

Farmacología Clínica de la Unión Neuromuscular

Dr. Ricardo Bustamante Bozzo
Hospital de Urgencia Asistencia Pública

La actividad muscular esquelética puede bloquearse por fármacos que actúan a nivel del sistema nervioso central y a nivel de la unión neuromuscular. Ambos tipos de agentes reciben el vago nombre de *relajantes musculares*. Este capítulo está dedicado a los fármacos que actúan en la placa motora y que más precisamente se llaman *bloqueadores neuromusculares* (BNM), aunque comúnmente se les llame relajantes musculares.

Como es sabido, los primeros BNM fueron obtenidos a partir de algunas plantas de Sudamérica, como la d-tubocurarina, que se extrajo del *Condrodendron tormentosum*, un vegetal que se encuentra en la selva Amazónica. Lo curioso es que en la planta misma no cumplen ninguna función que no sea darle mal sabor. Después de la colonización de América, se hizo popular la descripción de su uso por los indígenas como veneno en la punta de las flechas, por figuras como Raleigh y Humboldt. Sin embargo fue Claude Bernard, quien en sus clásicos experimentos de fines del siglo XIX, descubrió el mecanismo de acción del curare, creando los novedosos conceptos de transmisión neuromuscular.

Posteriormente se desarrollaron algunos BNM semisintéticos como el alcuronio y la metocurina. Los BNM de uso actual son totalmente sintéticos, aunque el antecesor de los relajantes del grupo esteroide, la malouetina, también deriva de un producto natural (*Malouetia bequaertiana*: un vegetal encontrado en Zaire).

Läwer describió por primera vez en 1912 el uso del curare como parte de la anestesia, pero su reporte en alemán pasó desapercibido, hasta la publicación en Canadá del trabajo de Griffith en 1942.¹ En 1954 Beecher publicó un estudio muy difundido en que encontró una mortalidad seis veces mayor en los pacientes que habían recibido BNM.² A pesar de este intento muy mal llevado desde el punto de vista metodológico para tratar de implicarlos en una mayor mortalidad anestésica, los BNM abrieron una nueva página en la historia de la anestesia moderna, y nunca ha cesado la búsqueda de nuevos y mejores fármacos. En los últimos 50 años el margen de seguridad de los BNM ha mejorado enormemente, gracias a la síntesis de moléculas que tienen mínimos o ningún efecto secundario.

Los BNM son utilizados actualmente dentro y fuera de las salas de operaciones. En el ámbito de la cirugía se usan fundamentalmente con 3 propósitos:

1. Proveer condiciones de intubación buenas y atraumáticas:

Salvo casos especiales, en manos medianamente experimentadas una gran mayoría de los pacientes pueden ser intubados sin requerir la ayuda de BNM, especialmente cuando se usa una inducción pesada con propofol y opioides. Sin embargo, se ha demostrado que se requieren altas dosis de agentes inductores, que pueden causar efectos colaterales y, a pesar de todo, hasta en un 20% de los pacientes no se obtienen condiciones aceptables.^{3,4,5} Además, malas condiciones de intubación aumentan el riesgo de daño de las cuerdas vocales y la laringe, por lo que este tipo de inducción no debe ser considerada como una alternativa al uso de BNM.

La inducción inhalatoria, especialmente con sevoflurano, que es por lo demás la técnica habitual en pacientes pediátricos, permite después de cierto grado de profundización, una adecuada intubación sin uso de BNM

En la práctica habitual, cuando no se mide bloqueo en forma rutinaria en la inducción de la anestesia, una gran cantidad de pacientes son intubados sin haber esperado el tiempo necesario, debido a que los tiempos de inicio tienen una distribución normal y se expresan en forma de promedio: es así que pueden tenerse tiempos de inicio para el atracurio y el vecuronio de hasta 7 minutos y para el rocuronio de hasta 3 minutos.

Curiosamente la proporción de condiciones de intubación buenas o excelentes no difieren al usar dosis crecientes de rocuronio (0,3 - 0,45 - 0,6 mg/kg), lo que permite usar las mínimas dosis a costa de un

aumento del tiempo de inicio de acción, pero tener tiempos de bloqueo más breves, más adecuados a la duración de los procedimientos (16, 24 y 38 minutos respectivamente).⁶

El tiempo transcurrido entre la pérdida de los reflejos producida por el agente inductor y el aislamiento de la vía aérea tras la intubación endotraqueal debe ser considerado un período peligroso, que debe ser acortado lo máximo posible, especialmente en pacientes con mayor riesgo de aspiración. Para ello, se necesita de condiciones de intubación especialmente favorables, que sólo puede brindar una relajación profunda con un BNM de corto inicio de acción. Sin embargo, el uso de inductores como tiopental, propofol o etomidato, mejoran las condiciones de intubación en inducciones en secuencia rápida, si se complementan con una parálisis muscular parcial.⁷

2. Proveer parálisis muscular cuando ésta es requerida por el cirujano durante una operación:

Durante la cirugía, la relajación muscular facilita la realización de intervenciones cada vez más complicadas. Esto ha permitido llevar a cabo procedimientos sin la necesidad de una depresión profunda del sistema nervioso central durante períodos prolongados.

La cirugía abdominal puede ser realizada sin una parálisis muscular profunda, con pequeñas dosis de BNM asociada a la relajación que brindan los agentes inhalatorios, pero la falta de relajación diafragmática finalmente ocasiona hipo, tos y salida del contenido abdominal. Sin embargo, en muchos otros tipos de cirugía los anestésicos inhalatorios, debido a su acción sobre el sistema nervioso central, brindan a menudo una adecuada relajación sin necesidad de usar BNM.

Los BNM son fármacos de enorme eficacia y de amplio margen terapéutico, lo cual no condiciona su empleo sistemático. Muchos de los usos que se les han dado vienen dados por antiguas costumbres que no se justifican en la actualidad. Considerados como piedra angular de la anestesia desde su introducción en 1942, hoy en día debe por lo menos cuestionarse su uso rutinario.⁸

No debe abusarse del uso de BNM en situaciones en las que no están indicados, ocultando deficiencias del manejo anestésicos, como es el abolir movimientos en respuesta al dolor o enmascarar hipertensiones en anestésicos indebidamente superficiales, o su uso en la prevención o tratamiento de un laringoespasma leve.

3. Facilitar el control de la ventilación:

Aunque es evidente que puede ventilarse mecánicamente a los pacientes sin BNM, el uso de éstos en el intraoperatorio permite un control total de volúmenes y frecuencias, de modo que no interfieran con la cirugía. Se evita también la hiperventilación extrema que habitualmente debe realizarse para anular el esfuerzo inspiratorio.

Hay dos importantes consideraciones de seguridad que deben tomarse en cuenta en el uso práctico de los BNM: los efectos secundarios cardiovasculares (hipotensión y taquicardia), y la adecuada recuperación de la función neuromuscular. La más importante en todo caso es la segunda.

El factor clave para evitar el mal uso y la prolongación del bloqueo es evitar las sobredosis. Una adecuada profundidad anestésica con un simple monitoreo del tren de cuatro estímulos, permite disminuir al máximo el uso de BNM e incluso prescindir de ellos durante el mantenimiento de muchas anestésias. El uso racional de agentes inhalatorios y endovenosos, incluyendo los relajantes musculares sólo redundará en beneficio del paciente, tanto en el aspecto económico, como en la obtención de tiempos de recuperación cortos, al evitar su acumulación o la de sus metabolitos.

Mecanismo de acción.

Escapa del objetivo de este capítulo una descripción detallada de la fisiología de la unión neuromuscular, que está magníficamente tratada en otros lugares.^{9,10} Sin embargo, es básico recordar que normalmente los impulsos nerviosos que alcanzan la terminación nerviosa producen liberación de acetilcolina, que alcanza la placa motora y se une a receptores específicos ubicados en la membrana del músculo, causando un flujo de sodio-potasio o despolarización, que se traduce en contracción muscular. La restauración del tono muscular o repolarización, se produce por una combinación entre la recaptación de acetilcolina y su degradación por parte de una enzima específica ubicada en la placa motora: la

acetilcolinesterasa. Una segunda enzima inespecífica que circula libremente por el plasma, la colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa o butirilcolinesterasa), metaboliza la acetilcolina y las moléculas similares que entran a la circulación. Los relajantes musculares o bloqueadores neuromusculares, actúan ya sea compitiendo activamente con los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular o bloqueando los receptores de acetilcolina sin activarlos, lo que se conoce como bloqueo despolarizante y no despolarizante respectivamente.

De este modo, de acuerdo a las diferencias electrofisiológicas en su mecanismo de acción, que origina diferentes tipos de respuesta a la estimulación nerviosa periférica, los relajantes musculares pueden ser clasificados en despolarizantes y no despolarizantes, según produzcan bloqueo de la transmisión neuromuscular por persistencia de la despolarización o por antagonismo de ésta. Sin embargo, existe también un proceso gradual entre el bloqueo despolarizante y el no despolarizante, que da origen al llamado bloqueo dual o bloqueo en fase II.

- **Bloqueo despolarizante:**

Es un tipo de bloqueo producido por un estado de despolarización permanente de la placa motora, que hace que cualquier nuevo estímulo, caiga en el período refractario. Aunque antiguamente se usó el decametonio, en la actualidad la succinilcolina es el único BNM en uso que pertenece a este grupo¹¹.

Los bloqueadores neuromusculares despolarizantes (BNMD), se asemejan estereoquímicamente a la acetilcolina y actúan imitando la acción despolarizante normal de la acetilcolina: se trata de agonistas de más larga duración que la acetilcolina, que se unen a los receptores nicotínicos colinérgicos postsinápticos de la placa motora. A diferencia de la acetilcolina, no son metabolizados en la unión neuromuscular por la acetilcolinesterasa, por lo que ocurre una despolarización prolongada que previene de una contracción muscular adicional hasta que la terminación motora sea repolarizada, lo que se traduce clínicamente en relajación muscular. La repolarización no puede ocurrir hasta que el relajante muscular difunda fuera de la hendidura sináptica.¹² A medida que los BNMD difunden, son metabolizados por una enzima que no está presente en la unión neuromuscular: la colinesterasa plasmática. Los BNMD también producen despolarización de los receptores presinápticos de la placa motora, lo que produce inicialmente una respuesta excedida a la estimulación nerviosa, que se visualiza clínicamente en forma de fasciculaciones y puede producir mialgias postoperatorias.

El efecto de los BNMD es muy poco específico. Actúan también sobre los receptores extrauniónales, lo que produce un aumento de la liberación de potasio, que puede resultar en hiperkalemia. Estimulan simultáneamente los receptores muscarínicos, ocasionando una serie de efectos secundarios.

