865 sus acciones sobre la unión neuromuscular. Sin embargo, su empleo quedó relegado a los laboratorios de fisiología, hasta que en 1934 Cole lo empleó por primera vez en la clínica, para el tratamiento de un tétanos” (Unzueta *et al.*, 2000).

Al igual que “la primera administración de curare en una anestesia general puede atribuirse al cirujano alemán Lawen, en 1912. (Unzueta *et al.*, 2000).

Desde que en 1935 Harold King sintetiz6 el primer bloqueador muscular no despolarizante (BMND), la d- tubocurarina (dTTC), todas la investigaciones posteriores se han encaminado a sintetizar nuevos farmacos que se acerquen a la definici6n del relajante ideal (L6pez, *et al.*, 2001).

Bovet, quien se había trasladado a Italia, había publicado su trabajo sobre suxametonio en 1949 para su contribuci6n a la farmacología, le concedieron el premio Nobel de Medicina en 1957 hacia el final de los años 1950, la d-tubocurarina y gallamina (dos no-depolarizantes) y suxametonio (depolarizante) estaban disponibles. Todas tenían varias desventajas. (Raghavendra, 2002).

Viljoen recomend6 la utilizaci6n del curare como único relajante para intubaci6n y mantenimiento para cirugía cardíaca (Fawzy, 1993).

En 1970, Wynands *et al.* recomendaron el uso de succinilcolina para facilitar intubación, seguido inmediatamente por incrementos de d-tubocurarina (6-9 mg.) para producir parálisis completa en 10-12 minutos, la d-tubocurarina se administra de esta manera para evitar la hipotensión que complica la administración de grandes dosis dadas en cortos periodos de tiempo (Fawzy, 1993).

El descubrimiento de los agentes bloqueadores neuromusculares se ha concentrado en producir drogas no despolarizantes que tengan una rápida acción, desprovistas de efectos cardiovasculares adversos, que produzcan parálisis cortas, o de una duración intermedia, que no sean acumulativas y que permitan una recuperación completa (Clutton, 1998).

En ciertos estudios de Green en ovejas presentaron sensibilidad a ambos agentes despolarizantes suxametonio y a los fármacos no despolarizantes. La resistencia al bloqueo anticolinesterasa ocurrió en ovejas administrando vecuronio (Clutton, 1994).

Los relajantes musculares sintéticos se han desarrollado para mejorar la selectividad músculo ganglionar (Jonsson *et al.* 2004), y se cree que tienen baja afinidad para otros receptores de Acetilcolina (Jonsson *et al.* 2004). En años recientes, sin embargo, estudios realizados en receptores nicotínicos de humanos para Acetilcolina, expresados en oocitos de *Xenopus*, indican que los agentes bloqueadores no despolarizantes tienen afinidad a algunos receptores nicotínicos colinérgicos. Este grupo de receptores nicotínicos de Acetilcolina está presente en el cerebro, ganglio periférico, médula adrenal y cuerpos carotídeos (Jonsson *et al.*, 2004).

El vecuronio es un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante, aunque tenga una estructura similar, estudios experimentales realizados en especies diferentes han mostrado que este compuesto afecta el sistema cardiovascular con potencia diferente (Melnikov *et al.*, 1999), el vecuronio posee las propiedades simpaticomiméticas que son menos pronunciadas que aquéllas producidas por el pancuronio (Melnikov *et al.*, 1999).

Fisiología de la Placa Motora

La transmisión neuromuscular ocurre cuando la acetilcolina liberada por el nervio motor se une y estimula a los receptores sinápticos, produciendo la despolarización de la placa motora. Esta despolarización alcanza la zona perisináptica, estimula canales de Na^+ voltaje dependientes que pasan del estado de reposo al estado activo, y se propaga hacia la fibra muscular produciendo una contracción muscular. Estos canales de Na^+ necesitan que termine la despolarización de la placa motora para volver a su estado de reposo; si la despolarización persiste (v.g. por acción de la succinilcolina (Sch)) los canales pasan del estado activo al inactivo, estado en el cual son insensibles a despolarizaciones adicionales (González *et al.*, 2002).

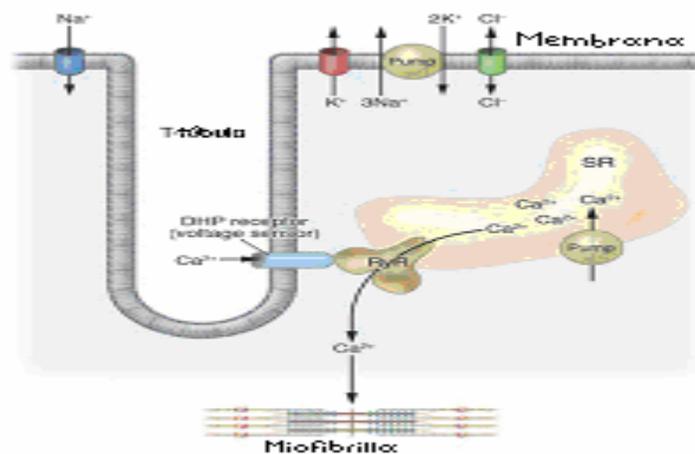


Figura 1. La unión neuromuscular es la zona de contacto entre la fibra nerviosa terminal y la membrana especializada de la fibra muscular (Chumillas *et al.*, 2000).

El transmisor químico es la acetilcolina (Ach), sintetizada en la terminación nerviosa a partir de acetil-coenzima A y colina por la colina-acetiltransferasa, y almacenada en vesículas sinápticas de Ach. Estas vesículas se agrupan en sitios específicos de la membrana presináptica denominados zonas activas (Chumillas *et al.*, 2000).

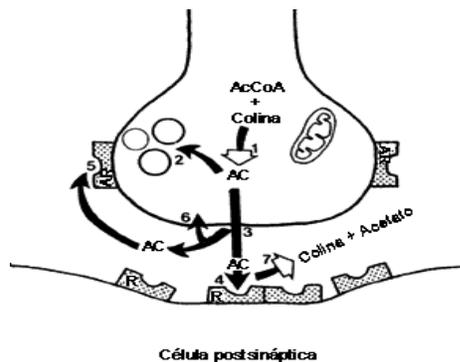


Figura 2. Anatomía y fisiología de la unión mioneural. Notese los diferentes pasos: 1.- síntesis, 2.- almacenamiento, 3.- liberación, 4.-unión al receptor y metabolismo de la acetilcolina. (Chumillas *et al.*, 2000).

En reposo, existe una liberación espontánea cuántica intermitente a una frecuencia de 15 “cuantos” por segundo, correspondiente a exocitosis de vesículas, que depende de la concentración de calcio extracelular y de la temperatura. Los ‘cuantos’ de Ach liberada pueden unirse a la glicoproteína de la membrana postsináptica, denominada receptor para la acetilcolina (RAch), y abrir durante escasos milisegundos las vías de iones de RAch, lo cual produce breves despolarizaciones de la membrana en la unión neuromuscular llamadas potencial miniatura de placa motora (PMPM). A los pocos segundos, la Ach es hidrolizada por la acetilcolinesterasa en ácido acético y colina (Chumillas *et al.*, 2000).

Las partes que conforman la unión neuromuscular (UNM) son: una sinapsis formada por un nervio motor y por una fibra muscular, separados por una hendidura sináptica. A su vez la membrana de esta fibra muscular tiene tres zonas características, 1) la placa motora que forma esta sinapsis, 2) una zona perisináptica y 3) la membrana muscular como tal (González *et al.*, 2002).

Entonces un potencial de acción en la terminal nerviosa ocasiona la apertura de los canales de calcio sensibles al voltaje con un aumento de la concentración de este ión en la terminal nerviosa, y da como resultado la liberación de Ach que, en condiciones normales, permite el suficiente número de uniones con el receptor como para producir la aparición del potencial de placa motora (PPM). La cantidad liberada depende

fundamentalmente de las vesículas disponibles para la liberación inmediata y de la concentración de Ca^{2+} . La amplitud del PPM en condiciones normales es suficiente para superar el valor umbral y desencadenar el potencial de acción que puede transmitirse a lo largo de la membrana muscular y dar lugar a la contracción (Chumillas *et al.*, 2000).

La UNM tiene receptores colinérgicos nicotínicos, se describen tres tipos de estos receptores, morfológica y funcionalmente diferentes entre sí: sinápticos, extrasinápticos y de terminal neural (Guyton, 1991). Los receptores sinápticos, también denominados receptores maduros, se ubican sólo en la sinapsis, su síntesis requiere del estímulo del nervio motor sobre la fibra muscular y son más sensibles a los agentes antagonistas que a los agonistas (González *et al.*, 2002).

En la placa motora muscular nicotínica, el receptor de acetilcolina (AChR), abre el canal de estado cerrado, y, durante la presencia constante del transmisor, ocurre la desestabilización, sólo después del retiro del transmisor, el canal puede reponerse de la desensibilización y posteriormente estará disponible para otra apertura (Jurkat *et al.*, 2005).

Fisiología del Sistema Nervioso Periférico

El sistema nervioso parasimpático emerge del sistema nervioso central (SNC) a través de los nervios craneales III, V, VII, IX y X y de las porciones sacras del cordón espinal. El 75% de las fibras del sistema nervioso periférico (SNP) están en el nervio vago, inervando la mayoría de las estructuras torácicas y abdominales. En contraste con el sistema nervioso simpático cuyas fibras preganglionares son cortas y hacen relevo en los ganglios de la cadena simpática paravertebral, las fibras preganglionares del sistema nervioso parasimpático son largas y las postganglionares cortas, localizadas en la pared de los órganos inervados (Patiño, 2004).

El neurotransmisor implicado en la transmisión del impulso nervioso en el sistema nervioso parasimpático es la Ach, y la terminal nerviosa es el sitio de síntesis, almacenamiento y liberación de este neurotransmisor (Patiño, 2004).

La síntesis de Ach resulta de la combinación de colina y acetil-coenzima A, lo cual tiene lugar bajo el control enzimático de la colina acetil-transferasa. La colina penetra al citoplasma de la terminal nerviosa por un sistema de transporte activo. La acetil-coenzima A es sintetizada en la mitocondria, la Ach así sintetizada, es entonces almacenada en vesículas presinápticas, las cuales se ubican muy cerca a la membrana de la terminal nerviosa, en un sitio que se ha llamado la zona activa (Patiño, 2004).

Cuando un impulso nervioso generado por el sistema nervioso central (o un estimulador nervioso periférico), es propagado a la terminal nerviosa, este potencial de acción nervioso induce un cambio en la permeabilidad de los canales de sodio, iniciándose la despolarización y permitiendo la entrada de iones de calcio. Los iones de calcio promueven la fusión de la membrana de la vesícula con la membrana de la terminal nerviosa, provocando la liberación de la Ach a la hendidura sináptica por un mecanismo de exocitosis (Patiño, 2004).

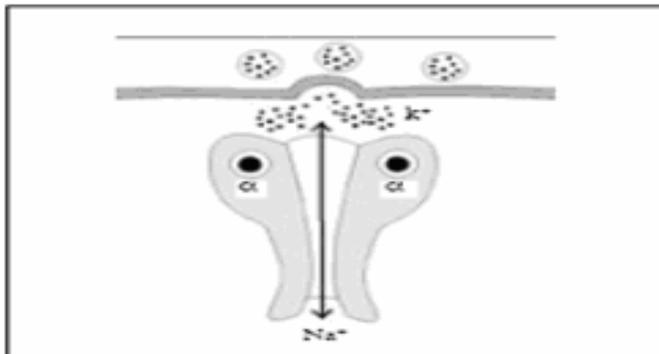
Continuando con el tema, una vez que la Ach está en la hendidura sináptica, se puede unir a los receptores colinérgicos, cuya unión es muy breve (1 mseg.) ya que es rápidamente metabolizada por la enzima acetilcolinesterasa, a colina y acetato. La colina es nuevamente retomada y reutilizada para nueva síntesis de Ach (Patiño, 2004).

Los receptores colinérgicos los podemos clasificar como muscarínicos y nicotínicos. Algunos de los receptores muscarínicos los podemos encontrar en: corazón (causal de bradicardia), en músculo liso de tracto gastrointestinal (peristalsis y relajación de esfínteres), glándulas exocrinas (aumento de secreciones), bronquios (espasmo bronquial), tracto urinario, ojo (contracción del músculo circular del iris), etc. Los

receptores nicotínicos se encuentran en los ganglios autónomos (simpáticos y parasimpáticos) y en la unión neuromuscular. Parece que los receptores nicotínicos de la unión mioneural y de los ganglios tienen algunas diferencias y de ahí sus distintas respuestas ante una misma droga (Patiño, 2004).

La atropina bloquea los efectos muscarínicos de la ACh, pero la intensidad de la respuesta depende de la dosis, las dosis bajas bloquearán los receptores muscarínicos cardíacos, mientras no lo hace con las respuestas del músculo liso. Esto a su vez sugiere que los receptores muscarínicos son también diferentes al igual que los nicotínicos (Hardman, 1996).

Los sitios de unión para la acetilcolina están localizados en el lado extracelular de cada subunidad alfa. Sólo cuando ambas subunidades alfa son ocupadas cada una, por una molécula de acetilcolina, el receptor se activa (Patiño, 2004).



*Figura 3. Receptor nicotínico activado.
(Patiño, 2004)*

La activación del receptor implica un cambio configuracional, apareciendo un canal (ionóforo) en el centro del receptor. Este canal que permanece abierto unos cuantos milisegundos, permite el movimiento de K^+ hacia fuera de la célula y la entrada de Na^+ y Ca^{2+} , iniciándose un potencial de acción que despolariza la membrana postsináptica.

Este potencial se propaga a toda la membrana muscular para iniciarse el complejo fenómeno de la contracción muscular (Patiño, 2004).

Fisiología del Corazón

El corazón tiene la propiedad de contraerse por sí solo. Esto lo realiza gracias a unas células musculares especiales que se encuentran en el nódulo sinusal o seno auricular, marcando el ritmo sinusal (Latarjet *et al.*, 1990).

Para bombear sangre e impulsar la circulación, el corazón necesita generar continuamente impulsos eléctricos. Estos impulsos son transmitidos a través del corazón por el sistema de conducción cardíaca, haciendo que dicho órgano se contraiga (Shaw, 1996).

Un tejido miocárdico especial, es el que forma el sistema de origen y conducción de los estímulos eléctricos que provocan las contracciones cardíacas (Guyton, 1991).

Este tejido ha sido llamado nodal porque los elementos musculares que lo forman presentan una disposición en forma de nudo; están formados por una red de delicadas fibras diferenciadas del restante tejido miocárdico, con pocas fibrillas, mas nucleos y entremezcladas con elementos conectivos. Este tejido especial, aún siendo muscular, no tiene función contráctil, pero por su especial metabolismo es capaz de producir automáticamente y de transmitir los estímulos eléctricos que van a estimular la contracción del miocardio (Guyton, 1991).

Este está dividido fundamentalmente en dos partes distintas: el nódulo, centro de formación de los estímulos, y el sistema fascículo aurículo-ventricular, en el cual se puede distinguir una porción superior (nódulo de Tawara), situado en la base del tabique interauricular, a la derecha de la pared posterior de la parte fibrosa de la aorta, y una prolongación hacia el tabique interventricular (Fascículo de His), que rápidamente se

divide en dos ramas (izquierda y derecha), que se ramifican en filamentos cada vez más finos, tomando contacto con las fibras miocárdicas hasta su punta (Rouviere *et al.*, 1988).