El bloqueo despolarizante produce respuestas típicas a los diferentes modelos de estimulación. Ante una estimulación tetánica se produce una disminución uniforme de la altura de la respuesta, sin fatiga (fade), proporcional a la magnitud del bloqueo y a la dosis utilizada (Figura 1). Ante un tren de cuatro estímulos se produce una respuesta disminuida de los 4 estímulos, pero sin declinación, es decir, manteniendo una relación T_4/T_1 mayor que 0,7 (Figura 2). Una disminución de esta relación secundaria a la administración de BNMD es un índice del establecimiento de un bloqueo en fase II.

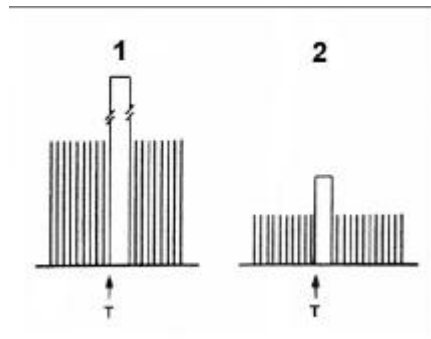


Figura 1: Respuesta del bloqueo despolarizante a la estimulación tetánica (T): control (1) y después de la administración de un BNMD (2): disminuye la altura de la respuesta, sin fatiga.

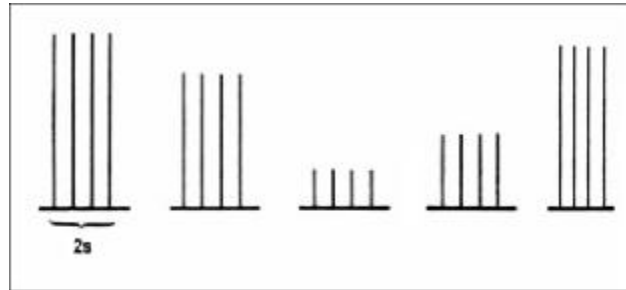


Figura 2: Respuesta del bloqueo despolarizante al tren de cuatro estímulos: no hay fatiga y la relación T_d/T_1 se mantiene mayor que 0,7.

En resumen, las características clínicas y electromiográficas de este tipo de bloqueo son:

- Presencia de fasciculaciones musculares que preceden a su inicio de acción
- Ausencia de fatiga ante la estimulación lenta o tetánica
- Ausencia de potenciación post-tetánica
- Potenciación con anticolinesterásicos
- Antagonismo con bloqueadores neuromusculares no despolarizantes
- Potenciación con otros bloqueadores neuromusculares despolarizantes.

• **Bloqueo no despolarizante:**

Es un tipo de bloqueo producido por los BNM que actúan compitiendo con la acetilcolina, el neurotransmisor de la unión neuromuscular, por los sitios de unión ubicados en las dos subunidades α de los receptores nicotínicos colinérgicos, que se encuentran especialmente a nivel postsináptico, pero también a nivel presináptico. La acetilcolina liberada de la terminación nerviosa se une a las dos subunidades α y hace que los canales iónicos se abran; el efecto de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND), es reducir o abolir la frecuencia de apertura de los canales. Las moléculas de BNMND se unen y desunen al receptor ejerciendo su acción sólo en milisegundos de unión; se disocian rápida y espontáneamente del receptor, para volver a unirse con ese u otro receptor. Su actividad relajante finaliza por disociación gradual del receptor, desplazando el equilibrio agonista/antagonista en favor de la acetilcolina según la gradiente de concentración, que ocurre por distribución, metabolismo y excreción, haciendo disminuir su concentración y terminando por desaparecer de la unión neuromuscular. Basta con que una de las dos subunidades α sea ocupada por una molécula de BNMND para que el receptor sea bloqueado. Puesto que no tienen actividad intrínseca, actúan como antagonistas y no producen fasciculaciones.¹³

Al bloquear los receptores de la placa motora destinados a la acetilcolina, los BNMND evitan la despolarización normal que se produce fisiológicamente, provocando una parálisis flácida. Para que exista bloqueo clínico, es preciso que más del 80% del total de los receptores estén ocupados, por lo que existe un gran margen de seguridad en cuanto al número de receptores que deben ser bloqueados para producir relajación.¹⁴

El rol de los receptores nicotínicos colinérgicos presinápticos (ubicados en las terminaciones nerviosas presinápticas), sería permitir acelerar la movilización de las vesículas de acetilcolina desde los depósitos de reserva hacia los inmediatamente disponibles. De este modo, son parte de un sistema de retroalimentación positiva activada por el propio neurotransmisor, que funciona para mantener la liberación de acetilcolina durante estimulaciones a alta frecuencia. Los BNMND al unirse a los receptores presinápticos disminuyen la liberación de acetilcolina presináptica, lo que se traduce en fatiga o declinación de la respuesta a la estimulación tetánica, mientras que al unirse a los receptores postsinápticos previenen la despolarización de la membrana postsináptica, lo que se traduce en relajación muscular.¹⁵

Los BNMND son por lo general sales de amonio cuaternario (mono o bicuaternarios), y más raramente aminas secundarias o terciarias, con una distancia inter amonio entre 4 y 19 Å (1 Angstrom = 10^{-10} m). Sus efectos clínicos se caracterizan por una gran variación inter individual, tanto en cuanto a la

intensidad del bloqueo como a su curso de acción.¹⁶ Pertenecen a este grupo todos los BNM de uso actual, con la excepción de la succinilcolina.

El bloqueo no despolarizante produce respuestas típicas en los diferentes modelos de estimulación. Ante una estimulación tetánica, tanto en un bloqueo no despolarizante, como en un bloqueo en fase II o en patologías de la placa neuromuscular como la Miastenia Gravis, se produce una fatiga característica (fade), como consecuencia de no poder mantener la respuesta al estímulo, debido a la depleción de neurotransmisor, o más probablemente a un efecto presináptico (Figura 3). El grado de la declinación depende de la magnitud del bloqueo, de la frecuencia y duración de la estimulación tetánica, y del intervalo con que es aplicada. Ante un tren de cuatro estímulos se produce una disminución de la amplitud de la cuarta respuesta en relación a la primera (relación T_4/T_1), y luego una desaparición progresiva del número de respuestas en forma proporcional al bloqueo neuromuscular: desapareciendo la cuarta respuesta cuando hay un bloqueo aproximado de 75%, la tercera con 80%, la segunda con un 90% y las 4 respuestas con un bloqueo profundo (Figura 4).

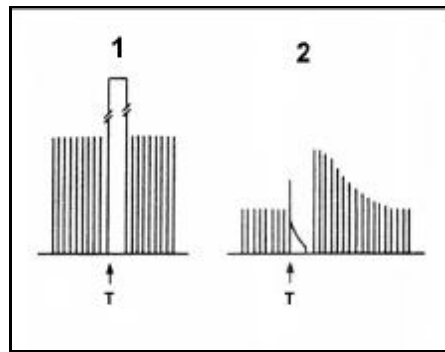


Figura 3: Respuesta del bloqueo no despolarizante a la estimulación tetánica (T): control (1) y después de la administración de un BNMD (2): se produce fatiga o declinación de la respuesta.

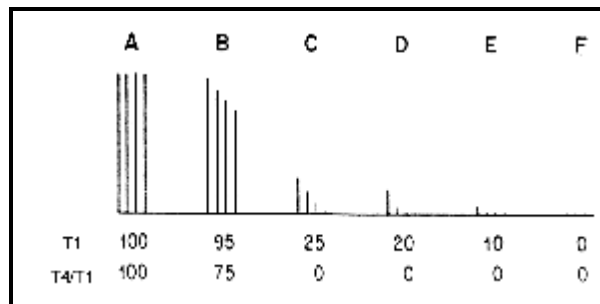


Figura 4: Respuesta de un bloqueo no despolarizante al tren de cuatro estímulos. (A) Control: las cuatro respuestas son iguales. (B) Bloqueo superficial: hay cuatro respuestas, pero existe diferencia entre la primera y la cuarta. (C) Bloqueo del 75%: desaparece la cuarta respuesta. (D) Bloqueo del 80%: desaparece la tercera respuesta. (E) Bloqueo del 90%: desaparece la segunda respuesta. (F) Bloqueo profundo: desaparecen las cuatro respuestas.

En resumen, las características clínicas y electromiográficas de este tipo de bloqueo son:

- Ausencia de fasciculaciones secundarias a su administración
- Fatiga ante la estimulación lenta o tetánica
- Potenciación post-tetánica
- Antagonismo con anticolinesterásicos
- Potenciación con otros bloqueadores neuromusculares no despolarizantes
- Antagonismo con bloqueadores neuromusculares despolarizantes

- **Bloqueo en fase II:**

Llamado también dual o de desensibilización. Es un tipo de bloqueo producido por el uso durante períodos largos o en altas dosis de BNMND, ya sea administrados en infusión o en bolos repetidos. Se trata de un proceso gradual, en forma de progresiva transición de paso desde un bloqueo de tipo despolarizante (en fase I), a un bloqueo de tipo no despolarizante (en fase II).

Química y relación estructura-actividad.

En términos generales, los BNMND derivan fundamentalmente de dos grupos químicos: las bencilisoquinolinas y los esteroides (Tabla I). Aunque algunos BNMND, como el alcuronio o el fazadino no pertenecen a ninguno de estos dos grupos, su uso clínico fue en disminución por sus efectos colaterales y el desarrollo de nuevas drogas. Actualmente la atención está centrada en dos tipos de compuestos con propiedades BNMND que están en etapa de investigación animal, o en las primeras fases de ensayo en seres humanos: los clorofumaratos del bi-tetrahidroisoquinolino,¹⁷ y los derivados del tropinil diéster.¹⁸ La succinilcolina en cambio tiene una estructura similar a la acetilcolina.

Bencilisoquinolinas	Esteroides
d-Tubocurarina, Atracurio, Doxacurio, Mivacurio Cisatracurio	Pancuronio Vecuronio Pipacuronio Rocuronio Rapacuronio

Tabla I: Clasificación de los relajantes musculares no despolarizantes según su estructura química.

- Las bencilisoquinolinas: la d-tubocurarina, el atracurio, el doxacurio, el mivacurio y el cisatracurio. Históricamente tuvieron tendencia a la liberación de histamina y producir hipotensión, pero ésta se ha minimizado o abolido en el rango de las dosis clínicas (Figura 5). Las bencilisoquinolinas son compuestos con enlace éster que también pueden ser químicamente manipulados para sufrir un metabolismo o degradación más rápida, acortando su efecto bloqueador.

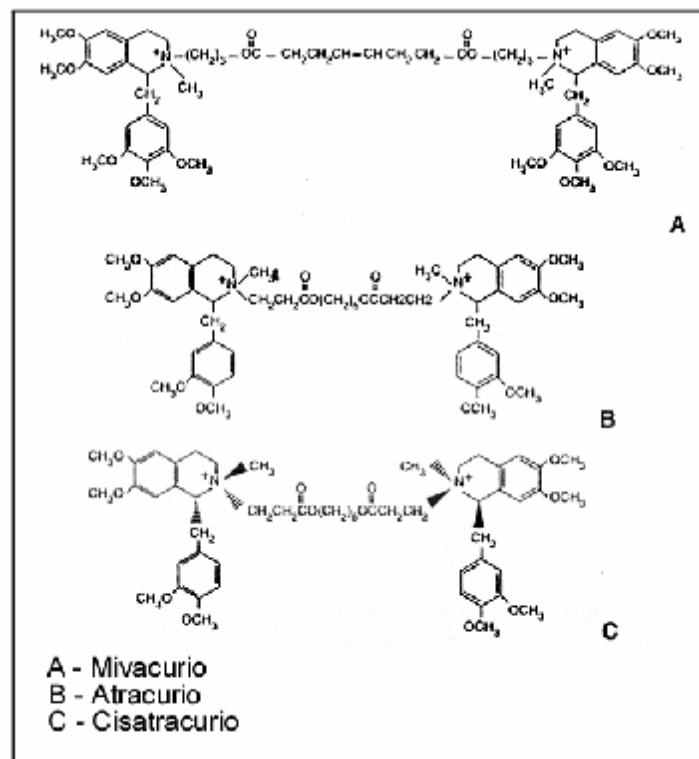


Figura 5: Estructura química de los BNM bencilisoquinoleínicos.

2. Los esteroides: el pancuronio, el vecuronio, el pipecuronio y el rocuronio. Históricamente tuvieron tendencia al efecto vagolítico y producir taquicardia, pero ésta se ha minimizado o abolido en el rango de las dosis clínicas (Figura 6). El novedoso concepto de unir fragmentos similares a la acetilcolina a un esqueleto esteroidal, condujo al desarrollo de varios BNMND desde la síntesis del pancuronio en 1964, hasta la frustrada incorporación del rapacuronio en 1999.

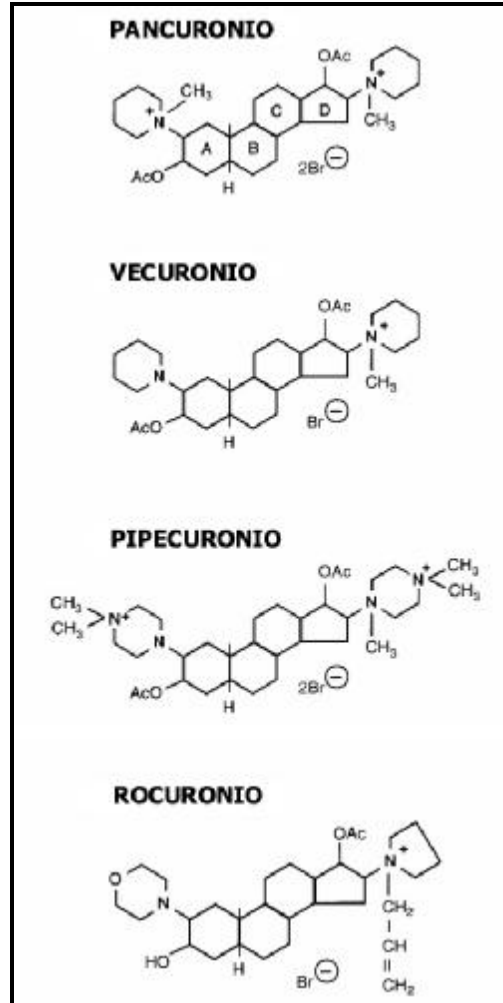


Figura 6: Estructura química de los BNMND esteroides.

La manipulación de la estructura química de las bencilisoquinolinas, se ha modificado en el sentido de aumentar la potencia, de tal modo que su principal inconveniente, la liberación de histamina, no ocurra del todo en el rango de las dosis clínicas. Es el caso del doxacurio y el cisatracurio, relajantes muy potentes, sin liberación de histamina en las dosis utilizadas en el ser humano.

La manipulación de la estructura química de los aminoesteroides, se ha modificado eliminando algunos radicales, de tal modo que su principal inconveniente, el efecto vagolítico, no ocurra del todo en el rango de las dosis clínicas. Es caso del vecuronio y el pipecuronio, con un gran margen de seguridad en este aspecto, y en menor grado del rocuronio.

Una característica química común a todos los relajantes musculares es la presencia de 1, 2 ó 3 nitrógenos cuaternarios, que le confieren carga iónica positiva a la molécula. Las bencilisoquinolinas (excepto la d-tubocurarina), el pancuronio y el pipecuronio son compuestos bicuaternarios. El vecuronio, rocuronio y rapacuronio tienen un solo nitrógeno cuaternario *in vitro*, pero se transforman en compuestos bicuaternarios en condiciones fisiológicas. La galamina es tricuaternaria. Con respecto a la relación entre estructura y actividad, deben destacarse los siguientes puntos de importancia:

La estructura esteroideal garantiza la ausencia de efecto liberador de histamina (con la probable excepción del rapacuronio).

La estructura bencilisoquinolefínica garantiza la ausencia de efecto vagolítico.

La posibilidad de que algunos relajantes tengan sólo un nitrógeno cuaternario y el otro terciario, deja en claro que no es imprescindible la presencia de al menos 2 nitrógenos cuaternarios para obtener relajación muscular, aunque la presencia del segundo nitrógeno es esencial para su actividad relajante.

Los compuestos con amonio cuaternario producen menor liberación de histamina que las aminas terciarias.

Las sustancias que tienen tres nitrógenos cuaternarios tienen un efecto vagolítico especialmente importante (galamina).

La distancia inter amonio de 8 Å favorece la aparición de bloqueo ganglionar (fazadino), en tanto que este efecto secundario disminuye al máximo con distancias entre 10 a 18 Å (vecuronio, pancuronio, atracurio).

El efecto vagolítico de algunos agentes del grupo esteroide como el pancuronio, ha sido prácticamente suprimido en el vecuronio y el rocuronio por la eliminación del grupo metilo cuaternario de la posición 2, lo que elimina la carga positiva y disminuye su parecido con la acetilcolina (Figura 6).

El reemplazo del grupo metilo unido al nitrógeno cuaternario del vecuronio y el pancuronio, por un grupo alilo, y la substitución del grupo acetato (similar a la acetilcolina) del anillo A del vecuronio y el pancuronio por un grupo hidroxilo, son responsables de la disminución de la potencia del rocuronio, y la disminución de su tiempo de inicio de acción (Figura 6).

Diversas substituciones, especialmente en la posición 17 del núcleo androstano, ha dado origen a una serie de BNM con diferentes propiedades físico-químicas. Pequeños cambios en la estructura molecular esteroideal aumentan la lipofiliencia, lo que coincide con un acortamiento del tiempo de inicio y duración de acción, y una disminución de la potencia. La substitución de un grupo acetilo por uno propionilo, dio origen al rapacuronio.¹⁹

Farmacocinética.

La farmacocinética se ha definido popularmente como “lo que organismo le hace a una droga”, para diferenciarlo de la farmacodinamia que es “lo que la droga le hace al organismo”. Corresponde a una descripción de la relación entre una dosis dada de una droga y sus concentraciones en la sangre a través del tiempo.

El análisis farmacocinético comprende el estudio de los procesos de ciclo LADME (*Liberación, Absorción, Distribución, Metabolización y Eliminación*), aplicado a los modelos que más se adaptan a los resultados experimentales. Puesto salvo en circunstancias muy excepcionales los BNM se administran por vía endovenosa, los estudios farmacocinéticos prescindirían completamente de los procesos de liberación y absorción.

La velocidad de desaparición de los BNM de la sangre se caracteriza por una fase inicial rápida, seguida de otra más lenta, adaptándose a modelos bi o tricompartmentales. La fase rápida corresponde en general a los procesos de distribución desde el compartimento central hacia los periféricos, y la fase lenta a los procesos de eliminación y metabolización, que se relaciona con el aclaramiento plasmático total (CL). Pero en algunos BNM como el atracurio y el cisatracurio, la biodegradación de la molécula pasa a tener cierto papel importante en la fase inicial, y en el mivacurio pasa a ser la principal determinante de la fase inicial.²⁰

Mediante modelos matemáticos, puede calcularse las vidas medias de ambas fases ($t_{1/2\alpha}$ y $t_{1/2\beta}$) y los volúmenes de distribución central (V_C) y total (V_{SS}); el V_C corresponde al volumen inicial en que se distribuye el BNM después de su administración endovenosa, y el V_{SS} corresponde al volumen del compartimento central más el de los compartimentos periféricos, que se conoce comúnmente como volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario. En términos generales estos valores están poco influenciados por la edad o la técnica anestésica, pero la patología renal o hepática puede alterarlos en diferentes proporciones en los diferentes BNM.

Todos los BNM se unen en forma reversible a las proteínas plasmáticas, especialmente a las albúminas, pero también a alfa-1 globulinas. En términos generales la disminución de la unión a

proteínas de una droga resulta en un aumento del V_{ss} , pero como en la mayoría de los BNM es baja, sólo del orden del 30 a 60%, los cambios en la unión a proteínas tienen sólo un mínimo efecto en su distribución y los cambios en las concentraciones plasmáticas de proteínas conducen sólo a cambios muy pequeños de la fracción libre de BNMND. En aquellos en que la unión a proteínas es mayor, puede haber aumentos significativos de la fracción libre del fármaco, como en casos de hipoproteinemia o al usarse simultáneamente fármacos que utilizan los mismos sitios de unión (como los antiinflamatorios no esteroideos). En general no es influenciada por la insuficiencia renal severa o la cirrosis. La Tabla II compara los valores farmacocinéticos más utilizados obtenidos en diferentes publicaciones en pacientes jóvenes y sanos.²¹

BNM	V_c (L/kg)	V_{ss} (L/kg)	CL (mg/kg/min)	$t_{1/2}$ (min)	Unión a Proteínas (%)
Alcuronio	0,15	0,35	1,3	143	40
Atracurio	0,05	0,20	6,6	21	51
Cisatracurio	0,05	0,25	6,8	22	
Doxacurio	0,08	0,23	2,5	76	42
Mivacurio		0,21	57	2,3	30
Pancuronio	0,10	0,26	1,8	132	29
Pipecuronio	0,11	0,31	2,8	137	30
Rocuronio	0,04	0,21	4,8	97	25
d-Tubocurarina	0,03	0,25	2,4	84	56
Vecuronio	0,07	0,46	4,5	71	30

Tabla II: Valores medios de las variables farmacocinéticas más comunes de los BNM.