La velocidad de conducción es mayor en la rama izquierda del fascículo que en la derecha. Esto permite que el músculo del ventrículo izquierdo, que es más grande, se contraiga simultáneamente con el ventrículo derecho (Shaw, 1996).

El nodo sinoauricular (SA), está situado en la aurícula derecha, en el punto en que la vena cava superior se une a la masa del tejido auricular, actúa como el marcapaso principal del corazón. En condiciones de reposo, el nodo genera de 60 a 100 latidos/min. (Shaw, 1996), (Ganong, 1994).

El nodo auriculoventricular (AV) está situado en la aurícula derecha, entre el seno coronario y la valva septal de la válvula tricúspide, el nodo AV no posee células de marcapaso, pero el tejido de unión que lo rodea sí las contiene (Guyton, 1991), (Ganong, 1994).

Al conducir el nodo AV el impulso auricular a los ventrículos, causa una demora de 0.04 segundos. Esto permite que los ventrículos relajados se llenen con sangre mientras las aurículas se contraen (Shaw, 1996).

El fascículo de His es un sitio marcapaso, de ordinario descarga cuando el nodo SA no genera un impulso a la frecuencia normal, o cuando el impulso no alcanza la unión AV. Las fibras de Purkinje, red difusa de fibras musculares, situada debajo del endocardio, transmite impulsos con mayor rapidez que cualquier otra parte del sistema de conducción. Este sitio marcapaso descarga cuando los nodos SA y AV no generan un impulso, o cuando el impulso normal es bloqueado en ambas ramas del fascículo. El sistema de conducción intraventricular se conoce como His-Purkinje (Shaw, 1996).

Los estímulos se originan normalmente en el nódulo del seno, nodo seno-auricular (SA); salen los impulsos a través de tractos internodales de fibras lentas hasta llegar al seno auriculo-ventricular (AV), y después de éste, a través del fascículo de His y de sus ramas, que se terminan con las fibras de Purkinje que inervan a los cardiocitos de los dos ventrículos. La transmisión de estos estímulos eléctricos produce corrientes de acción que se registran con el electrocardiograma. La formación de estos estímulos es automática por el tejido específico, pero puede ser modificada en el tiempo y en el modo de conducción por excitaciones nerviosas que pueden alcanzar a la inervación autónoma que el corazón posee, intrínsecas al órgano e independiente del sistema nervioso central, o por el sistema nervioso autónomo de nuestro organismo (vago y simpático), que pueden influir por vía refleja (Rouviere *et al.*, 1988).

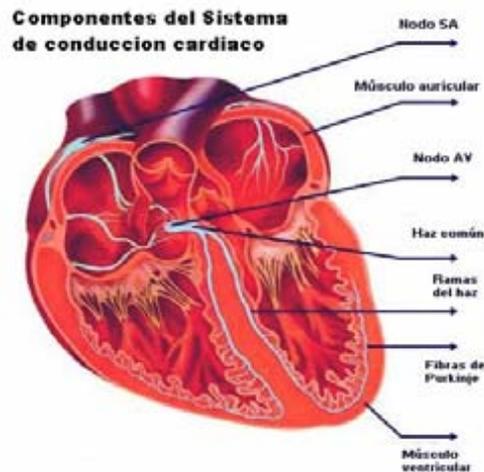


Figura 4. Componentes del sistema de conducción cardíaco (Bustamante, 2004).

El sistema nervioso simpático inerva la aurícula y el ventrículo; utiliza como neurotransmisor la noradrenalina y también la adrenalina (receptores beta-adrenérgicos). Su inervación provoca un aumento de frecuencia cardíaca (cronotropo positivo), un aumento de la fuerza de contracción (ionotropo positivo) y un aumento de la velocidad de transmisión de los impulsos eléctricos del corazón (dromotropo positivo) (Rouviere *et al.*, 1988).

El parasimpático, sólo inerva la aurícula, aunque su acción también llega por difusión hasta el ventrículo, su neurotransmisor es la acetilcolina (receptores muscarínicos). Su inervación provoca una disminución de frecuencia cardíaca (cronotropo negativo), una disminución de fuerza de contracción (ionotropo negativo) y una disminución de la velocidad de transmisión de los impulsos eléctricos del corazón (dromotropo negativo). En estado basal predomina el parasimpático, es decir, el corazón funciona en equilibrio como freno y acelerador en cada uno de los casos (Rouviere *et al.*, 1988), (Latarjet *et al.*, 1990).

Los aspectos morfológicos del sistema de conducción cardíaco se mantienen permanentemente actualizados, debido a que de su estructura normal, dependerá el ritmo cardíaco y la distribución normal del impulso a través del miocardio(Trindade *et al.*, 2001).

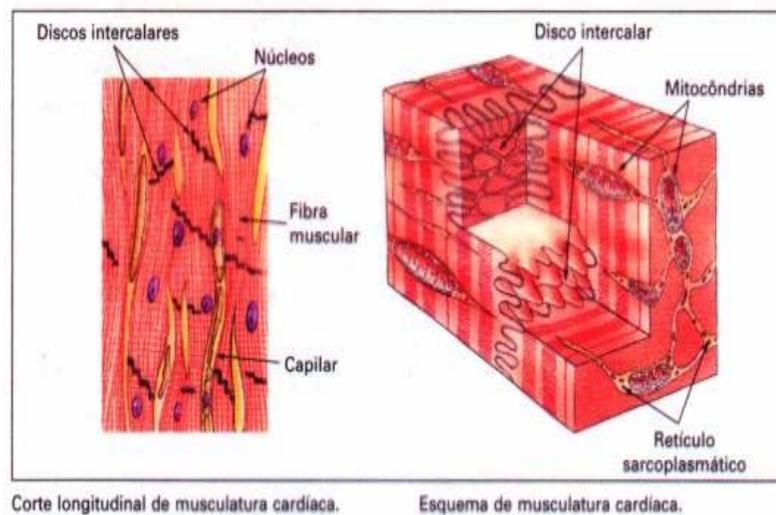


Figura 5. Conformación muscular cardíaca en diferentes cortes, notese la distribución nuclear (Orts, 1983)

Tipos de Bloqueo Neuromuscular

Bloqueo Despolarizante: Es el producido por drogas que mimetizan la acción de la acetilcolina. El prototipo de estas drogas es la succinilcolina, la cual se une a las subunidades alfa del receptor nicotínico por un tiempo mayor que la acetilcolina. Por tanto, la membrana postsináptica despolarizada no puede responder a la subsecuente liberación de acetilcolina. Es también denominado bloqueo de fase uno (Patiño, 2004).

Bloqueo dual: Es la progresión de un bloqueo de fase uno o despolarizante a un bloqueo no despolarizante. Se ve clínicamente como una complicación del uso de dosis fraccionadas de succinilcolina. Su manejo incluye el uso de ventilación controlada hasta la recuperación del paciente, o el uso titulado y monitorizado (con estimulador de nervio periférico) de drogas anticolinesterasa. Su mecanismo de producción parece ser una desensibilización de los receptores a la acción de la succinilcolina. Ésta se uniría a las subunidades alfa del receptor y no provocaría apertura del canal, produciendo un bloqueo de los receptores para la acetilcolina, y por tanto; un bloqueo de tipo no despolarizante (Patiño, 2004).

Bloqueo no despolarizante: Es un bloqueo competitivo por los receptores de la unión neuromuscular. Las drogas de este tipo se unen a una o las dos subunidades alfa del receptor colinérgico e impiden que la acetilcolina se adhiera a él provocándose entonces relajación muscular. Entre estas drogas tenemos el bromuro de pancuronio y el vecuronio entre otros (Patiño, 2004).

Tipo de Fármaco	Agente
Despolarizantes	Succinilcolina
No despolarizantes	Atracurio Cisatracurio Mivacurio
Esteroides	Vecuronio Rocuronio Pancuronio

Cuadro 1. Clasificación de bloqueadores neuromusculares de acuerdo a su tipo de acción tomado de Patiño, 2004.

Los RM se unen al receptor y lo pueden estimular como un agonista, produciendo despolarización (bloqueo despolarizante) u ocupar e impedir el acceso de la acetilcolina a éste, evitando así la despolarización (bloqueo no despolarizante). De acuerdo a su mecanismo de acción los BNM se clasifican en despolarizantes (BNMD) y no despolarizantes (BNMND) (González *et al.*, 2002).

Los bloqueadores neuromusculares despolarizantes (BNMD) imitan la acción de la acetilcolina, estimulan el receptor produciendo una despolarización inicial de la placa motora, ésta persiste en el tiempo y es seguida por un período de insensibilidad a despolarizaciones adicionales (canales de Na⁺ voltaje dependientes en estado inactivo), lo que se manifiesta clínicamente como relajación muscular (González *et al.*, 2002), primero causando contracciones de músculo (fasciculaciones) y luego la parálisis (Raghavendra, 2002).

Los BMND se unen a los receptores nicotínicos colinérgicos post-sinápticos de la placa motora, compitiendo con la acetilcolina por la ocupación de dichos receptores como antes mencionado. Por lo tanto, su mecanismo de acción puede ser interrumpido con inhibidores de acetilcolinesterasa como la neostigmina, fisostigmina o edrofonio (Revilla *et al.*, 2001).

El margen de seguridad de los RM en relación a su efecto vagolítico por bloqueo de los receptores muscarínicos, se mide con la relación dosis efectiva (DE), DE₅₀ para el bloqueo vagal / dosis DE₉₅ para el bloqueo neuromuscular.

La dosis DE₅₀ para el bloqueo vagal corresponde a la dosis de relajante necesaria para elevar en un 50% la frecuencia cardiaca (Adams, 2001). La dosis DE₉₅ para bloqueo neuromuscular es la dosis necesaria para producir una depresión de un 95% de la respuesta del aductor del pulgar ante un estímulo eléctrico estandarizado en el nervio cubital (Bustamante, 2000).

El bloqueo neuromuscular es un componente importante de la mayor parte de procedimientos que requieren de la anestesia general para facilitar la intubación traqueal y el procedimiento quirúrgico. Los BMND por lo general son preferidos debido a efectos menos adversos que los fármacos despolarizantes (Adams, 2001). Según su estructura química, dos clases de agentes no-depolarizantes han estado disponibles para el empleo clínico, el aminosteroidal (pancuronium, vecuronium y rocuronium) y fármacos de benzyloquinoline (atracurium, mivacurium y cisatracurium).

En relación con los fármacos de benzilisoquinoline, este tipo de agentes produce la respuesta cardiovascular y en pruebas clínicas de liberación de histamina aún en dosis recomendadas. En nuestro país, hasta el año 2000, el fármaco sólo se encontraba en una ampolla que contiene 50 mg./5 ml., y desde el año pasado la presentación farmacéutica fue modificada a un frasco que contiene una concentración similar, pero multidosis. Cada una de las dos presentaciones tiene sólo 4 mg. de vecuronio.

Según el costo obtenido de fuentes diferentes, el rocuronio es considerablemente más caro que el vecuronio, por lo tanto, un reemplazo completo de vecuronio por rocuronio podría pasar en un aumento significativo de gastos.

Tipos de Bloqueadores Neuromusculares (BNM).

1) Bloqueadores musculares no despolarizantes.

D-Tubocurarina (dTC).

En dosis clínicas, cerca a la dosis efectiva al 95%, el curare posee un efecto parecido a la nicotina y bloquea los ganglios y vías simpáticas y parasimpáticas. Puede también causar liberación de histamina, la cual es principalmente responsable de la vasodilatación e hipotensión. Sin embargo, si la liberación de histamina es bloqueada, la d-tubocurarina no tiene ningún efecto significativo sobre la frecuencia cardiaca (FC). La disminución en la presión arterial (PA) causada por el curare es dosis-dependiente y no muy severa. Es transitoria debido a que no demora el tiempo de la relajación muscular. La administración lenta del curare y un pre-tratamiento con antihistamínicos atenúa su efecto hipotensor. En dosis clínicas, el curare no ocasiona depresión miocárdica o un cambio significativo en la FC, aparte de una leve taquicardia refleja en respuesta a la disminución en la FA. La ausencia de cambio en la FC y el sostenido gasto cardiaco (GC) minimiza los efectos de hipotensión (la cual es principalmente un resultado de la vasodilatación) sobre oxigenación miocárdica (Fawzy, 1993).

Se conocen dos series diferentes de fármacos con acción bloqueadora neuromuscular con diferente estructura fisicoquímica y efectos secundarios. Clásicamente, la serie benil-isoquinolínica se ha caracterizado por poseer elevada potencia, carecer de efectos autonómicos y liberar histamina, y la serie esteroidea por poseer efectos vagolíticos.

También los relajantes se han clasificado según su duración de acción en relajantes de larga duración, superior a 50 min. (pancuronio, pipecuronio, doxacurio); duración intermedia, entre 20-50 min. (atracurio, vecuronio, rocuronio, cisatracurio); duración corta, entre 8-20 min. (mivacurio), y duración ultracorta, inferior a 8 min. (rapacuronio) (Revilla, *et al.*, 2001).

Droga (fármaco)	Dosis intubación (mg X kg ⁻¹)	Inicio (minutos)	Duración (minutos)
Succinilcolina	2(<1 año)	0.5 a 0.75	5
Rocuronio	0.6	1	30 a 45
Rapacuronio	2.0	1	13 a 15
Atracurio	0.5	2 a 3	20 a 40
Cisatracurio	0.09	2.5	31
Mivacurio	0.2	1 a 2	9 a 10
Vecuronio	0.1	1.5	25
			60(<1 año)
Pancuronio	0.1	2.5	60

Cuadro 2. Dosis y acciones de los diferentes tipos de bloqueadores neuromusculares en humanos. *Notese las diferencias en la duración de acción entre succinilcolina y vecuronio (Bustamante, 2000).*

Los RM pueden ser clasificados de acuerdo a su tiempo de inicio de acción en tres grupos: de latencia corta (1 a 1.5 minutos), intermedia (2 a 2.5 minutos) y larga (3.5 a 5 minutos). Como se muestra en la siguiente tabla.

Duración	Agente
Ultracorta (5-8 minutos)	Succinilcolina
Corta (10-15 minutos)	Mivacurio Rapacuronio
Intermedia (20-40 minutos)	Atracurio Vecuronio Cisatracurio
Larga (50-60 minutos)	Rocuronio Pancuronio (vecuronio en menores)

Cuadro 3. Clasificación de acuerdo a la duración de acción en los bloqueadores neuromusculares (Bustamante, 2000).

Los primeros relajantes sintetizados (dTC, pancuronio) presentaban efectos secundarios adversos, tiempos de acción largos y larga duración de acción, eliminación orgánica (renal y hepática) y metabolitos clínicamente activos. Estos atributos hacían que se separaran de la definición del relajante ideal (López *et al.*, 2001).

En la década de los ochenta, el gran avance fue el descubrimiento de los relajantes de duración intermedia, con dos características importantes: estabilidad hemodinámica (vecuronio) y eliminación no orgánica (atracurio). El vecuronio, por su estabilidad hemodinámica, ha sido el segundo fármaco más utilizado en los EE.UU. a partir de 1991. Otros factores de riesgo descritos en el desarrollo de miopatías han sido la presencia de acidosis metabólica y la de hipermagnesemia, sobre todo en mujeres (López *et al.*, 2001).

En diferentes estudios Jonsson examinó los efectos de dos bloqueadores neuromusculares en dos dosis, 50µg. los cuales que produjeron una respuesta que fue de 27% máximo y 500 µg, produciendo una máxima respuesta (Jonsson *et al.*, 2004).

Los valores ED₉₅ para los agentes bloqueadores neuromusculares (dosis que produce el pico de bloqueo del 95% en la población estudiada) permiten saber los efectos de dosis equipotentes de diferentes fármacos para ser comparados. En seres humanos los valores ED₉₅ para vecuronio tienen un rango de 40-56 µg/kg, (Clutton, 1998).

Como ya se dijo el bloqueo neuromuscular no despolarizante clásico se produce por bloqueo competitivo de los receptores colinérgicos nicotínicos en la placa motora. Los BNM competitivos inhiben la apertura de los canales iónicos, evitando la despolarización de la membrana muscular. Estos agentes no despolarizantes también bloquean los receptores nicotínicos presinápticos. De este modo, el efecto neto de un BNMND es una combinación de bloqueo de receptores pre y postsinápticos, contribuyendo también al bloqueo del canal central de los receptores.

Todas las complicaciones derivadas de la administración de BMND se relacionan con:
a) Efectos específicos de la molécula, como la liberación de histamina, que produce vasodilatación, broncospasmo y anafilaxia o efectos propios cardiovasculares, como taquicardia o hipertensión; *b)* Efectos derivados de las interacciones medicamentosas que potencian el efecto bloqueador neuromuscular (aminoglucósidos, clindamicina, lidocaína, tetraciclinas, midazolam, bloqueadores beta, antagonistas del calcio,

ciclosporina, magnesio, litio, anestésicos locales epidurales) o que producen resistencia (furosemida, carbamacepina, fenitoína, aminofilina, azatioprina); *c*) Complicaciones secundarias a la falta de comunicación del paciente con el medio que le rodea, como desconexión del ventilador, conjuntivitis, úlceras corneales, daño neurológico periférico, trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar, convulsiones y enmascaramiento de signos y síntomas medicoquirúrgicos; *d*) Acumulación del relajante neuromuscular, definida clínicamente como el fenómeno por el cual tras la administración de dosis sucesivas y en la misma cantidad se produce una prolongación de la duración de acción y de la recuperación. Este comportamiento se asocia a los BMND, que dependen de la función renal o hepática para su eliminación y adquiere más importancia cuando la eliminación del fármaco o de sus metabolitos disminuye por fallo orgánico. Otro factor que produce acumulación es la saturación de los depósitos periféricos por sobredosificación; *e*) La administración de estos fármacos puede producir en el paciente una situación definida como “despertar-relajación”, que puede desencadenar un diestrés psicológico en el postoperatorio inmediato.

Algunas investigaciones centraron en que: *a*) En estos pacientes podría existir una alteración de la farmacocinética y la farmacodinamia de los BMND, secundaria a situaciones patológicas que alterasen el equilibrio hidroelectrolítico (potasio, calcio, magnesio), el equilibrio ácido-base (acidosis) o el sistema termorregulador (hipotermia); *b*) Podrían existir interacciones medicamentosas con los BMND que dieran lugar al desarrollo de miopatías agudas (corticoides) o cuadros de debilidad prolongada (aminoglucósidos); *c*) La administración de gran cantidad de BMND sin una monitorización adecuada podría llevar a una sobredosificación con acumulación del propio fármaco o de sus metabolitos y el desarrollo de una debilidad muscular prolongada, especialmente en presencia de fallo hepático o renal (López *et al.*, 2001). El fármaco que utilizamos, el vecuronio es un relajante no despolarizante de acción intermedia, es más liposoluble, esto reduce las acciones muscarínicas. Su iniciación y terminación de acción son dosis dependientes (Adams, 2001).

Se menciona que el vecuronio no tiene efecto sobre la FC, PA, o sobre la actividad de los adrenorreceptores alfa o beta o sobre el reflejo barorreceptor. Posee un amplio margen de seguridad entre la actividad neuromuscular y el bloqueo autonómico. En contraste con su análogo, pancuronio, tiene mínima actividad simpática intrínseca. También posee muy poca actividad liberadora de histamina, o ninguna. Recientemente, se ha demostrado que produce estabilidad hemodinámica con anestesia con propofol y en cirugía para enfermedad cardíaca congénita. Se ha utilizado también, sin efectos cardiovasculares, como infusión continua en relajación muscular prolongada para facilitar la ventilación en niños. Sin embargo, se han reportado casos de bloqueo neuromuscular prolongado después de administraciones repetidas de vecuronio (Wanamaker, 2004). Debido a que el vecuronio no posee efectos vagolíticos, cuando se utiliza con grandes dosis de anestésicos opioides (fentanyl y sufentanil), el efecto vagotónico de los opioides puede ser aparente ocurriendo bradicardia. Dicha disminución de la FC puede ser seria cuando la administración de opioides es rápida y en grandes dosis (Fawzy, 1993).

El vecuronio pasó a ser, “un fármaco limpio” desprovisto de efectos cardíacos. El vecuronio tiene una duración intermedia de acción y un inicio lento. Dos anillos aminoesteroidales son metabolizados en el cuerpo, la duración de su actividad es imprevisible en pacientes con falla renal o hepática. Esto supone una desventaja (Raghavendra, 2002).

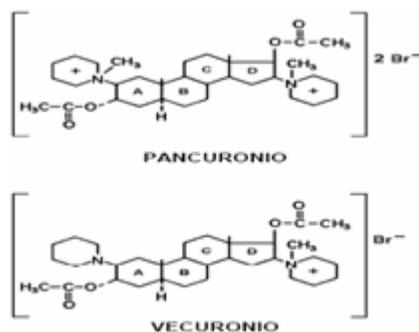


Fig. 6. Fórmula química comparativa del pancuronio y el vecuronio. La única diferencia es la eliminación del grupo metilo (Bustamante, 2000).

El vecuronio es un análogo de pancuronio, carente de efectos cardiovasculares incluso en altas dosis, que es metabolizado por el hígado y eliminado por la bilis (González *et al.*, 2002).

El metabolismo del vecuronio es llevado a cabo en forma similar al pancuronio, siendo el metabolito 3 OH vecuronio el principal. 30-40% de una dosis aparece en la bilis como 3 OH, y 40% como droga no cambiada. El 10-20% aparece en la orina. El vecuronio es metabolizado principalmente en el hígado; sufre una hidrólisis por desacetilación y origina tres diferentes desacetil-metabolitos: el 3-desacetilvecuronio, el 17-desacetilvecuronio y el 3,17-bisdesacetilvecuronio. El principal metabolito del vecuronio es el 3-desacetil metabolito, un potente bloqueador neuromuscular que tiene el 80% de la potencia del compuesto original, mientras que los otros dos metabolitos tienen una potencia 60 veces inferior a la del vecuronio y no participan en el bloqueo (Bustamante, 2004).

El 3-desacetilvecuronio ha sido detectado en el plasma, en la orina y en la bilis. Sus concentraciones en la sangre a diferencia del vecuronio, siguen un modelo tricompartmental. Las concentraciones plasmáticas que producen 50% de bloqueo son de 123 ng.ml.⁻¹ para el metabolito, y 102 ng.ml.⁻¹ para el vecuronio. Su farmacocinética es bastante diferente del vecuronio. En voluntarios sanos se ha demostrado una eliminación plasmática más lenta (3,5 vs. 5,4 ml.kg.⁻¹min.⁻¹), una vida media de eliminación más larga (116 vs. 34 min.), y un tiempo de residencia medio más largo (67 vs. 26 min.) que su droga de origen. La eliminación renal del 3-desacetilvecuronio y del vecuronio es de 0.85 y 0.58 ml.kg.⁻¹min.⁻¹ respectivamente. Es decir, la eliminación del metabolito está descendido un 50% en relación con la droga madre, lo que asociado a un mayor volumen de distribución, explica que su vida media sea más larga (Bustamante, 2004).

Las acciones del vecuronio están preferentemente dirigidas a los receptores nicotínicos postsinápticos de la placa motora, en forma similar al pancuronio. Se une también a los receptores colinérgicos presinápticos, pero con una afinidad menor que la d-tubocurarina o el atracurio. No produce bloqueo de los canales iónicos.

La potencia de un relajante muscular se mide mediante la dosis activa 50 (DA_{50}), que corresponde a la dosis que produce una depresión del 50% de la respuesta al estímulo único. La DA_{50} del vecuronio es de 23 mg.kg^{-1} y la del pancuronio es de 30 mg.kg^{-1} , esta relación de potencia oscila entre 1 y 1.74 según cifras obtenidas en diferentes publicaciones. De este modo, la potencia del vecuronio es levemente superior a la del pancuronio, siendo uno de los relajantes no despolarizantes más potentes de la actualidad, con la sola excepción del doxacurio. Los efectos cardiovasculares de los relajantes musculares pueden deberse a bloqueo de los receptores muscarínicos, bloqueo ganglionar, aumento de la liberación de noradrenalina o bloqueo de su recaptación, y liberación de histamina (Bustamante, 2000).

El vecuronio está totalmente desprovisto de efectos cardiovasculares derivados de cualquiera de estos mecanismos. Al igual que con los otros relajantes musculares del grupo aminoesteroide, se ha demostrado que la liberación de histamina es inexistente, hasta con dosis de 0.2 mg.kg^{-1} , que es el doble de la dosis de intubación recomendada. Esto se acompaña de una gran estabilidad de la frecuencia cardíaca y la presión arterial. El vecuronio está totalmente desprovisto de efectos ganglioplégicos, incluso a dosis que exceden 10 veces las requeridas para producir relajación. El aumento de liberación de noradrenalina o bloqueo de su recaptación es insignificante para el vecuronio, los efectos simpaticomiméticos del vecuronio son a dosis equipotentes 33 veces más débiles que con el pancuronio. Por otra parte, se ha demostrado que el vecuronio es 4.2 veces menos efectivo que el pancuronio como bloqueador de la recaptación de noradrenalina en las terminales nerviosas simpáticas (Bustamante, 2000).

El uso clínico de estos fármacos no es asociado con efectos cardíacos secundarios obvios, los aumentos del gasto cardíaco y la presión sanguínea arterial ocurren después de la administración de pancuronio (Melnikov *et al.*, 1999).

En contraste, en 1999 Melnikov reportó que el vecuronio produce bradicardia.

La manipulación de la estructura química de los aminoesteroides se ha modificado con el fin de disminuir su efecto vagolítico, de modo que se ha llegado a compuestos carentes de todo efecto de este tipo a dosis mucho mayores que las utilizadas en clínica, como el vecuronio y el pipecuronio (Bustamante, 2000).

El margen de seguridad de los relajantes en relación a su efecto vagolítico se mide con la relación DA_{50} para el bloqueo vagal / DA_{95} para el bloqueo neuromuscular. La DA_{50} para el bloqueo vagal corresponde a la dosis de relajante necesaria para elevar en un 50% la frecuencia cardíaca. La tabla 6 demuestra que mientras mayor sea esta relación, menor es el efecto vagolítico, siendo el vecuronio el estándar de comparación, de modo que se requieren 20 DA_{95} para producir un bloqueo muscarínico que derive en un aumento de un 50% de la frecuencia cardíaca. Un margen de seguridad que no tiene ningún otro relajante muscular (Bustamante, 2000).

Las dosis en la clínica humana habitual de administración del vecuronio es en forma de bolo, con una dosis inicial de intubación de 0.1 mg.kg^{-1} , y según necesidad clínica, o más racionalmente según la evaluación de la monitorización, dosis de repetición de 0.025 mg.kg^{-1} (Steinberg, *et al.*, 1999). Con ésta técnica, se ha logrado mantener la relajación hasta con 15 dosis de mantención, obteniéndose cierto grado de acumulación sólo a partir de la novena dosis, en que el tiempo de duración aumenta en forma significativa (Steinberg, *et al.*, 1999). Esta técnica es entonces muy satisfactoria en la medida en que se monitorice la función neuromuscular, para evitar por una parte la aparición de montes y valles en la relajación muscular, y por otra parte la sobredosificación (Bustamante, 2000).

La utilización de estos fármacos está encaminada a reducir el consumo de oxígeno en pacientes críticos con aumento del trabajo respiratorio, función miocárdica alterada u oxigenación crítica (López *et al.*, 2001).

El uso de los BNMND en la práctica anestesiológica es para:

- a.- Intubar el paciente electivo.
 - b.- Facilitar la técnica quirúrgica.
 - c.- Para facilitar el manejo de la vía aérea y de la ventilación en determinadas circunstancias (cirugía de tórax, vg.).
 - d.- Para atenuar los efectos colaterales de la succinilcolina (precurarización).
- (Patiño, 2004).

La dosis DE₉₅ de vecuronio es 47 mcg. x kg.⁻¹ en menores de 1 año y de 81 mcg. x kg.⁻¹ en pacientes mayores (González *et al.*, 2002).

El vecuronio no tiene efectos cardiovasculares en altas dosis, se puede acelerar su inicio de acción aumentando la dosis de intubación; con 0.4 mcg. x kg.⁻¹ el inicio de acción es de 39 segundos (similar a la SCH), pero la duración se prolonga a 75 minutos. (González *et al.*, 2002).

López menciona que en algunos pacientes también es característico el encamamiento y la parálisis muscular asociada a la administración de BMND. Ambos factores facilitan el desarrollo del fenómeno de proliferación de receptores nicotínicos, que puede alterar la farmacodinamia de los BMND. Este fenómeno aparece tras episodios de parálisis clínica o farmacológica producida por la acción constante y mantenida de fármacos antagonistas. Bajo estas circunstancias, los grupos musculares desarrollan una sensibilidad especial a “la administración de fármacos agonistas, cuya sensibilidad extrema se manifiesta por el desencadenamiento de una hiperpotasemia letal; sin embargo, presentan una resistencia a los fármacos antagonistas” (López *et al.*, 2001).

Otros resultados encontrados sugieren que los agentes bloqueadores neuromusculares clínicos, bloquean la transmisión colinérgica de un cuerpo carotideo, el receptor neuronal nicotínico de Acetilcolina, se ubica más lejos que los receptores más comunes de tipo colinérgico dentro del cuerpo carotideo, los resultados indican que el bloqueo de este cuerpo es debido a una interacción con un subtipo de receptor. (Jonsson *et al.*, 2004).

Resultados similares se han obtenido de vecuronio en los conejos. Se cree que la depresión quimiorreceptora del cuerpo carotideo, responde a la par de los relajantes musculares, y ésto es debido a un bloqueo de los receptores neuronales nicotínicos de Acetil-colina localizados en el cuerpo carotideo (Jonsson *et al.*, 2004).

En el conejo una inyección cercana al cuerpo carotideo de una dosis por minuto de vecuronio, reduce la respuesta ventilatoria hipóxica como se ha demostrado por una reducción de salida del nervio frénico durante la hipoxia (Jonsson *et al.*, 2004).