En el caso de los BNM, las variaciones individuales tanto de los valores farmacocinéticos como farmacodinámicos son tan enormes, que se presta a duda si estas cifras tienen realmente alguna utilidad. El estudio de los efectos de las drogas en términos de cinética y dinámica en un paciente individual, puede tener utilidad en la dosificación sólo de ese individuo en particular. Este hecho es más real que tratar de aplicar a todos los individuos los promedios de la población.

- **Distribución:**

Por tratarse de moléculas muy polarizadas, la difusión de los BNM es baja y su distribución se limita a un volumen aproximadamente equivalente al líquido extracelular (0,15 a 0,45 L/kg). Es así que en sujetos sanos estas drogas tienen similares volúmenes de distribución; los V_{ss} están limitados con algunas excepciones, a 0,2 - 0,3 L/kg y raramente exceden los 0,4 L/kg (28 litros en un adulto de 70 kg).²² Teniendo un CL relativamente bajo, los BNM son decisivamente dependientes de pequeños volúmenes de distribución para su rápida eliminación; si estas drogas fueran más ampliamente distribuidas, sus vidas medias de eliminación serían más prolongadas.

Los compuestos que poseen amonio cuaternario atraviesan las membranas lipoproteicas sólo con gran dificultad. Moléculas tan grandes e ionizadas a pH fisiológico, atraviesan la barrera hematoencefálica en cantidades tan pequeñas, que no tienen significación clínica; esta es una propiedad decisiva de los BNM, ya que la ocupación de los receptores colinérgicos centrales causaría efectos colaterales indeseables. La barrera placentaria es menos eficiente y hay evidencia de que pequeñas cantidades pueden ser detectadas en la circulación fetal. La relación entre las concentraciones de BNM en la vena umbilical del feto y una vena materna (UV/MV), indica la fracción de una dosis que pasa de la circulación materna a la fetal. En general la relación UV/UM es menor que 0,2: en orden decreciente es 0,19-0,26 para el pancuronio, 0,16 para el rocuronio, 0,11 para el vecuronio y 0,06 0 para el atracurio.²³

En la musculatura esquelética, los BNM escapan fácilmente desde los capilares hacia el líquido extracelular y alcanzan la placa motora por simple difusión a través de un gradiente de concentración acuosa. Este proceso es facilitado por la estructura del endotelio capilar en la musculatura esquelética, que está provista de numerosos poros intercelulares. También puede contribuir al rápido transporte de estas voluminosas moléculas ionizadas la pinocitosis, una característica muy particular de los capilares del músculo.

- **Metabolización:**

La metabolización es la principal responsable del aclaramiento de la succinilcolina, el mivacurio, el cisatracurio, y el atracurio. La succinilcolina es hidrolizada muy rápidamente en el plasma por la colinesterasa plasmática. El mivacurio es hidrolizado *in vitro* a un 70-88%²⁴ y el doxacurio a un 6%²⁵ de la velocidad de la succinilcolina. El cisatracurio y el atracurio se degradan por eliminación de Hoffman, y el atracurio además por hidrólisis éster.

Los BNMND del grupo esteroide se metabolizan en el hígado por descarboxilación de los átomos de carbono 3 y 17 del núcleo esteroide, cuando hay algún grupo acetilo en aquel átomo de carbono, originando los desacetilmetabolitos correspondientes. Se supone que este proceso metabólico ocurre en el hígado, porque el 10-20% de una dosis total de pancuronio y el 40% de vecuronio se encuentran en el hígado y la bilis como droga madre o sus metabolitos.^{26,27} Los 3-desacetilmetabolitos tienen actividad bloqueadora neuromuscular, en tanto que los 17-desacetilmetabolitos están prácticamente exentos de actividad. El 3-desacetilvecuronio tiene un 80% del efecto de la droga de origen y el 3-desacetilpancuronio un 50%. Se ha detectado sólo concentraciones mínimas de 3-desacetilpipecuronio. Como el rocuronio tiene un grupo hidroxilo en la posición 3, no produce 3-desacetilmetabolito, pero se ha detectado muy pequeñas concentraciones de 17-desacetilrocuronio y 16-N-desalilrocuronio, que tienen una mínima potencia de bloqueo neuromuscular, 20 veces menor que la droga madre.

- **Eliminación:**

Todos los BNM son eliminados por el riñón (orina) y/o por el hígado (bilis) en diferentes proporciones según el fármaco. Sin embargo, la eliminación renal es básica en todos los BNM; todos los otros aclaramientos, como el aclaramiento hepático, así como alto grado de metabolismo y/o degradación, son suplementarios y aditivos, y contribuyen secundariamente a acortar la duración del efecto.

El vecuronio y el rocuronio son los que tienen mayor proporción de eliminación hepática tanto por metabolismo como por excreción biliar, llegando a un 30-40%. El pancuronio, pipecuronio y la d-tubocurarina no sobrepasan el 10-20%. El doxacurio es el que menos depende de la eliminación hepática. El vecuronio y el rocuronio están contraindicados en la insuficiencia hepática, en cambio la d-tubocurarina, el pancuronio, el pipecuronio y el doxacurio pueden usarse si los riñones funcionan. Los BNM que menos dependen de eliminación hepática son el cisatracurio, el atracurio y el mivacurio; los dos primeros son los de mejor indicación en pacientes con insuficiencia hepática, en tanto que el mivacurio triplica su duración de acción y tiene una indicación discutible. La succinilcolina puede usarse incluso en insuficiencia hepática severa; sólo en una falla hepática fulminante puede haber niveles suficientemente bajos de colinesterasa plasmática para prolongar significativamente el bloqueo.

Todos los relajantes musculares tienen mayor o menor grado de eliminación renal. La galamina, un BNMND en desuso desde hace años, siempre es puesto como ejemplo de BNM que depende casi exclusivamente de la filtración glomerular para su eliminación (más del 95%). La d-tubocurarina, el pancuronio, el pipecuronio y el doxacurio dependen moderadamente de la eliminación renal (60-66%); el pipecuronio y el doxacurio están contraindicados en la insuficiencia renal, y el pancuronio y la d-tubocurarina sufren acumulación. El vecuronio y el rocuronio dependen medianamente de la eliminación renal (20-30%) y pueden sufrir una pequeña acumulación. El cisatracurio, atracurio y mivacurio dependen mínimamente de la eliminación renal (10-16%); los dos primeros son los de mejor indicación en pacientes con insuficiencia renal y el mivacurio tiene una indicación por lo menos discutible. La succinilcolina es el BNM que menos depende de la función renal para su eliminación (Tabla III).

Los BNM de duración intermedia como el vecuronio, rocuronio, atracurio y cisatracurio tienen un aclaramiento dentro del rango de 3 a 6 mL/kg /min, debido a sus múltiples vías de degradación, metabolismo y eliminación (Tabla II y III).

BNM	Metabolismo	Metabolitos	Eliminación	
			Riñón (%)	Hígado (%)
Succinilcolina	Colinesterasa Plasmática (98-99%)	Succinilmonocolina Colina	< 2%	0
Mivacurio	Colinesterasa Plasmática (95-99%)	Monoéster cuaternario Aminoalcohol cuaternario	< 5%	0
Atracurio	Eliminación de Hoffman (15%) Hidrólisis Ester (25%)	Laudanosino Monoacrilato cuaternario Alcohol cuaternario Acido cuaternario	60%	0
Cisatracurio	Eliminación de Hoffman (77%)	Laudanosino Monoacrilato cuaternario	16%	0
Vecuronio	Hígado (30-40%)	3-desacetilvecuronio 17-desacetilvecuronio 3,17-desacetilvecuronio	40-50%	50-60%
Rocuronio	Hígado	17-desacetilrocuronio 16-N-desalilrocuronio	< 10%	> 70%
Pancuronio	Hígado (10-20%)	3-desacetilpancuronio 17-desacetilpancuronio 3,17-desacetilpancuronio	85%	15%
Pipecuronio	Hígado (10%)	3-desacetilpipecuronio 17-desacetilpipecuronio 3,17-desacetilpipecuronio	> 90%	< 10%
Doxacurio	Ninguno	Ninguno	> 98%	< 10%
d-Tubocurarina	Ninguno	Ninguno	80%	20%

Tabla III: Resumen del metabolismo y la eliminación y de los BNM más usados en la actualidad, de acuerdo a la información actual.

Farmacodinamia.

Aunque las concentraciones plasmáticas de los BNM comienzan a caer inmediatamente después de su administración, el efecto de bloqueo tarda por lo menos 1 minuto en comenzar, y aumenta y se mantiene a pesar de que las concentraciones plasmáticas siguen descendiendo. Esta especie de contradicción ocurre porque el sitio efector es la unión neuromuscular y no el plasma.

Para evitar este problema se ha desarrollado modelos farmacodinámicos que incorporan el retardo causado por la difusión del fármaco hacia y desde la unión neuromuscular, permitiendo estimar la concentración real de la droga en la unión neuromuscular, y derivar relaciones concentración-efecto verdaderas: la concentración plasmática 50 en estado de equilibrio estacionario ($C_{p_{ss50}}$) y la constante de transferencia (k_{e0}).

Además debe considerarse la potencia del bloqueo a través del cálculo de la curva dosis-respuesta, definir con precisión el tiempo de inicio de acción, duración de acción e índice de recuperación, y precisar el bloqueo diferencial de los distintos grupos musculares.

- **Concentración plasmática 50 ($C_{p_{ss50}}$) y Constante de transferencia(k_{e0}):**

Se trata de parámetros farmacodinámicos derivados de estudios en que se ha usado simultáneamente modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La $C_{p_{ss50}}$ es la concentración de BNM en la unión neuromuscular que produce un 50% de disminución de la amplitud de la fuerza contráctil, medida mediante electromiografía del músculo aductor del pulgar después de una estimulación del nervio cubital. En farmacología experimental es la expresión de la potencia de un BNM. En términos generales, mientras menor es su valor, mas potente es el fármaco.

La k_{e0} es la constante de velocidad para el equilibrio de la droga entre el plasma y la unión neuromuscular; es un valor teórico, pero que permite tener un indicador de la velocidad de instalación del bloqueo. Depende fundamentalmente de los parámetros circulatorios y del coeficiente de partición. En

términos generales, cuanto mayor es su valor, con más rapidez se inicia el efecto del BNM. La Tabla IV resume los resultados de estas variables en algunos BNM, medidos en pacientes jóvenes y sanos.

BNM	C_{pss50} (ng/ml)	k_{eo} (/min)
Atracurio	357	0,119
Vecuronio	154	0,110
Rocuronio	1287	0,220
Rapacuronio	4700	0,449
Pancuronio	180	0,160
d-Tubocurarina	370	0,130

Tabla IV: Resumen de los parámetros farmacodinámicos derivados de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos de algunos BNM en adultos sanos.

- **Potencia del Bloqueo:**

La intensidad del bloqueo neuromuscular es dependiente de la dosis pero esta relación no es lineal. La curva obtenida al administrar un BNM y medir su efecto se llama curva dosis-respuesta. Los resultados son muy variables según el grupo estudiado, los agentes anestésicos usados, el instrumento utilizado (mecanomiografía, electromiografía o acelerografía) y el modelo de estimulación (frecuencia y duración del estímulo). La potencia de un relajante muscular se mide mediante la dosis efectiva 50 (DE_{50}), que corresponde a la dosis que produce una depresión del 50% de la respuesta al estímulo único. La curva dosis-respuesta de los relajantes musculares es una curva sigmoidea, en la cual la DE_{50} se sitúa en su porción media que es lineal.

Otro punto importante de la curva dosis repuesta es la dosis efectiva 95 (DE_{95}), que es más útil desde el punto de vista clínico, pues corresponde a la dosis que produce una depresión del 95% de la respuesta al estímulo único, lo que es más concordante con las necesidades de relajación clínica. Algunos autores calculan la dosis activa 90, lo que contribuye a la confusión y a dispersar los valores obtenidos, aunque no existen diferencias clínicas entre la DE_{95} y la DE_{90} . La curva dosis respuesta tiene una forma sigmoidea y puede ser operada de diferentes maneras. La más simple es una transformación a escala semilogarítmica de la porción más recta de la curva entre el 25 y 75% del efecto, haciendo mucho más fácil el cálculo; las más complicadas implican cálculos matemáticos más complejos, de transformación de los datos a valores probit, logic (o arcoseno), para transformar en recta la curva completa (Figura 7).

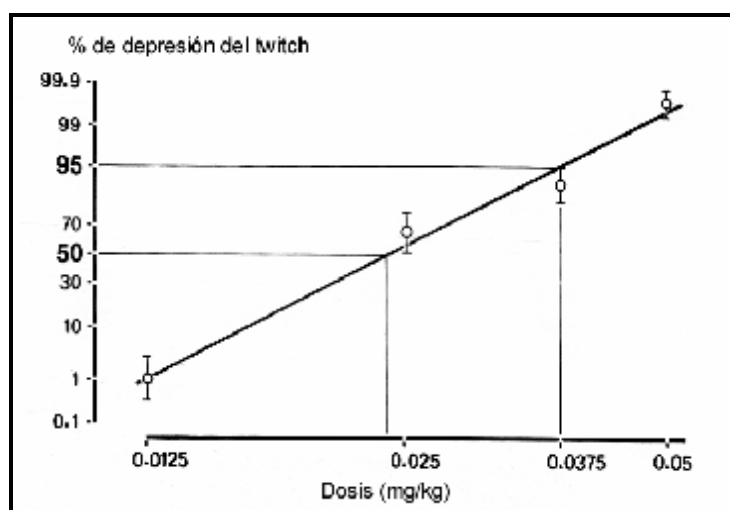


Figura 7: Curva dosis respuesta del vecuronio. DE_{50} : 0,023 mg/kg. DE_{95} : 0,0375 mg/kg.

La Tabla IV muestra la potencia relativa de los diferentes BNM de uso actual, basándose en la DE_{50} . El atracurio es el más potente, y el rocuronio el menos potente. El vecuronio, el pancuronio, el pipercuronio y el cisatracurio tienen una potencia similar, así como el atracurio con la succinilcolina.²⁸

BNM	DE ₅₀ (mg/kg)	DE ₉₅ (mg/kg)	RELACION DE POTENCIA
Doxacurio	0,012	0,024	1
Pipecuronio	0,021	0,042	2
Vecuronio	0,027	0,043	2
Cisatracurio	0,029	0,048	2
Pancuronio	0,036	0,067	3
Mivacurio	0,039	0,075	3
Alcuronio	0,110	0,220	9
Atracurio	0,120	0,210	10
Succinilcolina		0,200	10
Metocurina	0,140	0,300	11
Rocuronio	0,147	0,305	12
d-Tubocurarina	0,230	0,480	19
Rapacuronio	0,330	0,520	27
Galamina	1,300	2,820	108

Tabla IV: Dosis Efectiva 50 y Dosis Efectiva 95 de los diferentes relajantes musculares y su relación de potencia con respecto al relajante más potente: el doxacurio.

Se puede construir una curva dosis respuesta en forma de dosis acumulativa o en forma de dosis en bolo simple. En el método acumulativo, se administra una pequeña dosis de BNM a cada paciente y se mide el bloqueo obtenido; cuando no ocurren más cambios en tres o cuatro estímulos únicos, se administra una dosis adicional, hasta que la depresión sea mayor del 90%. Si se administran tres o cuatro dosis, se puede construir una curva dosis-respuesta para cada paciente. Es más simple y requiere menos pacientes. El método de dosis en bolo simple consiste en administrar la misma dosis del BNM a un grupo de pacientes y de mide el bloqueo neuromuscular obtenido: se da una sola dosis a cada paciente, pero la dosis debe ser creciente en cada grupo. Requiere un mayor número de pacientes.

Ambos métodos de determinación de la curva dosis respuesta dan valores similares en los relajantes de larga duración, pero el método acumulativo puede alterar los valores obtenidos para la DE₉₅ de los relajantes musculares de duración intermedia y corta. Con el vecuronio, el atracurio, el rocuronio y especialmente el mivacurio, el método acumulativo tiende a producir valores de DE₉₅ mayores que el método de dosis en bolo simple. El método más exacto para la determinación de la DE₉₅ de estas drogas es el de la dosis en bolo simple, pues con el método acumulativo parte del efecto de la dosis inicial se ha disipado antes de ser administrada la última dosis.

Aunque la potencia de los BNM puede ser afectada por muchos factores, en la práctica clínica los anestésicos volátiles son los que pueden aumentar en mayor proporción el efecto de los BNMND, desplazando la curva dosis-respuesta hacia la izquierda en forma proporcional a su concentración. La curva dosis-respuesta se desplaza a la izquierda cuando hay potenciación del bloqueo y a la derecha cuando hay resistencia al bloqueo. (Figura 8).

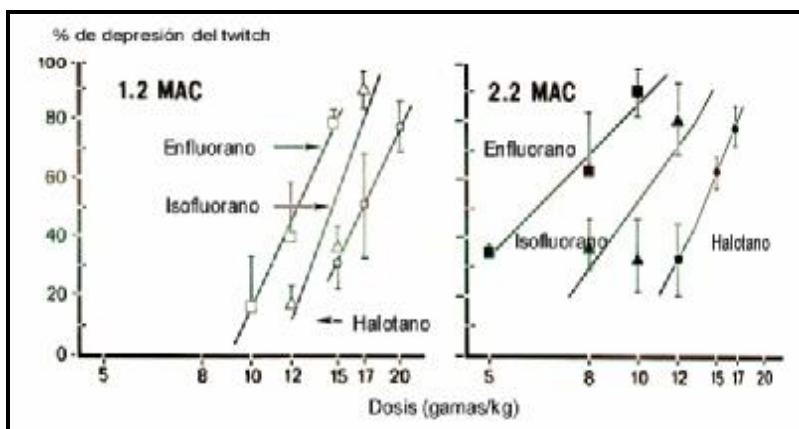


Figura 8: Potenciación del vecuronio por los agentes halogenados. El desplazamiento a la izquierda de la curva dosis-respuesta es proporcional al MAC. El enflurano es el agente que más potencia el bloqueo.

El bloqueo de un BNMND es mayor cuando se usa cualquier halogenado como anestésico general, que cuando se usa protóxido-fentanil; puede llegar a necesitarse un 50% menos de la dosis para producir el mismo grado de bloqueo.²⁹ El enflurano es el halogenado que más potencia el bloqueo. El desflurano, sevoflurano e isoflurano tienen una potenciación intermedia. El halotano es el halogenado que menos potencia el bloqueo.^{30, 31} Curiosamente, no todos los BNM son afectados de igual forma. Los mecanismos más probables de esta potenciación son la inhibición que provocan los anestésicos inhalatorios de la despolarización de la terminación nerviosa motora,³² y el aumento del flujo sanguíneo muscular.³³

- **Inicio de acción:**

El inicio de acción de un BNM, se define como el tiempo transcurrido entre el comienzo de la administración endovenosa (que debe hacerse en 5 segundos), hasta que se logra el mayor bloqueo (cuando es menor de 95%), o hasta que se logra un bloqueo de 95% (cuando se llega a un bloqueo de 95% o más). El tiempo requerido para producir 100% de depresión de la respuesta a un estímulo no se relaciona con el bloqueo máximo, que se produce antes, cuando ocurre la máxima ocupación de receptores en la unión neuromuscular.

El tiempo de inicio de acción depende principalmente de características propias del paciente como el débito cardíaco, el tiempo circulatorio y el flujo sanguíneo muscular. Características propias del relajante, como la potencia (DE_{50}), la afinidad por el músculo y la difusión (k_{eo}), son menos importantes.

Existen otros parámetros dentro del inicio de acción que pueden ser comparados entre los distintos BNM (Figura 9):³⁴

- Tiempo de desvanecimiento o tiempo de la primera inhibición (lag time): es el tiempo en segundos transcurrido desde la administración endovenosa de un BNM, hasta la disminución de un 5% de la primera respuesta al tren de 4 estímulos respecto al valor control. Corresponde al primer efecto de un BNM que puede ser medido.
- Tiempo de latencia: es el tiempo en segundos desde que se administra un BNM, hasta la disminución de un 25% de la relación T_4/T_1 del tren de 4 estímulos.
- Efecto 50%: es el tiempo en segundos desde que se administra un BNM, hasta la disminución de un 50% de la relación T_4/T_1 del tren de 4 estímulos.
- Bloqueo máximo: corresponde a la máxima depresión de la primera respuesta al tren de 4 estímulos obtenida en relación al valor control.