Con la introducción de los relajantes de duración intermedia (atracurio y vecuronio) en los años ochenta, se intentó desplazar a la succinilcolina mediante algunos artefactos como el “priming” o dosis de cebado, o el aumento de la dosis de intubación. El principio del priming logró realmente la disminución del período de inicio de acción de los BMND en un promedio de un minuto. Esta técnica consiste en la administración de una pequeña dosis de un BMND, aproximadamente la décima parte de su dosis de intubación ($2 \times DE_{95}$), unos minutos antes de la dosis total de intubación, lo que permite acortar el tiempo necesario para producir relajación útil. Se basa en la gran reserva de capacidad funcional de la placa motora en relación al número de receptores que necesitan ser bloqueados para producir relajación, al administrar una pequeña dosis previa, se bloquea un número importante de receptores, que aunque no se traduce en relajación clínica, deja las condiciones óptimas para que una nueva dosis produzca relajación en un menor tiempo. Los trabajos de Taboada, prolijamente diseñados,

lograron determinar la dosis óptima de priming del vecuronio (0.01 mg./kg.), el tiempo óptimo entre la dosis de priming y la de intubación (4 minutos), y la dosis óptima de intubación del vecuronio (0.1 mg./kg.). Posteriormente otros autores determinaron similares valores para el atracurio (0.05 mg./kg. , 4 minutos y 0.5 mg./kg. respectivamente) (Bustamante, 2000).

Sin embargo, en términos generales se acepta que la hipocalcemia aumenta el bloqueo neuromuscular producido por los BNMND y disminuye la capacidad de la Neostigmina para antagonizar el bloqueo, y la hipercalcemia se traduce en una disminución de la sensibilidad a los BNMND. Este efecto puede estar presente incluso dentro del rango clínico de variación del potasio, de modo que con variaciones de 3.5 mEq./l. a 5 mEq./l., pudiera esperarse modificaciones de hasta 1/3 en los requerimientos de los BNMND (Bustamante, 2000).

En el preoperatorio de pacientes de urgencia sometidos a cirugía digestiva, no son raros los trastornos metabólicos que conducen a un desequilibrio ácido-básico. Sin embargo, es durante la anestesia cuando más frecuentemente pueden producirse cambios agudos del balance ácido-básico. La hiperventilación moderada que se realiza con ventilación mecánica, produce habitualmente una alcalosis respiratoria, y la hipoventilación que puede presentarse al término de la cirugía, por efecto residual de los opiáceos o los RM, se asocia a una acidosis respiratoria. En términos generales, se acepta que la acidosis respiratoria antagoniza el efecto de la succinilcolina, mientras que la alcalosis respiratoria lo potencia. Por el contrario, la d-tubocurarina, el pancuronio y el vecuronio son potenciados por la acidosis respiratoria y contradictoriamente antagonizados por la acidosis metabólica. La eliminación de Hofmann está retardada a pH bajo, por lo que la duración del atracurio podría estar prolongada por la acidosis, pero la magnitud de este efecto más bien teórico es tan pequeña, que es insignificante desde el punto de vista clínico (Bustamante, 2000).

La acidosis metabólica en cambio no se ha comprobado que impida la reversión con anticolinesterásicos, y paradójicamente la alcalosis metabólica dificulta el antagonismo con neostigmina de la d-tubocurarina y el pancuronio. Estos resultados contradictorios sugieren que las modificaciones del pH extracelular no son tan importantes como las modificaciones electrolíticas y del pH intracelular. Es en realidad la disminución de los niveles de calcio y potasio extracelular que ocurre en la alcalosis metabólica y no la concentración de hidrogeniones por ser la responsable de las alteraciones del bloqueo neuromuscular y del antagonismo de los BNMND. La sola determinación del pH extracelular es insuficiente para predecir el efecto de las variaciones ácido-básicas sobre el antagonismo de los BNMND., puesto que hay tantos factores involucrados, lo más adecuado aunque parezca obvio, es mantener un estado ácido-básico normal cuando se va a administrar RM. (Bustamante, 2000).

Transtorno	Succinilcolina	BNMND	Antagonistas
Hipokalemia		Potencia el bloqueo	Retarda el antagonismo
Hiperkalemia		Antagoniza el bloqueo	
Acidosis Metabólica		Antagoniza el bloqueo	
Acidosis Respiratoria	Antagoniza el bloqueo	Potencia el cloqueo	Retarda el antagonismo
Alcalosis Metabólica			Retarda el antagonismo
Alcalosis Respiratoria	Potencia el bloqueo		

Cuadro 4: Resumen de los efectos de las alteraciones hidroelectrolíticas y ácidobásicas sobre el efecto de los BM y el antagonismo (Bustamante, 2000).

Los RM más seguros desde el punto de vista hemodinámico en el paciente de urgencia, son sin duda en el espectro de los relajantes de duración intermedia el vecuronio y el

rocuronio, y en el espectro de los relajantes de larga duración el pipecuronio y el doxacurio. El vecuronio tiene el mayor margen de seguridad (Bustamante, 2004).

La hipotermia puede alterar el metabolismo y la excreción de los BM. La eliminación plasmática puede estar disminuida hasta en un 60% en hipotermias de 28 a 29°C, y la vida media de eliminación puede estar aumentada en un 60% (Bustamante, 2000).

En general, los relajantes musculares que no dependen exclusivamente del riñón para su eliminación, como el vecuronio, y por supuesto la succinilcolina, tienen mejor indicación de ser usados en pacientes con insuficiencia renal que aquéllos que dependen exclusivamente de la eliminación renal como la d-tubocurarina, el pancuronio (Bustamante, 2000).

La succinilcolina es el relajante más activamente metabolizado, siendo el más indicado desde el punto de vista de una mala función renal. El vecuronio sufre sólo una pequeña acumulación en insuficiencia renal (Bustamante, 2004).

Los relajantes más metabolizados son los más indicados en caso de insuficiencia hepática, pues aún con muy poca función hepática, la colinesterasa plasmática es lo suficientemente activa para metabolizar la succinilcolina. El vecuronio es excretado principalmente por el hígado. La eliminación de este agente puede estar disminuida en la insuficiencia hepática, especialmente si la lesión es severa en que puede duplicarse su vida media, lo que puede producir un aumento del tiempo de inicio y de la duración de acción (Bustamante, 2000).

Droga	Vía de eliminación Principal	Uso en hepatopatía	Uso en nefropatía
SUCCINILCOLINA	Hidrólisis.	Sí: Aún si es muy severa.	Sí.
VECURONIO	Hígado. Riñon:vía alternativa.	Sí: Pero duplica la vida media.	Sí: Pero sufre una pequeña acumulación.

Cuadro 5 Vías de administración de los fármacos y usos en pacientes con alguna insuficiencia.: (Bustamante, 2000).

La resistencia a los BM se debe más bien a razones farmacodinámicas que farmacocinéticas. El número de receptores nicotínicos de la placa motora y extrasinápticos de neoformación se correlaciona con la dosis eficaz de d-tubocurarina en ratas (Bustamante, 2000).

La necesidad de un BNMND con un inicio de acción rápida ha sido señalada por diferentes anestesiólogos a lo largo de los últimos 20 años, a partir de las sugerencias de *Savarese* y *Kitz* en 1975. Cuando el *atracurium* y el *vecuronium* estuvieron disponibles para su empleo clínico en 1982, se pudo comprobar que a pesar de sus magníficas propiedades farmacológicas y escasa toxicidad, y de ser más rápidos que los agentes no despolarizantes anteriormente utilizados, aún no eran lo suficientemente rápidos para poder compararse con la succinilcolina y reemplazarla. Después de una dosis de intubación de atracurium (0.5 mg./kg.) se obtiene la relajación necesaria sólo después de los 2 a 3 min. El vecuronium por su parte, en dosis de 0.1 mg./kg. de 3 a 4 min. como promedio para ofrecer las condiciones aceptables de intubación (De la Parte, 2002).

Factor	Efecto	Repercusión Clínica
Bloqueo de los receptores muscarínicos.	Vagolítico.	Taquicardia.
Bloqueo ganglionar.	Ganglioplégico.	Hipotensión.
Aumento de la liberación de noradrenalina.	Simpaticomimético.	Hipertensión.
Bloqueo de la recaptación de noradrenalina.	Simpaticomimético.	Hipertensión.
Liberación de histamina.	Vasodilatador.	Hipotensión.

Cuadro 6: Resumen de las posibles causas de efectos vasculares producidas por los BM. (Bustamante, 2000).

El vecuronio fué desarrollado en parte para eliminar los efectos cardiovasculares desagradables de los anteriores BNMND, pero su inicio de acción oscila entre los 3 y 4 min. como promedio (De la Parte, 2002).

La asociación de BNMND durante la misma anestesia, no es un proceder clínico de rutina; sin embargo, hay algunos estudios acerca de cómo la asociación de estos fármacos con diferente duración de acción se afectan entre sí cuando se utilizan en el mismo período del bloqueo y acortan su inicio de acción con ventajas para la intubación (Cordero, *et al.*, 2002).

La técnica de intubación nasotraqueal incluye la inserción del tubo por la nariz, la apertura de la boca, visualización de la laringe y de las cuerdas vocales y el desplazamiento del tubo endotraqueal dentro de la tráquea, la mayoría de las veces con una pinza de Magill. Este proceso se facilita extraordinariamente mediante una relajación muscular profunda de los músculos y de la parálisis total de las cuerdas vocales. La habilidad del anestesiólogo y la profundidad de la anestesia influyen también de forma significativa en la realización del proceder (De la Parte, 2002).

2) Bloqueadores musculares despolarizantes (succinilcolina)

La succinilcolina ha sido ampliamente utilizada en las últimas cuatro décadas para facilitar la intubación y en infusión continua para mantener la relajación muscular. Sin embargo, por sí sola puede precipitar arritmias cardiacas bajo anestesia, debido a estimulación autonómica. Con ese amplio uso, múltiples complicaciones hemodinámicas se han reportado (Cordero, 2004). Siempre ha sido controvertido si las arritmias son un resultado único de la succinilcolina o precipitadas por estimulación autónoma, como es la causada durante la intubación orotraqueal. v.gr. la bradicardia que complica la aplicación de succinilcolina en niños y posterior a aplicaciones repetidas puede ser un resultado de estimulación de los barorreceptores o una acción directa en el corazón. Las arritmias han sido reportadas en pacientes digitalizados. El paro cardiaco ha sido otra complicación del uso de succinilcolina en pacientes con hiperkalemia (v.gr. pacientes quemados), falla renal y posterior a trauma masivo al sistema nervioso central.

También, la hipertensión secundaria a taquicardia y la hipotensión secundaria a bradicardia han sido reportadas. Más recientemente, las fasciculaciones musculares

ocasionadas por suxametonio ocasionaron falla en el generador de marcapaso y los autores sugirieron reprogramar los marcapasos a un modo asincrónico cuando ésta se utilizara. Todas estas complicaciones reportadas disminuyeron el uso de succinilcolina en pacientes cardiacos, quienes son más susceptibles de presentarlas (Fawzy, 1993).

Trabajos realizados en ovejas no reportan efectos cardiovasculares adversos de los agentes bloqueadores neuromusculares, como son: (a) bloqueo ganglio simpático (nicotínico), el cual causa hipotensión y taquicardia refleja; (b) bloqueo vagal (muscarínico), el cual produce taquicardia e hipertensión, y (c) que el fármaco induzca la liberación de histamina, el cual causa vasodilatación, hipotensión y taquicardia refleja

Otros efectos no deseados incluyen hiperpirexia maligna, aumento la presión intraocular y amenazas de muerte por hiperkalemia. Varias muertes son atribuibles al paro cardiaco hiperkalémico y han ocurrido después del empleo de suxametonio en niños con distrofias musculares diagnosticadas (Raghavendra, 2002).

La información comercial disponible en 1993, de algunos fabricantes de la succinilcolina, contraindicaba su uso en niños, después de las publicaciones de varios accidentes fatales en niños aparentemente sanos, sometidos a procedimientos sencillos. La mortalidad en los pacientes que sufrieron paro cardíaco después de la administración de este relajante fué del 55 %. Se señalan complicaciones como, dolores musculares en el postoperatorio y relajación prolongada por déficit de pseudocolinesterasa (De la Parte, 2002).

Además de los efectos deseados sobre la placa motora, los RM pueden estimular o bloquear receptores colinérgicos en otros sitios, produciendo efectos colaterales no deseados (taquicardia, bradicardia, hipotensión arterial, efectos simpatomiméticos, etc). La capacidad de estas drogas de producir relajación muscular o efectos colaterales está ligada a diferentes aspectos de su estructura molecular, por lo tanto; modificando esta

estructura se pueden modificar las propiedades farmacológicas de los RM. (González *et al.*, 2002).

Existe una relación entre dosis de BNM (antagonista) y porcentaje de receptores colinérgicos postsinápticos bloqueados (parámetro farmacodinámico no cuantificable clínicamente), a medida que incrementa la dosis aumenta el porcentaje de receptores bloqueados, sin embargo; esta relación no es lineal. Una relación similar existe entre dosis de BNM y porcentaje de bloqueo neuromuscular (parámetro cuantificable clínicamente). Es obvio, entonces, que el grado de bloqueo neuromuscular y porcentaje de receptores bloqueados no están linealmente relacionados, se requiere 75% de receptores bloqueados para que recién se manifieste clínicamente un bloqueo neuromuscular, por lo tanto; sólo el 25% de los receptores son necesarios para permitir una función neuromuscular normal. Este concepto se conoce como “margen de seguridad neuromuscular” (González *et al.*, 2002).

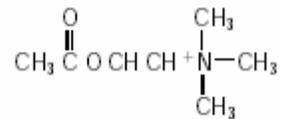
Los fármacos no despolarizantes tienen un inicio lento (2-3 minutos) y son por lo tanto inadecuados para el control rápido de la vía respiratoria (Raghavendra, 2002).

La potencia individual y comparativa de RM se determina a través de la DE₉₅ de cada uno de ellos. Para la intubación endotraqueal es necesario tener un bloqueo neuromuscular completo, por lo que se debe administrar 2 veces la DE₉₅ de un determinado RM. Aumentando la dosis (más de 2 DE₉₅) se acorta el tiempo de inicio de acción de estas drogas, sin embargo; este aumento de dosis prolonga la duración de acción de la droga y puede producir efectos no deseados (González *et al.*, 2002).

El Suxametonio (succinilcolina), son dos moléculas de acetilcolina unidas secuencialmente.

Succinilcolina (SCH): Era la droga más utilizada en la práctica clínica para la intubación endotraqueal ya que reúne las condiciones de iniciación de acción corta (30-60 segundos) y breve duración de acción (3-5 minutos). (Patiño, 2004), (Poma, 2002).

(a)



(b)

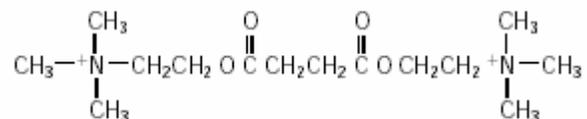


Figura 7. formulas semidesarrolladas de (a) Acetilcolina (b) Succinilcolina, notese que la succinilcolina esta formada por dos moléculas de acetilcolina (Bustamante, 2004.)

La acetilcolina tiene en su estructura molecular un grupo amonio cuaternario cargado positivamente (N-C4 +), éste es atraído hacia y se une con el receptor colinérgico cargado negativamente. Todos los BNM tienen uno o más grupos amonio cuaternario en su estructura molecular lo que les permite ocupar receptores colinérgicos nicotínicos (González, *et. al.* 2002). La SCH es un éster dicolina del ácido succínico. La parte activa de la molécula es el catión formado por el radical succínico con un grupo de amonio cuaternario en cada extremo de la cadena. Las soluciones de cloruro de succinilcolina se deterioran por el calor, se recomienda mantenerlas en refrigeración. Igualmente es inestable al mezclarla con álcalis, como el tiopental (Ph: 10.5). (Patiño, 2004).

La SCH está formada por dos moléculas de acetilcolina unidas por grupos metilacéticos. Estimula los receptores colinérgicos nicotínicos de la placa motora, lo que despolariza la membrana muscular; esto produce las fasciculaciones y posteriormente la relajación muscular por desensibilización de los canales de Na⁺ voltaje dependientes (González *et al.*, 2002).