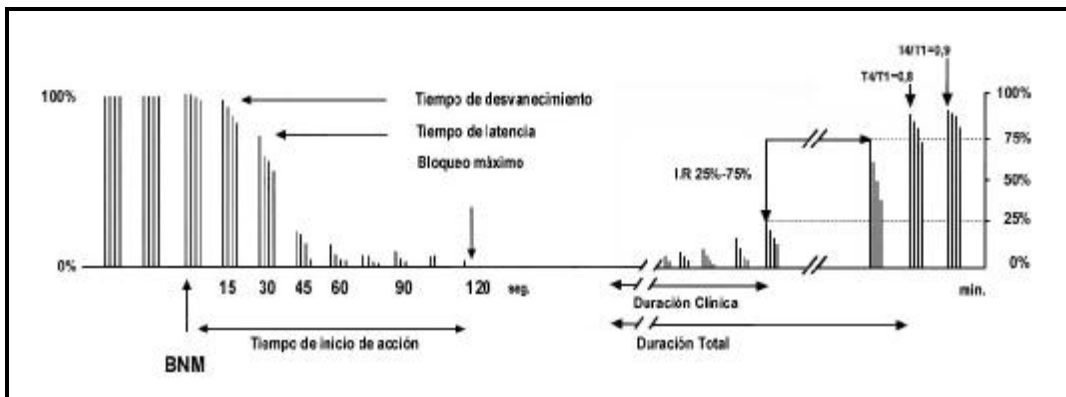


Figura 9: Parámetros farmacodinámicos relacionados de los BNM.

El tiempo de inicio de acción de los BNMND esteroideos³⁵ y bencilisoquinoleínicos³⁶ es proporcional a su potencia: a menor potencia, menor tiempo de inicio de acción y viceversa. Debe haber más del 75% de receptores ocupados para producir signos clínicos de bloqueo, por lo que el número de moléculas de un BNMND que tienen que llegar a la hendidura sináptica para producir cierto grado de bloqueo es relativamente constante. Una droga menos potente (como el rocuronio), es administrada en una dosis relativamente alta ($DE_{95} = 0,3$ mg/kg); sin embargo hay un gran número de moléculas disponibles para difundir más rápidamente hacia la unión neuromuscular, que el menor número de moléculas aportados por una droga más potente (como el doxacurio), que es administrada en dosis más

bajas ($DE_{95} = 0,025 \text{ mg/kg}$). De este modo, es más probable que un BNMND menos potente tenga un tiempo de inicio de acción más corto.

Así como la potencia tiene relación con el tiempo de inicio de acción, también es importante el tiempo en que la droga alcanza el equilibrio entre el plasma y la unión neuromuscular (k_{eo}): un equilibrio rápido, acorta el tiempo de inicio. Se ha calculado que la velocidad a la cual la concentración de rapacuronio se equilibra entre el plasma y el efector es 2,4 veces más rápida que la del rocuronio y 3,4 veces la del vecuronio, probablemente por su mayor lipofilia.³⁷

Con dosis subparalizantes, el tiempo hasta el bloqueo máximo es independiente de la dosis, de modo que el tiempo de inicio es función del agente y no de la dosis administrada. Sin embargo si la dosis es capaz de abolir totalmente la respuesta al estímulo único, el tiempo de inicio pasa a depender de la dosis. El tiempo hasta el bloqueo máximo disminuye marcadamente con dosis comprendidas entre 1 y 3 DE_{95} ; con dosis mayores de 3 DE_{95} el tiempo hasta el bloqueo máximo no disminuye significativamente con el aumento de la dosis.³⁸

El aumento de la dosis ha sido utilizado para disminuir los tiempos de inicio de acción en BNM, sin embargo algunos pueden presentar efectos secundarios que no aparecen con dosis habituales y todos prolongan el bloqueo (Figura 10). Se ha usado hasta 8 DE_{95} de vecuronio,³⁹ bajando el tiempo de acción en 1 minuto (2,5 a 1,5 minutos), y 4 DE_{95} de rocuronio,⁴⁰ bajando el tiempo de inicio a niveles de la succinilcolina (de 1,5 a 1 minuto), pero en ambos casos a expensas de una larga y variable duración del bloqueo, que convierte un útil y versátil BNMMD de duración intermedia, en un relajante de larga duración con un espectro reducido de indicaciones, agregando en el caso del rocuronio un moderado efecto vagolítico.

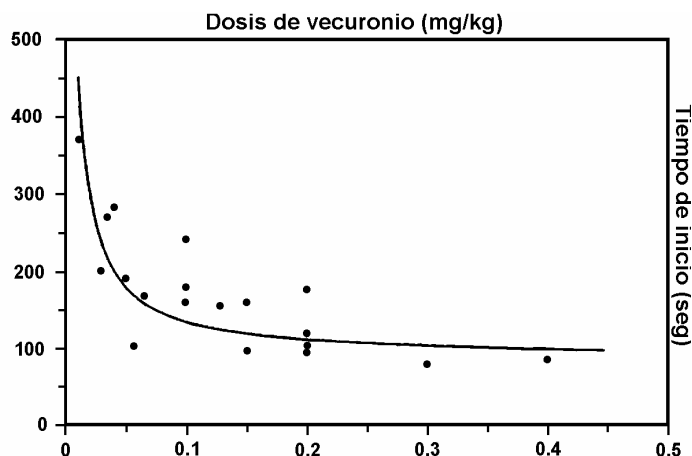


Figura 10: Efecto del aumento de la dosis de vecuronio en mg/kg sobre el tiempo de inicio en segundos. Cada punto representa una publicación relacionada con el tema.⁴¹

La velocidad con que los BNM alcanzan el sitio efector depende del débito cardíaco y el flujo sanguíneo muscular. La disminución del débito cardíaco que ocurre con el envejecimiento es responsable del aumento del tiempo de inicio de acción de la mayoría de los BNM; el efecto beta bloqueador adrenérgico del esmolol produce el mismo efecto.⁴² El aumento del débito cardíaco producido por pequeñas dosis de efedrina, produce una disminución del tiempo de inicio del rocuronio.⁴³ Por otra parte, los músculos más perfundidos (como el diafragma), se relajan antes que los menos perfundidos (como el aductor del pulgar).

El agente inductor también puede modificar el tiempo de inicio de acción; existe una correlación entre la hipotensión y el inicio del bloqueo. Con el etomidato se logran tiempos de inicio más cortos que con tiopental y propofol.⁴⁴

Los BNM pueden ser clasificados de acuerdo a su rapidez de inicio de acción en tres grupos: de inicio de acción corto (1 a 1,5 minutos), intermedio (2 a 2,5 minutos) y largo (3,5 a 5 minutos). La Tabla VI muestra esta clasificación.

CORTO		INTERMEDIO		LARGO	
Succinilcolina	1	Atracurio	2,5	Pancuronio	3,5
Rocuronio	1,5	Vecuronio	2,5	Pipecuronio	3,5
		Mivacurio	2,5	d-Tubocurarina	3,5
				Cisatracurio	5
				Doxacurio	6

Tabla VI: Clasificación de los BNM según su tiempo de inicio de acción (Tiempo de inicio en minutos después de una dosis de intubación).

La única situación clínica que requiere de un breve tiempo de inicio de la relajación muscular es la inducción rápida en el paciente con estómago lleno. En el resto de los casos, es un factor secundario y toda anestesia puede ser inducida con BNMND, independientemente de su tiempo de inicio de acción, tanto para la intubación como para el mantenimiento de la relajación. La mayoría de las veces la elección de la droga va a depender de otros factores.

La succinilcolina es el relajante muscular de más corto inicio de acción, por lo que se ha usado tradicionalmente en los pacientes con mayor riesgo de aspiración, ya sea por estómago lleno real o virtual. Con las dosis de intubación habitual de 1 mg/kg (5 DE₉₅), 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.

- **Duración de acción:**

La duración clínica de un BNM se define como el tiempo transcurrido entre el final de su administración endovenosa y la recuperación del 25% de la altura de la respuesta al estímulo único. Puede medirse también la duración hasta el 10% o el 50% de recuperación: se habla entonces de duración T10, T25 o T50. La duración total es el tiempo transcurrido entre el final de su administración endovenosa y la recuperación del 80% de la relación T_4/T_1 del tren de 4 estímulos, que se correlaciona con índices clínicos de recuperación (capacidad vital y fuerza inspiratoria normal). La recuperación total verdadera sin embargo ocurre cuando hay una recuperación del 90% de la relación T_4/T_1 del tren de 4 estímulos, debido a que los músculos que protegen la vía aérea son muy sensibles al bloqueo residual y pueden predisponer a la aspiración de contenido gástrico (Figura 9).⁴⁵

La duración de un BNM depende de una serie de variables: la edad, estados patológicos que interfieran con su metabolización o eliminación, los agentes anestésicos inhalatorios, el uso concomitante de succinilcolina o de otros relajantes, la temperatura corporal, el embarazo, el estado ácido básico, la obesidad, el uso concomitante de drogas que pudieran interactuar con los bloqueadores, etc.

A diferencia de lo que ocurre en el inicio de acción, la duración de acción es más dependiente de las concentraciones plasmáticas de BNM, lo que a su vez depende de la distribución, el metabolismo y la eliminación. En el caso de los BNM de larga duración existe una clara relación entre la duración de acción y la $t_{1/2\beta}$. En el caso de los BNM de duración intermedia esta cifra es contradictoria: sus duraciones de acción son similares, pero sus $t_{1/2\beta}$ son muy diferentes. Por ejemplo, la vida media del atracurio es de 20 minutos y la del vecuronio 70. Esta diferencia se explica porque en el primer caso la duración de acción está determinada por el metabolismo y eliminación, y en el segundo por la captación hepática (distribución).

Los BNM pueden ser clasificados de acuerdo a su duración de acción en tres grupos: de duración corta (10 a 20 minutos), intermedia (30 a 60 minutos) y larga (120 a 180 minutos). La Tabla VII muestra esta clasificación.

CORTA		INTERMEDIA		LARGA	
Succinilcolina	5-10	Atracurio	40-50	Pancuronio	60-80
Mivacurio	15-20	Vecuronio	35-45	Pipecuronio	80-120
		Rocuronio	30-60	Doxacurio	85-125
		Cisatracurio	40-50	d-Tubocurarina	60-100

Tabla VII: Clasificación de los RM según su duración de acción (Tiempo de duración clínica en minutos después de una dosis de intubación).

- **Efectos acumulativos:**

El término “no acumulativo”, usado para caracterizar algunos BNM es impreciso y equívoco. Es así como todos los relajantes pueden ser acumulativos o no acumulativos dependiendo de la relación entre la dosis administrada y su grado de eliminación: la droga se acumula cuando la dosis administrada sobrepasa la velocidad de eliminación, pero no cuando es menor.

El grado de recuperación de un BNM se mide especialmente a través del índice de recuperación 25%-75%, que se define como el tiempo transcurrido entre la recuperación de la respuesta al estímulo único al 25% y al 75% del control (Figura 9).

Desde el punto de vista farmacodinámico se dice que un BNM no se acumula cuando el índice de recuperación (25-75% y 5-95%), es independiente de la dosis y la duración del bloqueo, e incluso de la forma de administración (en bolo o en infusión). Desde el punto de vista clínico sin embargo, el término “no acumulativo” se refiere habitualmente a que la duración de acción de un BNM no aumenta con dosis de repetición (Figuras 10 y 11).

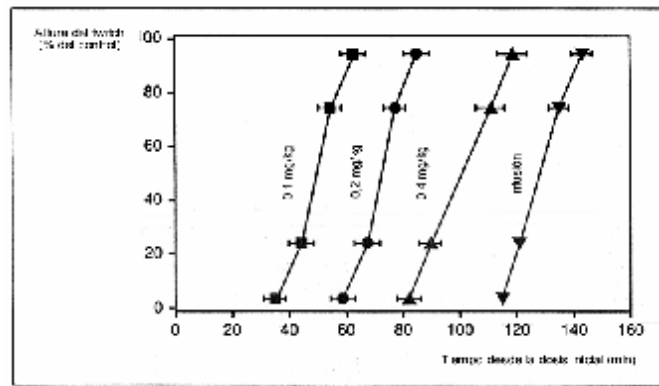


Figura 10: Concepto farmacodinámico de “no acumulación”. El índice de recuperación del cisatracurio es independiente de la dosis administrada (0,1 a 0,4 mg/kg), o de la forma de administración (infusión).⁴⁶

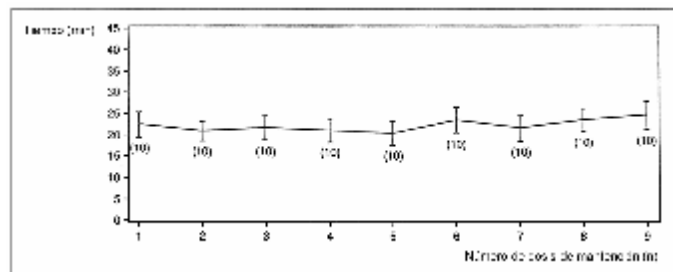


Figura 11: Concepto clínico de “no acumulación”. La duración de acción de hasta 9 dosis sucesivas de mantenimiento de 0,03 mg/kg de cisatracurio tiene un tiempo estable, y no aumenta en forma progresiva (Valores en promedio de 10 casos \pm DE).⁴⁷

El efecto acumulativo puede también ser explicado desde el punto de vista farmacocinético. La recuperación de los BNM es paralela a la disminución de sus concentraciones plasmáticas. Después de una sola dosis de un relajante con poco grado de metabolización, la concentración plasmática cae rápidamente a causa de la redistribución desde los compartimentos centrales a los periféricos. Con dosis subsiguientes, la cantidad de relajante que está en los compartimentos periféricos, limita esta fase de distribución, y la disminución de las concentraciones plasmáticas es el resultado del metabolismo o excreción de la droga: por esto el pancuronio, el pipecuronio y el doxacurio, y en menor grado el vecuronio y el rocuronio tienen efecto acumulativo. En los BNMND con mayor grado de metabolización, como el mivacurio, el atracurio y el cisatracurio, el análisis farmacocinético demuestra que no hay una clara fase de distribución, con una rápida disminución de las concentraciones plasmáticas, por lo que la

recuperación del bloqueo depende más del metabolismo que de la redistribución: por esto la recuperación de estas drogas después de las dosis de repetición es similar a la de la primera dosis.

Finalmente, el efecto acumulativo los BNM también está relacionado con el efecto bloqueador de algunos de sus metabolitos. Un ejemplo típico es el efecto bloqueador del metabolito 3-desacetilvecuronio, que puede actuar incluso con las dosis clínicas habituales.

Con relación a su efecto acumulativo, los BNM siguen dos reglas generales: las drogas de más larga duración tienen un mayor potencial de acumulación que las drogas de corta duración y las drogas con mayor grado de metabolización tienen un menor potencial de acumulación. Por esto, en términos muy generales los BNM pueden ser clasificados de acuerdo a su grado de acumulación en dos grupos: los BNM acumulables (con índices de recuperación 25%-75% de entre 30 a 60 minutos), y los no acumulables o de mínima acumulación (con índices de recuperación 25%-75% de hasta 20 minutos). En algunos BNM con similar índice de recuperación, la acumulación se manifiesta después de algunas dosis de repetición, como es el caso del rocuronio respecto del atracurio, o del vecuronio respecto del cisatracurio.⁴⁸ La Tabla VIII muestra esta clasificación.

ACUMULABLES		NO ACUMULABLES	
Pancuronio	39	Mivacurio	7
Pipecuronio	29	Atracurio	12
Doxacurio	54	Rocuronio	12
d-Tubocurarina	48	Cisatracurio	16
		Vecuronio	16

Tabla VIII: Clasificación de los BNM según su grado de acumulación (Índice de Recuperación 25%-75% en minutos después de una dosis de intubación).

- **Respuesta de los diferentes grupos musculares:**

Los diferentes grupos musculares tienen diferente sensibilidad a los BNM, existiendo una amplia variedad de respuesta en cuanto al inicio y duración de acción en los diferentes músculos.⁴⁹ Los grupos musculares más sensibles en orden decreciente son: ojo, cabeza y cuello; luego los músculos del abdomen y las extremidades, sin diferencia entre las superiores e inferiores; más resistentes son los músculos intercostales y de la cara, y lejos el más resistente es el diafragma. La recuperación de la fuerza muscular ocurre generalmente en orden inverso. El comportamiento de las cuerdas vocales es difícil de evaluar pues es diferente con los diversos BNM.

En general los BNM bloquean antes los músculos de la laringe que los músculos de las extremidades, pero esto es especialmente llamativo con la succinilcolina. La succinilcolina,⁵⁰ el rocuronio,⁵¹ el vecuronio⁵² y el mivacurio,⁵³ tienen un tiempo de inicio y una duración de acción significativamente menores en la laringe que en el aductor del pulgar, aunque el bloqueo máximo es menos intenso en las cuerdas vocales. Asimismo, el tiempo de inicio de acción de una dosis de succinilcolina en la laringe es significativamente más corto (47 segundos), que con una dosis de intubación de rocuronio (106 segundos), lo que confirma que el rocuronio no puede ser un sustituto de la succinilcolina en la inducción en secuencia rápida.⁵⁴ La recuperación es más rápida en la laringe que en el aductor del pulgar. Esto no ha sido reportado para el cisatracurio, quizás debido a su gran potencia y su tiempo de inicio tan largo.

El efecto práctico de este hecho, es que puede obtenerse buenas condiciones de intubación antes de estar completamente paralizado el aductor del pulgar, puesto que la parálisis de las cuerdas vocales precede a la del aductor del pulgar, pero ésta no es una técnica recomendable en pacientes con estómago lleno. Por el contrario, como el bloqueo máximo es menos intenso en las cuerdas vocales, el aductor del pulgar puede estar completamente paralizado con una dosis insuficiente para producir parálisis total en los músculos de la laringe.

El diafragma es el músculo más resistente al bloqueo. Requiere un 90% o más de receptores ocupados para producir parálisis y tiene un comportamiento muy particular: se relaja más rápidamente que el aductor del pulgar, se recupera más rápidamente que el aductor del pulgar y necesita una mayor dosis para igual profundidad de relajación.⁵⁵ Esto ocurre tanto con los BNMD como con los BNMND. Este gran margen de seguridad del diafragma, hace que pueda contraerse cuando los músculos de las extremidades y la vía aérea superior están aún bloqueados.

Se ha atribuido esta diferencia de respuesta al variable flujo sanguíneo que irriga los diferentes músculos, lo que origina variables tiempo de equilibrio en el sitio efector.⁵⁶ También se ha tratado de explicar el hecho por diferencias morfológicas entre las fibras musculares o diferencias ultraestructurales entre las uniones neuromusculares. Las placas motoras del diafragma y el aductor del pulgar son muy diferentes: la mayor superficie de contacto de las membranas postsinápticas del diafragma, sugiere un acceso más rápido de la droga.

El efecto práctico de este hecho es que en intervenciones que requieren un bloqueo profundo, debe usarse el conteo post-tetánico y no tren de cuatro estímulos en el aductor del pulgar para monitorizar la relajación abdominal. Por el contrario, una recuperación de los 4 estímulos del tren de cuatro a nivel del pulgar, asegura que en la musculatura respiratoria ha ocurrido una recuperación completa.

Hay evidencias de que los músculos de la vía aérea superior son particularmente sensibles al efecto de los BNM.⁵⁷ Esta debilidad puede existir incluso cuando el aductor del pulgar se ha recuperado a una relación T_4/T_1 de 0,9.⁵⁸

Formas de Administración y Dosis:

Tradicionalmente los BNM han sido administrados en forma de bolos para la intubación endotraqueal, y dosis suplementarias en bolos para mantener la relajación en forma intermitente, manteniendo el tren de 4 estímulos en 1 a 2 respuestas.

Lo lógico pareciera usar un BNM de corta duración para procedimientos cortos, de duración intermedia para cirugía de duración intermedia y de duración larga para procedimientos largos, o que requieren ventilación mecánica en el postoperatorio. Sin embargo no ha sido así la tendencia en clínica, sino que ha aumentado enormemente el uso de BNMND de duración intermedia y ha disminuido mucho el uso de BNMND de larga duración, a tal punto que en muchos países se han discontinuado por falta de mercado, con la excepción del pancuronio, probablemente por su bajo costo. Las razones probablemente se deben a que se demostró una disminución de las complicaciones derivadas de la prolongación del bloqueo en el postoperatorio que ocasionan los BNMND de larga duración,^{59,60} y a la posibilidad de administración en forma de infusión de los BNMND de duración intermedia para mantener el bloqueo por períodos más largos en el intraoperatorio. Sin embargo estudios más recientes han demostrado alarmantes cifras de recurarización con vecuronio usado en bolo.⁶¹

En términos generales la dosis de intubación corresponde a 2 DE₉₅, con lo que se logra habitualmente buenas condiciones para efectuar la maniobra. Sin embargo esto es relativo; en pacientes con estómago lleno se usan 5 DE₉₅ de succinilcolina para disminuir al máximo el tiempo de inicio de acción, en cambio los pacientes electivos pueden ser intubados perfectamente con 1 DE₉₅, especialmente si se usan opioides asociados al agente inductor. El uso de un estimulador de nervio periférico permite ajustar la dosis en forma individual.