La SCH al unirse a los receptores de la unión neuromuscular producirá apertura del canal iónico, con el consiguiente movimiento de electrolitos y despolarización inicial de

la membrana muscular. Esta despolarización se traduce clínicamente en fasciculaciones (despolarización asincrónica de las fibras musculares) (Poma, 2002). Las fasciculaciones generalmente comienzan por los músculos de pequeño calibre y tienen un orden descendente. Siguiendo a la despolarización vendrá la relajación, siendo los músculos respiratorios los últimos en comprometerse y los primeros en recuperarse (Patiño, 2004). La SCH produce un pequeño y transitorio aumento de la presión intracraneana, especialmente en pacientes con hipertensión intracraneana preexistente (Bustamante, 2000).

La SCH es un mal necesario, y a pesar de sus efectos autonómicos que pudieran ser perjudiciales en este tipo de pacientes, sigue siendo la droga de elección en la inducción rápida. Los efectos secundarios que pueden hacer contraindicar absolutamente su uso en pacientes con trauma extenso, sección medular, quemados y trauma ocular, serán discutidos más adelante (Bustamante, 2000).

Dentro de los efectos secundarios de la SCH incluyen: La hipercalemia, como efecto lógico del intercambio iónico producido por la despolarización, el potasio plasmático aumenta 0.5 mEq/l. con una dosis normal de SCH. En pacientes quemados, denervados (lesión medular, o lesiones de neurona motora superior), la densidad de receptores aumenta. Este incremento de receptores se hace con base en receptores llamados extrafuncionales o embriónicos, los cuales tienen una menor sensibilidad a los relajantes no despolarizantes, principalmente a la d-tubocurarina y una mayor sensibilidad a la succinilcolina, permaneciendo más tiempo abiertos con una dosis normal de ésta, provocando un aumento de potasio exagerado en sangre. (Patiño, 2004).

Es así entonces que la hipercalemia inducida por succinilcolina está relacionada con el aumento de la quimiosensibilidad de la membrana, como resultado del desarrollo de receptores en áreas extra-unión neuromuscular. De este modo, aunque la SCH produce sólo una pequeña liberación de potasio en el músculo normal, puede producir una

liberación que llegue a niveles mortales ante la presencia de una sensibilidad aumentada (Bustamante, 2004).

La liberación de norepinefrina, y la inhibición de una respuesta por norepinefrina fueron reportadas por diferentes grupos de investigaciones como una explicación del mecanismo de acción de estos compuestos (Melnikov *et al.*, 1999).

La mioglobinuria es otro efecto la cual puede ser indicio de daño a la fibra muscular provocado por la SCH. Se presenta más frecuentemente en el paciente pediátrico, 60% de los pacientes por debajo de la pubertad y ninguno por encima de ésta presentan mioglobinuria. 75% de aquellos a quienes se les coloca succinilcolina aumentan los niveles de fosfoquinasa en sangre indicando probablemente daño muscular (Patiño, 2004).

Los efectos autonómicos de la SCH por su semejanza con la acetilcolina, estimulan tanto el ganglio autonómico como los receptores muscarínicos y puede producir, taquicardia, que es la arritmia más habitual, especialmente en adultos jóvenes. La bradicardia sinusal es común especialmente en las edades extremas de la vida.

Las acciones cardiovasculares que la SCH tiene con la primera dosis, producirán en el paciente ligera hipertensión y taquicardia, al parecer por estímulo ganglionar. En niños la respuesta inicial puede ser de bradicardia severa. Con la segunda dosis en el adulto y con mayor razón en niños se producirá bradicardia severa, con ritmo nodal o escapes ventriculares, e incluso asistolía, que puede progresar a paro si no se trata adecuadamente. Esta bradicardia responde inicialmente a la atropina, pero la respuesta con dosis subsiguientes de SCH es mala (Bustamante, 2000). Se atribuye a un estímulo muscarínico y para otros es debida al efecto depresor miocárdico de uno de los metabolitos de la succinilcolina, la succinil-monocolina (Patiño, 2004), (Bustamante, 2004).

Después de la administración de SCH se puede observar cambios en la frecuencia cardíaca (40 a 60% de los casos), habitualmente leves y transitorios y que son más frecuentes en niños anestesiados con halotano; el más preocupante es la bradicardia, que es más frecuente después de segundas dosis y es fácilmente reversible con la administración de atropina. Las arritmias son predominantemente de origen vagal e infrecuentemente debidas a irritabilidad ventricular (González *et al.*, 2002).

En pacientes con arritmias, es aconsejable utilizar atropina 0.01 a 0.02 mg. kg.⁻¹, previo a la administración de la droga. Cuando no se dispone de una vía venosa permeable, se puede administrar 4 a 5 mg. kg.⁻¹ de SCH por vía im. (González *et al.*, 2002).

Estos efectos hemodinámicos de la SCH pueden producir hipertensión, especialmente por infusión, probablemente producto de la estimulación ganglionar. Aunque es un leve liberador de histamina, no se describe hipotensión (Bustamante, 2004).

El efecto del aumento en la liberación de histamina, por efecto de la SCH prácticamente es no aceptable (Patiño, 2004).

Otros efectos secundarios como la salivación, aunque no es una manifestación cardiovascular, es derivada de su efecto parasimpático-mimético. Puede ser importante, especialmente después de dosis altas (Bustamante, 2000).

Entre todos los relajantes musculares disponibles, la succinilcolina es el único con un inicio de acción ultracorta y una recuperación rápida. Por consiguiente, todavía es el fármaco más frecuentemente utilizado para este proceder a pesar de sus efectos secundarios muy conocidos (Cordero, 2004).

La SCH se hidroliza en dos etapas a colina y ácido succínico. Inicialmente y en una forma rápida la colinesterasa sérica la desdobra a succinil-monocolina. Es tan rápida esta hidrólisis inicial, que de una dosis aplicada al paciente tan sólo el 10% de la misma llega

a la unión mioneural. En la segunda fase la succinil-monocolina en una forma seis veces más lenta, se desdobra a colina y ácido succínico (Patiño, 2004).

La hidrólisis de la SCH tiene lugar por medio de la enzima colinesterasa plasmática, conocida también como pseudocolinesterasa. Es específica para ésteres de colina. Es una mucoproteína formada en el hígado y normalmente el suero contiene 80-120 unidades. Es una enzima estable que se conserva en el plasma refrigerado (Katzung, 1994).

Los niveles de pseudocolinesterasa pueden estar disminuidos, y por tanto; prolongarse el bloqueo neuromuscular en casos de: Enfermedad hepática, embarazo, desnutrición, drogas anticolinesterasas, ecotiofato, drogas citotóxicas o por un defecto congénito consistente en la presencia de pseudocolinesterasa atípica (1 en 3.000 de la población general) (Patiño, 2004).

La duración ultracorta de la acción de la SCH (5 minutos) se debe a que es rápidamente hidrolizada por la enzima pseudocolinesterasa plasmática, la cual es sintetizada por el hígado. La vida media de eliminación de la droga es de 7 a 10 minutos (González *et al.*, 2002).

La SCH es una droga hidrosoluble que puede ser absorbida desde cualquier sitio de administración, por lo tanto, en ausencia de una vía venosa ésta puede ser administrada por vía intramuscular (im.); de hecho, es el único RM efectivo cuando se administra por esta vía. La dosis im. recomendada es de 4 a 5 mg. kg.⁻¹, con la cual el tiempo de efecto máximo se alcanza a los 3 minutos y tiene una duración de acción de 20 minutos; sin embargo, con esta dosis se alivia un laringoespasmo o se puede realizar una intubación endotraqueal en 60 segundos. La recuperación del efecto neuromuscular de una dosis im. de SCH es más rápida en niños menores de 1 año. La administración im. de este RM no produce grandes cambios en la frecuencia cardíaca, por lo tanto, no es necesario el uso rutinario de atropina im. (González *et al.*, 2002), (De la parte, 2002).

La SCH es el relajante que se ha usado tradicionalmente en los pacientes con mayor riesgo de aspiración, ya sea por estómago lleno real o virtual y con posibilidad de acceso difícil a la vía respiratoria. Con las dosis de intubación habitual de 1 mg./kg. (4 a 5 DE₉₅), su tiempo de inicio es de 1 minuto; sin embargo, existe una gran tendencia a abandonar esta droga por estar asociada a efectos indeseables o potencialmente peligrosos (Cordero, 2004).

Con la dosis de intubación habitual de succinilcolina 1 mg./kg. (5xDE₉₅), su tiempo de inicio es de 1 minuto. Sin embargo, existe una gran tendencia a sustituir esta droga por estar asociada frecuentemente a efectos indeseables o potencialmente peligrosos. La única explicación de que una droga con tan alto nivel de efectos laterales persista vigente después de más de cuatro décadas desde su introducción es su única y gran ventaja de producir una relajación profunda, con rápido inicio y corta duración de acción (Bustamante, 2000).

JUSTIFICACIÓN

Dos tipos de relajantes son los más usados; los BNMND son los fármacos que compiten con la acetilcolina por los receptores nicotínicos interfiriendo la transmisión neuromuscular, por lo que modifican la función del músculo esquelético produciendo parálisis flácida y los BNMD como la succinilcolina, que es una amina-cuaternaria que tiene estructura similar a la de dos moléculas de acetilcolina cuyo efecto farmacológico es ultracorto. Estos son utilizados en ventilación mecánica, ortopedia endoscopia etc., la necesidad de contar con este tipo de fármacos obliga a realizar estudios para determinar si existe algún tipo de efecto cardiovascular secundario.

Este trabajo se encaminó a demostrar el efecto de estos dos tipos de relajantes musculares sobre la actividad cardiaca en un modelo experimental *in vivo*, sobre efectos ganglionares o muscarínicos.

La hipótesis plantea que al tener mecanismos de acción diferentes entre miorelajantes despolarizantes y no despolarizantes, se espera encontrar diferencias en la actividad cardiaca *in situ* valorada con ECG y tensión muscular.

Objetivos

General.

Determinar las diferencias de los efectos farmacológicos del bromuro de vecuronio y la succinilcolina sobre la actividad cardiaca en Rattus norvegicus.

Específicos.

- 1.- Elaborar un modelo biológico en Rattus norvegicus para valorar la contracción y actividad eléctrica cardiaca.
- 2.- Comparar el efecto del vecuronio contra succinilcolina sobre la actividad eléctrica de corazón.
- 3.- Comparar el efecto del vecuronio contra succinilcolina sobre la fuerza de contracción de corazón.

Metodología

El material utilizado para las pruebas fue: 30 ratas (*Rattus norvegicus* cepa wistar), los farmacos, succinilcolina (Suxametonio®), bromuro de vecuronio (Norcuron®), solución salina fisiológica, tiletamina + zolacepam (Zoletil® Lab. Virvac).

Jeringas para insulina, jabón quirúrgico, hoja de acero inoxidable, hilo, tabla de disección, instrumental de disección, cilindro con oxígeno medicinal, ventilador automático (STORZ®), equipo de adquisición de datos fisiológicos BIOPAC-MP35, y una computadora portátil.

Bajo un diseño experimental de dos factores con dos niveles, se propuso la siguiente matriz experimental, con una selección aleatoria.

Experimento	Tipo de fármaco	Dosis	Fuerza	Duración	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	ECG	Frec
		mg./kg.	contracción	Contracción	duración P	duración QRS	Duración T	voltaje P	voltaje Q	voltaje T	
		dosis	Y1	Y2	Y3	Y4	Y5	Y6	Y7	Y8	Y9
EXP 1.1	Vecuronio	1									
EXP 2.1	Vecuronio	0									
EXP 3.1	Succinil	1									
EXP 4.1	Succinil	0									

Cuadro 7: El modelo anterior compuesto de 4 combinaciones (4 experimentos) tuvo 14 repeticiones, con dos variables independientes: Tipo de fármaco y dosis, y dos niveles para cada variable, para la variable 1 son el Vecuronio y la Succinilcolina, y para la segunda variable con dosis 0 mg. y dosis de 1 mg.

Del tratamiento con la variable de succinilcolina (Suxametonio®) se obtuvo un primer registro sin colocar ningún fármaco; para formar el primer grupo control (dosis 0) de esa variante, en el cual se evaluó la fuerza y electrocardiograma (ECG) normal o basal; para posteriormente aplicar 1mg./Kg. de succinilcolina y valorar su efecto en la toma de registros, ésto se hizo con cada uno de los animales de este grupo.

Del tratamiento con la variable de vecuronio (Norcuron®) se obtuvo un primer registro sin colocar ningún fármaco; para formar el grupo control (dosis 0) de esta variante, en el cual se evaluó la fuerza y ECG normal o basal; para posteriormente aplicar 1mg./Kg. de vecuronio y valorar su efecto en la toma de registros; ésto se hizo con cada uno de los animales de este grupo.

Los datos obtenidos en la contracción cardíaca (gramos - fuerza), y el ECG (milivolts) se evaluaron por medio del método estadístico de ANOVA para determinar las diferencias entre los tratamientos y se muestran los resultados mediante gráficas.

Técnica empleada para el montaje del modelo experimental.

Se adquirieron 30 ratas del bioterio de la FES campo 4, de esta población se seleccionó al azar, cada uno de los individuos que formaron los diferentes grupos.

A cada uno de los individuos se le inyectó el anestésico en dosis metabólica de 30mg./kg. de tiletamina (Zoletil®) 10mg. por rata, después de 10 minutos la rata quedó anestesiada y se sujetó con hilo cáñamo a una tabla de disección, para la cirugía posterior.

Se realizó la tricotomía con jabón quirúrgico en el tórax de la rata, desde la región submandibular hasta el cartílago xifoides (foto 5).

Se practicó una incisión en piel desde la base de la mandíbula hasta la punta del esternón (foto 8), antes de continuar la incisión profunda a cavidad torácica se practicó una traqueotomía para colocar una sonda conectada al ventilador automático (foto 6 y 9), y éste al cilindro de oxígeno, para garantizar una suficiente y uniforme ventilación pulmonar.

Se realizó la disección de las venas yugulares izquierda y derecha, que se utilizaron para la administración de los fármacos empleados (fotos 7,11 y 12).

Posteriormente, se procedió a hacer la apertura del tórax con ayuda del bisturí y tijeras, manteniendo la ventilación continua, se colocaron los cables para realizar el registro electrocardiográfico (ECG) (foto 5). La disección del corazón se realizó separándolo del

pericardio, se sujetó una aguja en el ápice del corazón, y se pasó un hilo de algodón para sujetar el corazón, y suspenderlo en el porta especímenes del transductor de fuerza (foto 10).

Después de esto, se inició la toma de los registros basales (tensión muscular y ECG) (figuras 9 y 11) , para luego colocar el fármaco en cuestión, directo en la yugular (foto 12), y después de tres minutos se evaluó el efecto del fármaco sobre la tensión muscular y ECG, se hizo una marca en el registro del programa de computadora, que determinó el inicio del efecto del fármaco (figuras 10 y 12). Al final de la valoración se procedió al sacrificio de la rata por desconexión del oxígeno acompañado de una sobredosis de anestésico.



Imagen 1. Equipo utilizado para el trabajo.



Imagen 2. Ventilador automático.



Imagen 3. Montaje del modelo experimental.



Imagen 4. Rata sujeta a tabla después de la anestesia.



Imagen 5. Colocación de electrodos en la rata para ECG.

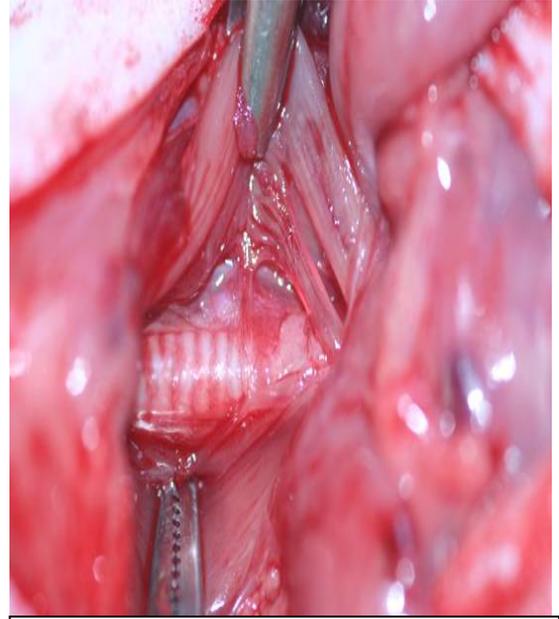


Imagen 6. Localización de traquea y traqueotomía.

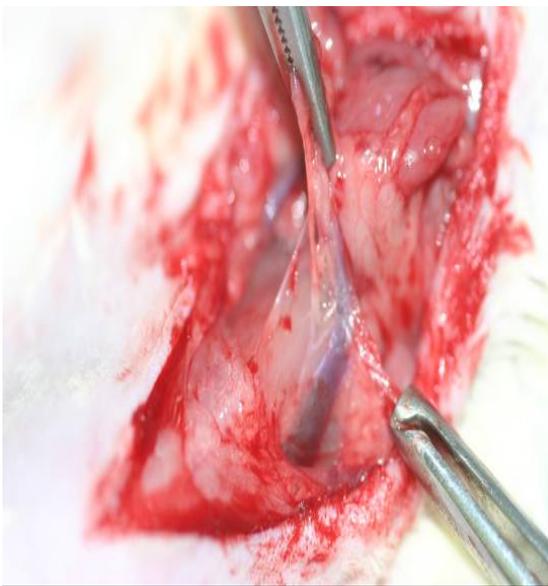


Imagen 7. Localización y disección de venas yugulares.

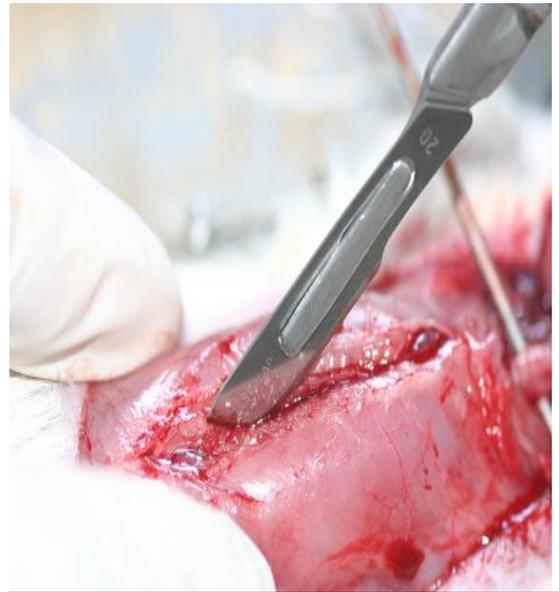


Imagen 8. Incisión sobre esternón.

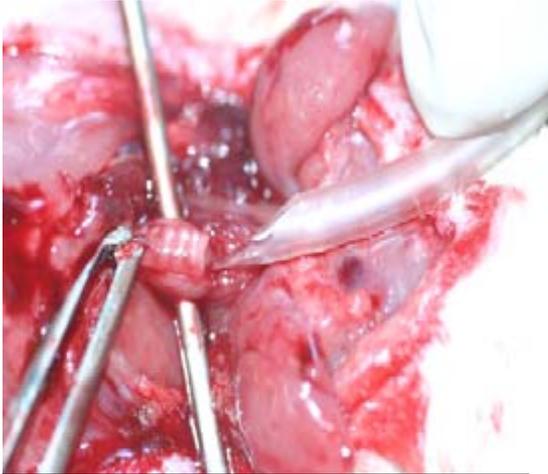


Imagen 9. Introducción de la sonda de ventilador a traquea.

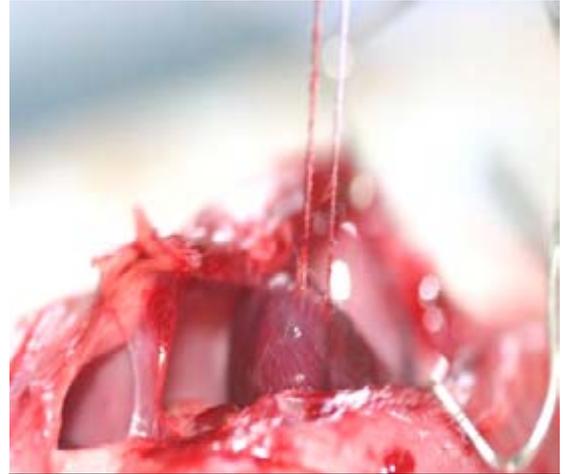
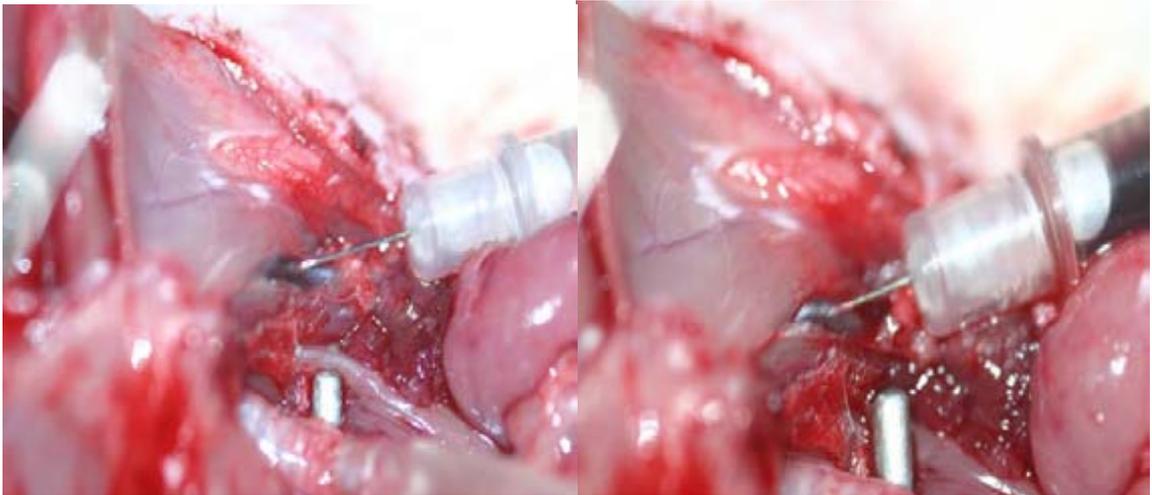


Imagen 10. Suspensión de corazón en el transductor de fuerza.



Imágenes 11, 12 .Punción e introducción de los fármacos de experimentación en yugulares.

ANÁLISIS DE RESULTADOS

De los registros obtenidos, se midieron las ondas respectivas del ECG mediante las herramientas del programa Biopac Student Lab v 3.67, el cual facilita una medición exacta de las variables estimadas: voltaje (mV.), fuerza de contracción (g.), la comparación de las dos graficas muestra registro normal y luego con tratamiento.

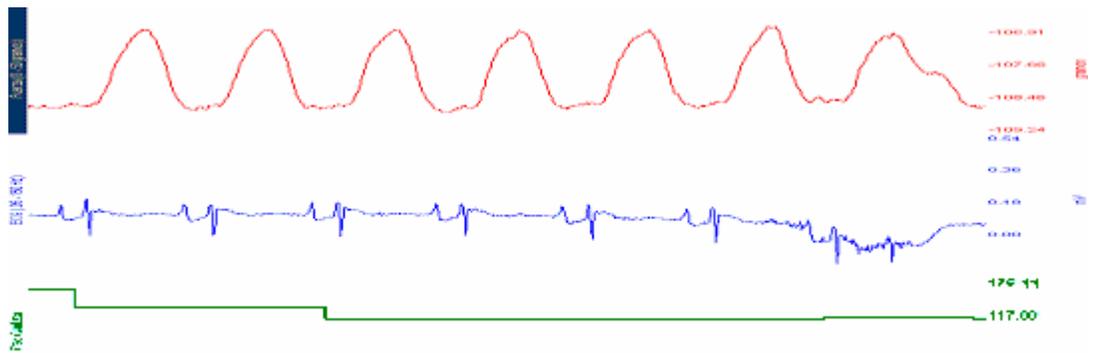


Fig. 9. Registro de la actividad basal mecánica (registro superior en rojo), actividad eléctrica (ECG, Registro medio en azul) y frecuencia cardíaca (registro inferior verde) del corazón de rata.

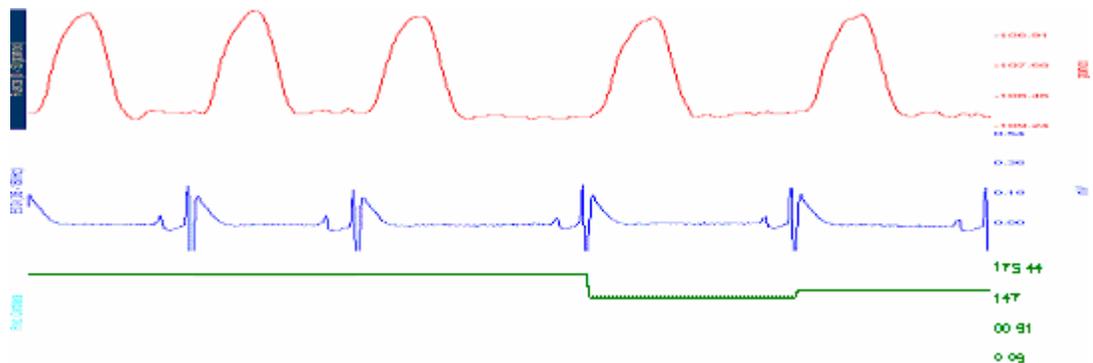


Fig. 10. Registro de la medicación con succinilcolina de la actividad mecánica (registro superior en rojo), actividad eléctrica (ECG, Registro medio en azul) y frecuencia cardíaca (registro inferior verde) del corazón de rata. Nótese la arritmia y el aumento de la onda T en el registro de ECG, así como la concordancia de la arritmia con la actividad mecánica, comparado con el registro basal del cuadro superior perteneciente a la misma rata.

Ahora se puede ver un análisis parecido pero con un medicamento diferente (Vecuronio).

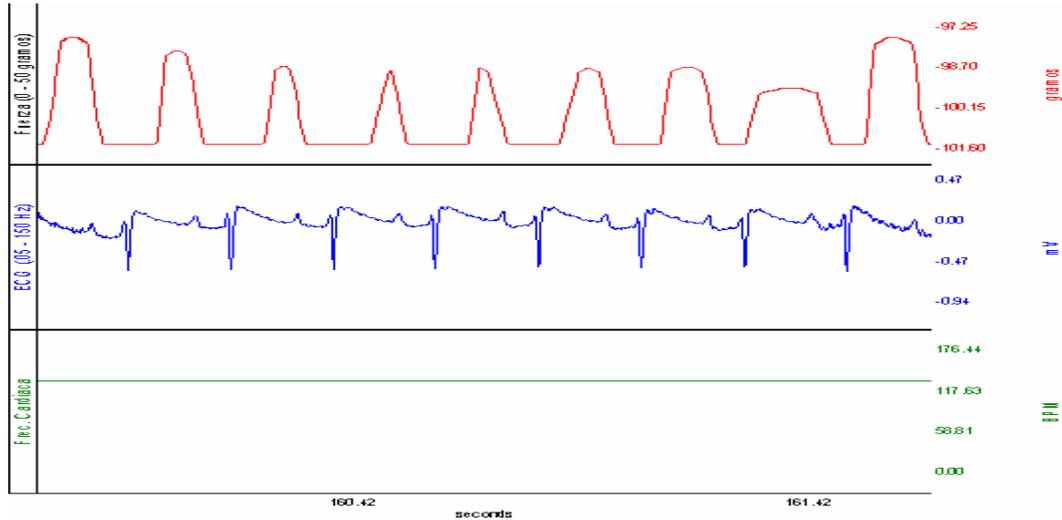


Fig. 11. Registro basal de la actividad mecánica (registro superior en rojo), actividad eléctrica (ECG, Registro medio en azul) y frecuencia cardíaca (registro inferior verde) del corazón de rata. En este registro previo a la administración de vecuronio se observa variación de la actividad mecánica.

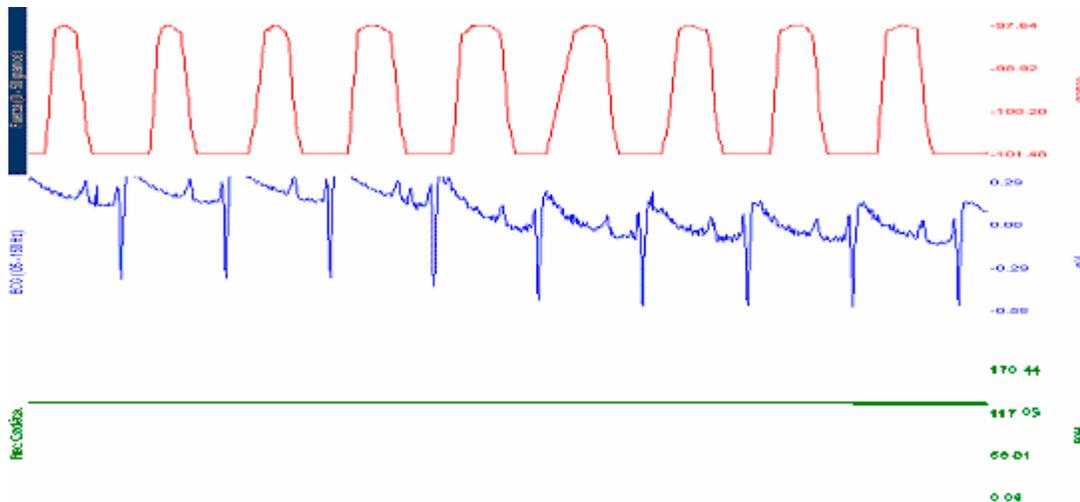


Fig. 12. Registro con vecuronio de la actividad mecánica (registro superior en rojo), actividad eléctrica (ECG, Registro medio en azul) y frecuencia cardíaca (registro inferior verde) del corazón de rata. Se observa una disminución en la actividad mecánica con estabilización de la frecuencia, en el registro eléctrico se observa también una T aumentada, comparada con el registro basal superior de la misma rata.

Cuadro comparativo de cada una de las respuestas obtenidas

	Y 1 FC	Y2 DC	Y3 Dur P	Y4 Dur QRS	Y5 Dur T	Y6 Vol P	Y7 Vol R	Y8 Vol T	Y9 Frec
VECURONIO 1	3.592973 b	0.171773 b	0.026546 a	0.016693 b	0.055553 b	0.144988 a	0.427406 a	0.397516 a	146 a
VECURONIO 0	3.574280 b	0.163040 b	0.025406 a	0.015600 b	0.050266 b	0.147545 a	0.492194 a	0.490307 a	148.4 b
SUCCINIL 1	2.624073 a	0.196066 a	0.036920 a	0.018933 c	0.061706 a	0.150580 a	0.468027 a	0.479520 a	132.6 c
SUCCINIL 0	2.324945 a	0.195186 a	0.026400 a	0.018786 c	0.056853 a	0.156929 a	0.405831 a	0.406833 a	154.4 d

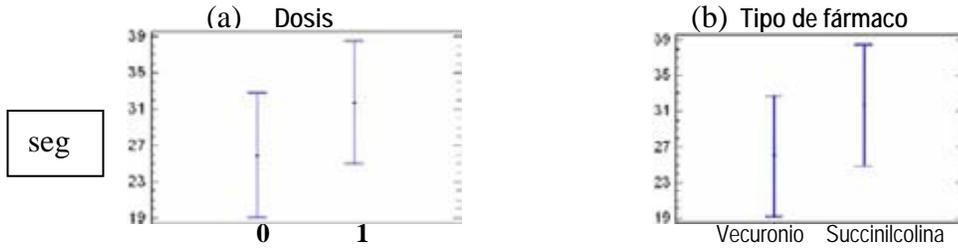
Cuadro 8. Promedios de las variables obtenidas fuerza de contracción y ECG. Y 1 FC (Fuerza de contracción), Y2 DC (Duración de la contracción), Y3 Dur P (Duración de la onda P), Y4 Dur QRS (Duración de la onda QRS), Y5 Dur T (Duración de la onda T), Y6 Vol P (Intensidad de la onda P), Y7 Vol R (Intensidad de la onda R), Y8 Vol T (Intensidad de la onda T), Y9 Frec (Frecuencia cardiaca). Las letras diferentes en columnas indican diferencias estadísticas significativas. En el caso de Vecuronio 0 y Succinilcolina 0 (valores basales) la diferencia encontrada es debida a la variación individual.

	Fuerza Contracción		Duración C		Duración P		Duración QRS		Duración T	
	F	P-value	F	P-value	F	P-value	F	P-value	F	P-value
Fuente de variación										
Dosis	0.4	0.5309	0.34	0.5621	0.74	0.3946	0.2	0.6567	2.59	0.113
Tipo de fármaco	19.36	0	11.72	0.0012	0.7	0.4065	3.82	0.0554	4.09	0.0478

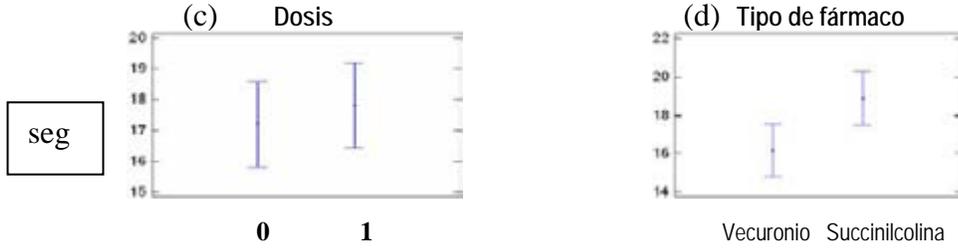
	Voltaje P		Voltaje R		Voltaje T		Frecuencia	
	F	P-value	F	P-value	F	P-value	F	P-value
Fuente de variación								
Dosis	0.1	0.7479	0	0.9831	0.02	0.9022	4.3	0.0426
Tipo de fármaco	0.29	0.5892	0.14	0.7086	0	0.9928	0.48	0.4898

Cuadro 9. Resumen del análisis estadístico mediante la prueba de ANOVA, donde se observan diferencias estadísticas significativas ($P < 0.05$) marcadas en color amarillo.

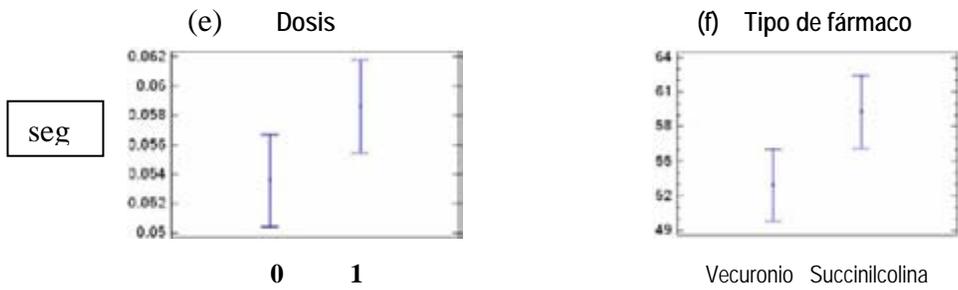
Duración de P



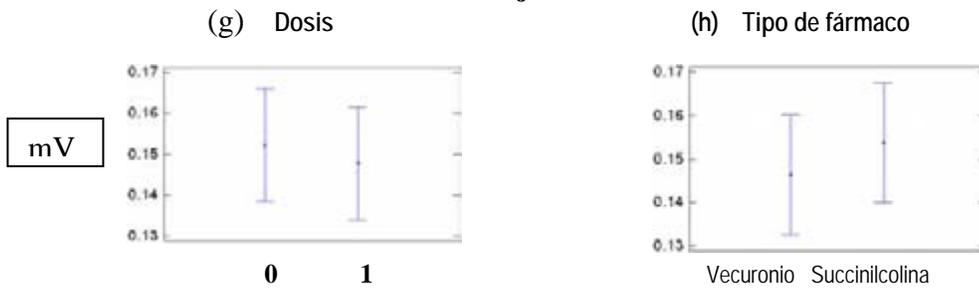
Duración de QRS



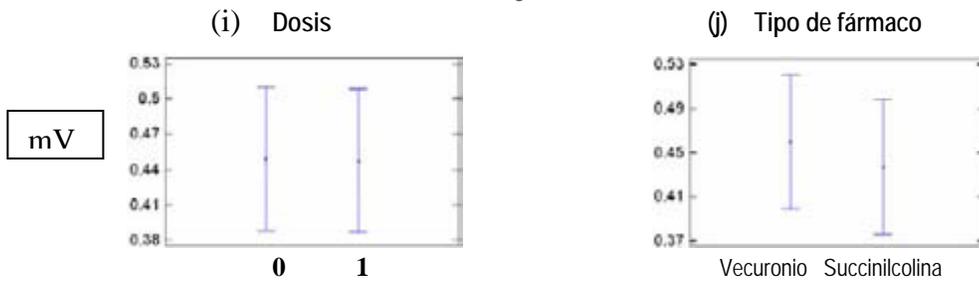
Duración de T



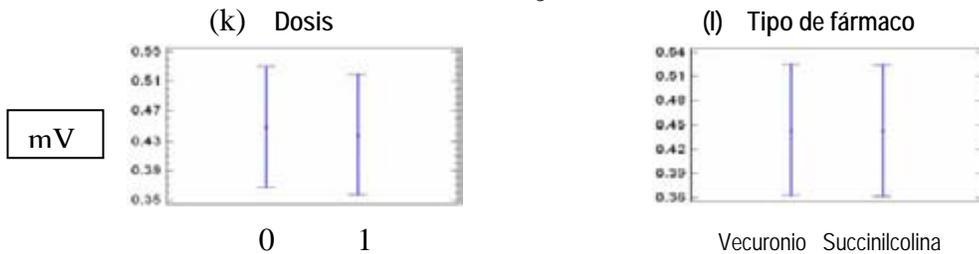
Voltaje de P



Voltaje de R

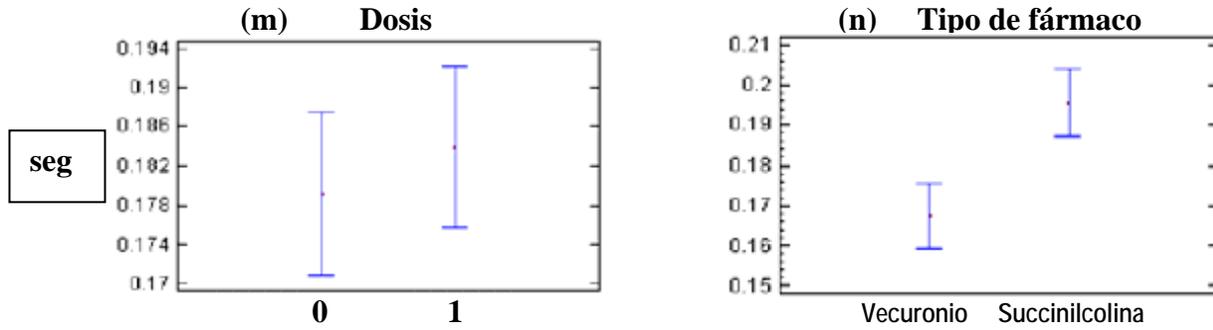


Voltaje de T

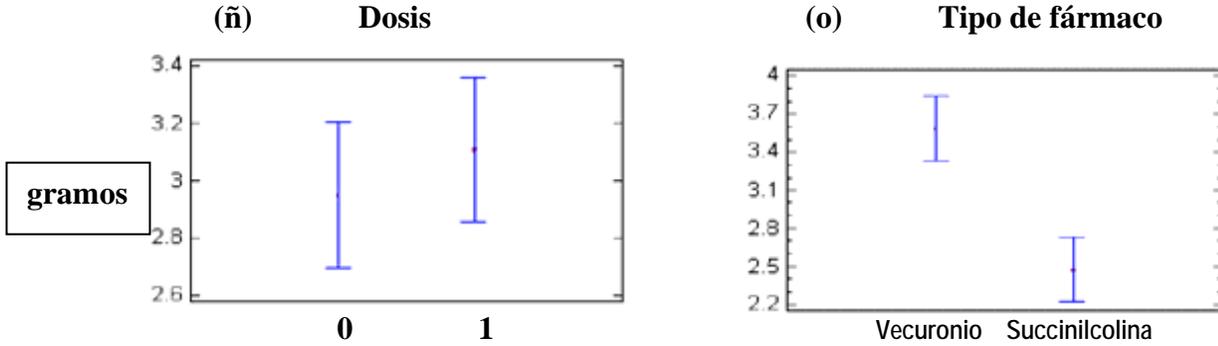


Aquí se muestran las graficas en el comparativo para cada una de las variantes estudiadas

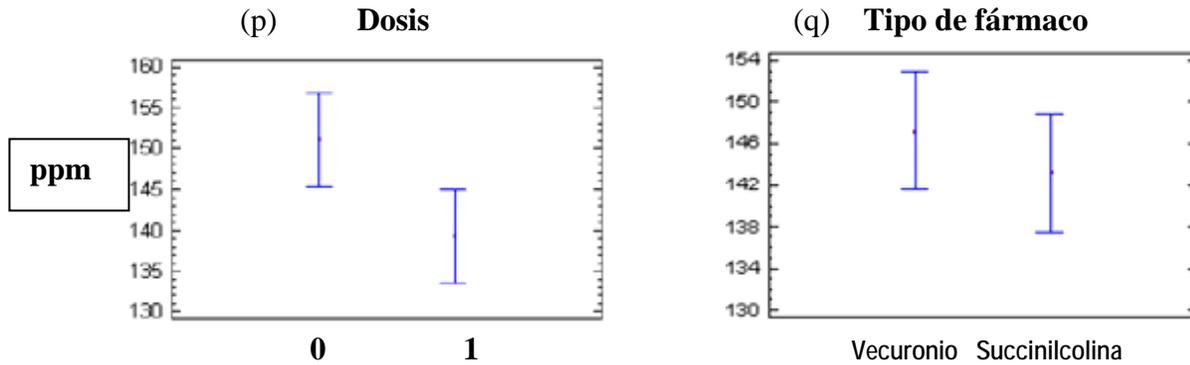
Duración de la contracción



Fuerza de contracción



Frecuencia cardiaca



Las diferencias mostradas en las graficas pertenecen unicamente al comparativo para dosis y tipo de fármaco

Las graficas de arriba muestran los resultados, con diferencia significativa, para el tipo de fármaco en el factor de frecuencia cardiaca, en el evento mecánico para cada fármaco. Esto debido a la diferencia individual desde la primera toma de datos (basal) variantes de vecuronio 0 y succinil 0, que se acumulo y creo una variante en los resultados, esto se puede observar en el cuadro 8.

DISCUSIÓN

El monitoreo más usado para determinar la función cardíaca es la electrocardiografía (ECG) (Wartak, 1977). Experimentalmente la evaluación de la fuerza de contracción se lleva a cabo en tejidos como el cardíaco.

El estudio nos muestra los efectos de vecuronio, y succinilcolina, con respecto a la función eléctrica del corazón y fuerza desarrollada por el músculo cardíaco. Según Melnikov *et. al.* (1999), el uso clínico de estos fármacos no está asociado con efectos cardíacos secundarios evidentes, sin embargo en este trabajo se encontraron diferencias en la frecuencia cardíaca, en el comparativo final.

Nuestros resultados encontrados muestran una diferencia significativa, ($P < 0.05$) en el factor fuerza de contracción, para el evento mecánico, esto demuestra una diferencia al usar los relajantes musculares vecuronio y succinilcolina, siendo mayor el primero para la fuerza de contracción, probablemente esto se debe a que el vecuronio indujo un efecto inotrópico positivo, y acortó el periodo eficaz de la refracción. Sin embargo al existir diferencias entre los controles de ambos fármacos, y al no existir diferencias entre cada fármaco y su control no podemos afirmar que las diferencias en la fuerza de contracción y en la duración explicadas arriba tengan que ser definitivas, determinantes, concluyentes.

La acción del vecuronio como promotor de fuerza de contracción propicia una acción protectora para este órgano con respecto al uso de succinilcolina, dicha diferencia es una desventaja para esta última en el uso clínico.

Por último, el efecto de la dosis fue manifiesto para la frecuencia cardíaca con significancia ($P < 0.05$) para la dosis de 1 mg. para ambos fármacos. Lo cual quiere decir que para cualquiera de los 2 fármacos existió un efecto para vecuronio y succinilcolina cuando fue administrado a dosis de 1 mg/Kg

También Melnikov *et al.* (1999), observaron que los cambios en la actividad cardiaca fueron inducidos relativamente por altas concentraciones del fármaco, en nuestro caso las dosis administradas de vecuronio fueron obtenidas de acuerdo al peso metabólico de las ratas, la dosis utilizada en este trabajo en ratas fué de 1mg./ Kg.^{-1} , por lo que si encontramos efectos cardiacos tal vez debidos al bloqueo del receptor muscarínico cardíaco y el estímulo indirecto de b-adrenoreceptor (Melnikov, *et al.* 1999). Esto contrasta con lo dicho por Gonzalez *et al.* (2002), quién menciona que el vecuronio no tiene efectos cardiovasculares en altas dosis.

Podemos especular sobre la liberación posible de catecolaminas endógenas por este compuesto. Además, los relajantes musculares de esta familia han demostrado el bloqueo de receptores cardíacos muscarínicos. El bloqueo del receptor muscarínico esperaría reducir el efecto inhibitorio de acetilcolina (Melnikov *et al.*, 1999).

Algunos autores mencionan que el vecuronio es menos usado, porque tiene una larga duración de acción por un tiempo de inicio prolongado (Clutton., 1998). González *et al.*, (2002), resalta que el vecuronio no tiene efectos cardiovasculares en altas dosis.

Por otra parte, el vecuronio fue preferido para la mayoría de las situaciones clínicas, y la decisión para esta opción no estaba basada en gastos. El almacenaje del vecuronio al no requerir refrigeración representa una ventaja (Ocampo *et al.*, 2002).

Según Jonsson, *et al* (2004), los agentes bloqueadores no despolarizantes como el vecuronio, baja la respuesta del quimiorreceptor nicotínico en una dosis dependiente.

En contraste, se ha reportado que el vecuronio produce bradicardia (Melnikov *et al.*, 1999), situación que no se observó cuando fue administrada a ratas en una dosis de 1mg./ Kg.^{-1}

Frawzy en 1993 menciona que los relajantes musculares afectan el sistema nervioso autónomo y pueden tener la habilidad de estimular la liberación de histamina, producen cambios significativos en la frecuencia cardíaca (FC), gasto cardíaco (GC), presión

arterial (PA) y oxigenación miocárdica. Sin embargo, los cambios hemodinámicos durante la anestesia no se pueden adjudicar a los relajantes musculares, únicamente. Estos efectos son influenciados en gran parte por el estado del paciente, la terapia preoperatoria, los agentes utilizados durante la inducción, y por la secuencia y velocidad de administración.

Como ya se mencionó uno de los hallazgos fue que el vecuronio produjo un efecto inotrópico positivo, esto mismo fue comprobado por Melnikov, *et al.* quien después de la exposición a 10^{-5} mol./l. de vecuronio fué el 39.7 % mayor que con el grupo control.

El vecuronio causa elevaciones ligeras, tanto en gasto cardíaco como en la presión sanguínea arterial que puede indicar un suave e inesperado efecto vagolítico. El vecuronio, si embargo, es considerado que no presenta efectos cardiovasculares en una gama de especies, hasta en altas dosis (Clutton , 1998).

Al administrar succinilcolina a ratas, se observaron que las diferencias estadísticas encontradas fueron con respecto a la actividad eléctrica cardíaca, López, *et al.* encontraron situaciones de paro cardíaco al ser administrada succinilcolina, como problema de resistencia a la administración de este fármaco.

Algunos fabricantes de succinilcolina, contraindican su uso en niños, después de las publicaciones de varios accidentes fatales en niños aparentemente sanos, sometidos a procedimientos sencillos. La mortalidad en los pacientes que sufrieron paro cardíaco después de la administración de este relajante fue del 55 %. Se señalan complicaciones como arritmias cardíacas, hipertermia maligna, hiperpotasemia, dolores musculares en el postoperatorio. (De la Parte, 2002).

Esta información puede explicar el efecto encontrado sobre el trazo electrocardiográfico, un posible aumento sin significancia estadística en la duración del complejo QRS puede indicar una anomalía en la conducción intraventricular por un bloqueo en rama o por un síndrome de preexcitación (Wartak, 1977). Así como el aumento de la onda T se reporta como una variante normal, pero también puede deberse a una isquemia miocárdica, infarto o hiperpotasemia (Wartak, 1977). Estas 2 anomalías encontradas (aunque no definitivas) podrían explicar algún tipo de efecto de la succinilcolina sobre la conducción del estímulo en corazón.

El efecto encontrado con significancia estadística fue un aumento en la frecuencia cardíaca ($P < 0.05$) en ambos fármacos (vecuronio y succinilcolina) cuando ambos fueron administrados a una dosis de 1mg./kg.^{-1} encontrándose bradicardia por la acción de dichos fármacos. Autores como González *et. al.*, encontraron que después de la administración de succinilcolina se pueden observar cambios en la frecuencia cardíaca (40 a 60% de los casos), habitualmente leves; el más preocupante, es la bradicardia, que es más frecuente después de segundas dosis y es fácilmente reversible con la administración de atropina, encontraron también, que ocurren arritmias predominantemente de origen vagal e infrecuentemente debidas a irritabilidad ventricular (González *et al.*, 2002).

Recapitulando de los sistemas de monitorización existentes en el mercado muchos son apropiados para la monitorización de animales en procesos experimentales o quirúrgicos (electromiografía, mecanomiografía, electrocardiografía y electroencefalografía, etc), pero en general, por comodidad, muchos trabajos se han realizado con estimuladores periféricos sencillos aplicados a músculos o nervios (López *et. al.*, 2001). En este trabajo se consideró la utilización de dos medios de monitorización del paciente: electrocardiografía (ECG) y la mecanomiografía sobre corazón. Estas dos técnicas aplicadas en pacientes anestesiados muestran de manera confiable la actividad cardíaca desarrollada según Wartak, 1977.

La respuesta a los fármacos relajantes musculares es impredecible en el paciente críticamente enfermo, particularmente cuando la respuesta es modificada por ciertas anomalías fisiológicas, interacciones farmacológicas, enfermedades neuromusculares e insuficiencias orgánicas implicadas en la eliminación o biodegradación de los fármacos relajantes musculares (Revilla *et. al.*, 2001). En este caso el modelo experimental propuesto para la evaluación del efecto de los dos bloqueadores neuromusculares propuestos, podría representar una analogía a lo que ocurre comúnmente en la práctica clínica de pequeñas especies según lo mencionado por Revilla *et. al.*, 2001.

En este mismo contexto la frecuencia cardiaca disminuyó debido a la acción de ambos fármacos. Estos resultados aunque no definitivos si muestran que existe una acción directa y efectiva sobre el músculo cardiaco cuando éstos fármacos son administrados a ratas de laboratorio.

Esto afirma lo que otros sugieren, como que las concentraciones de fármaco requerida para inducir cambios de actividad cardiaca son de 1 a 10 $\mu\text{mol./l.}$ (Melnikov *et al.*,1999).

Evidentemente, es necesario profundizar el estudio de estas variables ya sea continuándolo en ratas o en otras especies.

Dado el empleo cada vez mayor de este tipo de relajantes neuromusculares en la clínica de pequeñas especies valdría la pena ampliar los estudios en base al empleo de distintas dosificaciones, distintas vías de administración, como inductores de distintos anestésicos inhalados.

Al mismo tiempo, está bien establecido que en la rata en comparación con animales domésticos, son requeridas altas dosis de bloqueador neuromuscular. Sin embargo, el bloqueo del receptor muscarínico cardiaco en la rata es relativamente poderoso en el mismo rango de dosis al humano debido a la semejanza en la distribución y las propiedades de unión de estos receptores.

CONCLUSIONES

De acuerdo al modelo animal basado en *Rattus norvegicus* para la experimentación cardiovascular. Dicho modelo consiste en una preparación de un animal anestesiado con la cavidad torácica abierta, sistema respiratorio conectado a un ventilador para mantener un ciclo respiratorio constante, conexión de electrodos para obtención de electrocardiograma y suspensión del corazón en un transductor de fuerza para verificación de la fuerza de contracción. La administración de fármacos puede realizarse por vía endovenosa por cateterización de las yugulares. Este modelo presentó un funcionamiento correcto al obtener de manera precisa las variables estudiadas.

Para el evento eléctrico (Dur T), de acuerdo a el tipo de fármaco existió diferencia estadística, sin embargo esta no está sustentada con una diferencia entre dosis con cada fármaco, situación que tendría que haber sucedido, por lo tanto la diferencia encontrada no es definitiva.

La fuerza de contracción cardíaca se ve incrementada significativamente ($P < 0.05$) con el uso de vecuronio a una dosis de 1mg./kg.^{-1} , esto debido a un efecto inotrópico positivo propio del vecuronio. Mientras que la duración del evento contráctil se ve aumentado ($P < 0.05$) con succinilcolina a una dosis de 1mg./kg.^{-1} , esto probablemente sea debido a un retardo en la conducción intraventricular por un bloqueo en rama o por síndrome de preexcitación que ocasiona un evento contráctil más largo. Sin embargo al existir diferencias entre los controles de ambos fármacos, y al no existir diferencias entre cada fármaco y su control no podemos afirmar que las diferencias en la fuerza de contracción y en la duración explicadas arriba tengan que ser definitivas, determinantes, concluyentes.

Por último, el efecto de la dosis fue manifiesto para la frecuencia cardíaca con significancia ($P < 0.05$) para la dosis de 1 mg. para ambos fármacos, es decir, con ambos fármacos se observó una disminución significativa de la frecuencia cardíaca que puede ser explicada por el efecto inotrópico positivo del fármaco vecuronio (Ley de Starling, a

mayor distensión de las fibras, mayor fuerza de contracción, por lo tanto, menor frecuencia) y respecto a la succinilcolina una falla en la conducción del estímulo provocaría una disminución de la frecuencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. - Adams, R.H. (2001). *Veterinary Pharmacology and Therapeutics*, U.S.A.: Blackwell.
2. - Booi, L. (2001). *Is succinylcholine appropriate or obsolete in the intensive care unit?* Institute for Anaesthesiology, University Hospital Nijmegen, Sint Radboud, Nijmegen. The Netherlands BioMed Central, 5:245-246.
3. – Bustamante, R. B. (2000). *Relajantes musculares en urgencia*. Rev. Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Santiago de Chile, 3:120-152.
4. - Bustamante, R. B. (2004). *Farmacología clínica de la unión neuromuscular*. Rev. Anestesia, Santiago de Chile, 33(1): 13-48.
- 5.- Chumillas, M.J., Cortés, V. (2000). *Electrodiagnóstico en los trastornos de transmisión neuromuscular*. REV. NEUROL.; 30: 65-70.
6. - Clutton, R .E. (1998). *A comparison of the neuromuscular and cardiovascular effects of vecuronium, atracurium and mivacurium in sheep*, Research in Veterinary Science, 64: 233-237.
- 7.- Cordero, E. I., Granell, G.M., Palanca, J.M. (2002). *Eficacia clínica de cuatro relajantes musculares no despolarizantes en infusión continua*. Rev. Mex. Anest. Vol. 25- No.1.
- 8.- Cordero, E.I. (2004). *Uso de relajantes musculares para abordar la vía respiratoria*. Tesis Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” Ciudad de la Habana. Cuba.
- 9.- Covarrubias-Gómez A., Nuche-Cabrera E., Téllez I.M. (2005). *¿Qué se auto-administra su paciente?: Interacciones farmacológicas de la medicina herbal*. Revista mexicana de anestesiología Vol. 28. No. 1 Enero-Marzo pp. 32-42.
- 10.- De la Parte, L.P. (2002). *Valor del rocuronium en la intubación nasotraqueal del niño cardiópata*. Rev Cubana Pediatr ;74(2):145-50.
11. – Donald, C. P. (2002). *Veterinary Drug Handbook*, 4a. ed. U.S.A: Blackwell.
12. – Fawzy, G. E. (1993). *Relajantes musculares y cirugía cardíaca*, Rev. Col. Anest. 21:299.
- 13.- Ganong, F. W. (1994) *Fisiología Médica*, (14ª ed.). Ed. Manual Moderno,

- 14.-** González, G. A., Concha, P.M. (2002). *Bloqueadores neuromusculares en anestesia pediátrica*, Rev Departamento de Anestesiología, Hospital Clínico, Pontificia Universidad Católica de Chile.
- 15.-** Guyton, A.C. (1991). *Tratado de Fisiología Médica*, Ed. Interamericana, McGraw-Hill, octava ed.
- 16.-** Hardman, J.G. (1996). *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, (9ª ed.). Ed. Interamericana, McGraw-Hill.
- 17. -** Jonsson, M., Wyon, N., Lindahl, S.G., Fredholm, B.B., Eriksson, L.I. (2004). *Neuromuscular blocking agents block carotid body neuronal nicotinic acetylcholine receptors*, European Journal of Pharmacology: 497:173– 180
- 18. -** Jurkat, R. K., Lehmann, H. F. (2005). *Muscle channelopathies and critical points in functional and genetic studies*, Department of Applied Physiology, Ulm University, Ulm, Germany. 115:2000–2009.
- 19.-** Katzung, B. (1994). *Farmacología Básica y Clínica*, (5ª ed.). Ed, Manual moderno.
- 20.-** Latarjet, M., Ruiz, L. A. (1990). *Anatomía Humana*. 2ª ed. Médica Panamericana.
- 21.-** López, M.P., Seiz, A., Criado, A. (2001). *Debilidad muscular prolongada asociada a la administración de bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en el paciente crítico* Rev. Esp. Anestesiol. Reanim. ; 48: 475-383
- 22. –** Macario, A., Chow, J.L., Dexter, F. (2006). *A Markov computer simulation model of the economics of neuromuscular blockade in patients with acute respiratory distress syndrome*, BMC Medical Informatics and Decision Making; 6:15.
- 23. –** Melnikov, A.L., Malakhov, K.Y., Helgesen, K.G., Lathrop, D.A. (1999). *Cardiac effects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents pancuronium, vecuronium, and rocuronium in isolated rat atria*, General Pharmacology, 33; 313–317
- 24.-** Ocampo, N.A., Ramírez, M.J.C., Moyao, G.D., Espinosa, J., Salmerón, J. (2002). *Preferences of Mexican anesthesiologists for vecuronium, rocuronium, or other neuromuscular blocking agents, a survey* Published: *BMC Anesthesiology*, 2:2.
- 25.-** Orts, L. F. (1983). *Anatomía Humana*. 5ª ed. Científico-Médica.
- 26.-** Patiño, W. M. (2004). *Estudio de algunos relajantes musculares*, Tesis, Universidad de Argentina, Buenos Aires.

- 27.-** Poma, H.M. (2002). Tesis de Especialización, "*Calidad de intubación endotraqueal con succinilcolina vs. bromuro de rocuronio en cirugía abdominal*". Hospital arzobispo loayza, Chile.
- 28. –** Raghavendra, T. (2002). *Neuromuscular blocking drugs: discovery and development*, J R Soc Med.; 95:363–367
- 29.-** Revilla, R.E., Molinar, R.F., Vázquez, H.M., Baltazar, T.J., Cruz, M.E. (2001). *Comparación de cisatracurio y vecuronio sobre el bloqueo neuromuscular de pacientes críticos asistidos con ventilación mecánica*. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int.; 15(3):87-91.
- 30.-** Rouviere, H., Delmás, A. (1998). *Anatomía Humana: descriptiva, topográfica y funcional*. 9a ed. Masson.
- 31.-** Shaw, M. (1996). *ECG Interpretacion clinica*. 2ª ed. Ed, Manual moderno, Mexico, D.F.-Santa Fé de Bogotá.
- 32.-** Steinberg, D. R., Chalita, J. B. (1999). *Uso de Relajantes Musculares no Despolarizantes: Equivalencias para administrar las dosis sucesivas*. Rev. Ven. Anest.; 4: 1: 21-25.
- 33.-** Trindade, V. H., Civetta, J. D., Ojeda, G., Sarasúa, M.T. (2001). *Estudio del Sistema de Conducción del corazón en un Embrión Humano de 12 mm. C.R. de 41 +- 1 día (6ta. Semana) de V.I.Reconstrucción en cera por el método de Born*, Laboratorio de Anatomía del Desarrollo - Facultad de Medicina - UNNE. Sargento Cabral Corrientes - Argentina. 3: 586-598.
- 34.-** Unzueta, M. A., Hervás, C.P., Villar, J. L. (2000). *A new toy: la irrupción del curare en la anestesia española (1946)*, Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.; 47: 343-351
- 35. –** Wanamaker, B. (2004). *Applied Pharmacology for the Veterinary Technician*, (3a. ed.). U.S.A. Ed. Saunders, Elsevier.
- 36.-** Wartak, J. (1977). *Interpretacion de electrocardiogramas*, Primera edición. Nueva Editorial Interamericana. México.