Si la traquea ya ha sido intubada sin relajación o con la ayuda de succinilcolina, la dosis de BNMND necesaria para producir relajación clínica es mucho menor que la dosis de intubación, bastando muchas veces incluso con dosis levemente inferiores a 1 DE₉₅. Las dosis de mantenimiento de los BNMND fluctúan entre el 20 y 30% de la dosis inicial en el caso de los agentes de larga duración, y el 35 a 50% en el de los de duración intermedia y corta.

Una forma de administración muy popular durante muchos años fue la dosis de cebado (priming), para disminuir el tiempo de inicio de acción de los BNMND y competir con la succinilcolina en la inducción en secuencia rápida. Consiste en administrar el relajante en forma dividida, dando primero una pequeña cantidad, y luego de un intervalo, el resto de la dosis.⁶² El efecto se consigue efectivamente, administrando alrededor de un 10% de la dosis de intubación, y 3 a 4 minutos después el resto de la dosis de intubación, y fue avalado por un gran número de publicaciones en distintos BNMND.^{63,64} El principio se basa en el gran margen de seguridad en relación a los receptores que deben ser bloqueados para producir relajación muscular: la primera dosis, produce una ocupación de gran número de receptores que, sin producir relajación muscular, deja la placa motora lista para bloquearse mucho más rápidamente con la segunda dosis.

Sin embargo, la dosis de cebado puede producir por sí misma una serie de inconvenientes, que incluso pueden contraindicar su uso en el grupo de pacientes que más se beneficiaría con la técnica. La dosis de cebado necesaria para acortar significativamente el tiempo de inicio de acción está asociada a una inaceptablemente alta incidencia de efectos no placenteros y potencialmente peligrosos (caída de párpados, diplopía, dificultad para tragar y dificultad respiratoria).⁶⁵ Se ha demostrado que la dosis de cebado puede comprometer los mecanismos de protección de la vía aérea,⁶⁶ producir una significativa debilidad muscular que puede traducirse en compromiso de los volúmenes y capacidades pulmonares, y de la saturación de oxígeno.⁶⁷ La dosis de cebado puede ser útil para disminuir el tiempo de inicio de acción excesivamente largo de algunos BNMND; por ejemplo, una dosis de 0,01 mg/kg de cisatracurio administrada 3 minutos antes de la dosis de intubación disminuye el tiempo de inicio de acción de 5 a 3 minutos y brinda condiciones de intubación satisfactorias a los 2 minutos.⁶⁸ La incorporación del rocuronio dejó esta técnica obsoleta como alternativa a la inducción rápida, incluso en los pacientes en que está contraindicada la succinilcolina, y usar rocuronio como cebado de sí mismo no tiene efectividad.⁶⁹

Otra forma de administración que ha demostrado ser eficiente en acortar el período entre la administración del agente de inducción y la intubación es la temporización (timing). Consiste en administrar la dosis completa de intubación del BNMND elegido antes del agente inductor, ganándose algunos segundos en el período en que el paciente permanece inconsciente y sin aislar la vía aérea. El rocuronio administrado en esta forma acerca su tiempo de inicio al de la succinilcolina, pero mantiene la diferencia estadística significativa, a pesar de lo cual las condiciones de intubación son iguales.⁷⁰

La aparición de BNMND de metabolización rápida como el mivacurio, o con biodegradación independiente de los órganos como el atracurio y cisatracurio, así como el desarrollo de técnicas anestésicas exclusivamente endovenosas (TIVA), han contribuido a la popularizar su uso en infusión, que permite un bloqueo más estable, evitando la aparición de montes y valles en la relajación. Pero la forma más generalizada y rutinaria de administración sigue siendo en bolos.

Habitualmente una administración en infusión se hace inyectando previamente una dosis de carga en bolo equivalente a una dosis de intubación, para luego ajustar la velocidad de infusión de acuerdo a la monitorización del tren de 4 estímulos: si aparecen 2 o más respuestas, la velocidad se aumenta aproximadamente un 10% y si aparece 1 ó 0 respuesta se disminuye aproximadamente un 10%. La velocidad de infusión debe adaptarse a las condiciones quirúrgicas requeridas: 0 respuestas en intervenciones abdominales, 2 respuestas en ventilación mecánica, 1 respuesta en casi todas las otras circunstancias.

Debe tenerse en cuenta la gran variabilidad individual en la respuesta a los BNM. Aunque con los BNM de metabolización independiente de los órganos es fácil mantener un bloqueo estable con una infusión, siempre existe la posibilidad de prolongación del bloqueo o dificultad de la reversión, por lo que se han diseñado diferentes modelos de sistemas de administración controlados por retroalimentación.^{71,72}

La Tabla IX resume las dosis de las diferentes formas de administración más usadas habitualmente en clínica de los BNM más utilizados, obtenidas de diferentes publicaciones en adultos sanos:

BNM	DE₉₅ (mg/kg)	Intubación (mg/kg)	Cebado (mg/kg)	Mantenimiento (mg/kg)	Infusión (µg/kg/min)
Succinilcolina	0,200	1,0 - 1,5	---	---	---
Mivacurio	0,067	0,2	0,02	0,05	3 - 12
Atracurio	0,210	0,5	0,05	0,1	4 - 12
Cisatracurio	0,048	0,15	0,01	0,02	1 - 2
Vecuronio	0,043	0,1	0,01	0,02	0,8 - 1,2
Rocuronio	0,305	0,6	---	0,1	9 - 12
Pancuronio	0,067	0,1	---	0,15	0,66
Pipecuronio	0,042	0,1	---	0,01	0,66
Doxacurio	0,024	0,05	---	0,005 - 0,01	---
d-Tubocurarina	0,480	0,6	---	0,1	---

Tabla IX: Dosis de las diferentes formas de administración, obtenidas de diferentes publicaciones en adultos sanos.

Efectos Colaterales.

- **Efectos cardiovasculares:**

Los efectos cardiovasculares de los relajantes musculares derivan de su falta de especificidad por los receptores nicotínicos colinérgicos de la placa motora, aunque en los últimos años se ha introducido agentes cada vez más seguros. Su semejanza estructural con mediadores como la acetilcolina, hace que tengan acción en otros territorios, y su capacidad de liberar histamina u otras sustancias vasoactivas puede producir una serie de efectos clínicos indeseados. Los efectos cardiovasculares de los relajantes musculares no despolarizantes pueden deberse a uno o una combinación de los siguientes factores:

- Bloqueo de los receptores muscarínicos:	efecto vagolítico	(taquicardia)
- Bloqueo ganglionar:	efecto gangliopléjico	(hipotensión)
- Aumento de la liberación de noradrenalina:	efecto simpaticomimético	(hipertensión)
- Bloqueo de la recaptación de noradrenalina:	efecto simpaticomimético	(hipertensión)
- Liberación de histamina	efecto vasodilatador	(hipotensión)

1. Bloqueo de los receptores muscarínicos: efecto vagolítico:

El sistema nervioso autónomo tiene receptores muscarínicos colinérgicos (estimulados por muscarina), nicotínicos colinérgicos (estimulados por nicotina) y receptores de las esterasas (sitios activos de la acetilcolinesterasa y colinesterasa plasmática). Los receptores muscarínicos se encuentran en diversos músculos lisos, glándulas exocrinas, músculo cardíaco y nódulo sinusal. Los receptores nicotínicos colinérgicos se localizan en los ganglios autonómicos y en la unión neuromuscular.

Todos estos receptores comparten una estructura similar, pues utilizan un neurotransmisor común (la acetilcolina), por lo que es posible la interferencia de los relajantes musculares con los receptores que se encuentran en sitios diferentes a la unión neuromuscular, lo que se traduce en los efectos colaterales autonómicos de los BNM. El bloqueo de los receptores muscarínicos M2 (ubicados en aurícula y pulmón), puede inducir taquicardia y broncoespasmo; el de los receptores muscarínicos M3 (ubicados en el músculo liso bronquial), previene el broncoespasmo. El grado de bloqueo del receptor M2 es mayor para el pancuronio, y en orden decreciente para el rocuronio, el atracurio, el pipecuronio el doxacurio, el mivacurio y la succinilcolina, y del receptor M3 para el pancuronio, el atracurio, el pipecuronio, el rocuronio, el mivacurio, la succinilcolina y el doxacurio⁷³.

Para que un BNM sea seguro en relación a sus efectos autonómicos, el efecto sobre los receptores de la placa motora debe producirse con dosis inferiores al efecto sobre otros receptores, de modo que la curva dosis-respuesta clínica esté separada de sus propiedades colinérgicas. El bloqueo de los receptores muscarínicos del nódulo sinusal tiene efecto vagolítico y se traduce clínicamente en taquicardia. Ninguno de los efectos autonómicos de los BNM puede reducirse disminuyendo su velocidad de administración: son dosis dependiente y aditivos. Dosis subsecuentes producen efectos autonómicos similares (no ocurre taquifilaxia).

Para medir y establecer un margen de seguridad de los BNM con relación a su efecto vagolítico por bloqueo de los receptores muscarínicos, se utiliza la relación dosis efectiva 50 para el bloqueo vagal (DE₅₀ BV)/ dosis efectiva 95 para el bloqueo neuromuscular (DE₉₅ BNM). La dosis DE₅₀ para el bloqueo vagal corresponde a la dosis de relajante necesaria para elevar en un 50% la frecuencia cardíaca. 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.⁷⁴

Los efectos colaterales están ausentes en la práctica clínica si el margen de seguridad es mayor de 5; son débiles si la relación es 3 a 4, moderados si es 2 ó 3 y son prominentes si es 1 o menos. Mientras el efecto vagolítico de la galamina caía en las dosis terapéuticas, debe administrarse 20 DE₉₅ de vecuronio para subir la frecuencia cardíaca un 50%. El pancuronio, una droga de larga duración que sigue usándose en la actualidad, tiene efecto vagolítico en dosis clínicas. Aunque la tendencia debió ser su reemplazo por el pipecuronio o el doxacurio, que tienen el mismo espectro de duración de acción, pero sin efecto vagolítico, el hecho es que ha sido substituido por BNMND de duración intermedia. El rocuronio tiene un efecto vagolítico insignificante y sólo cuando es administrado en dosis mayores a las necesarias.

La Tabla IX demuestra que mientras mayor sea la relación $DE_{50} BV / DE_{95} BNM$, menor es el efecto vagolítico. El estándar de comparación es el vecuronio, que tiene una relación de 20, lo que significa que deben administrarse en 20 DE_{95} para aumentar la frecuencia cardiaca en 50%. La falta total de efectos vagolíticos y simpaticomiméticos de algunos agentes como el vecuronio y el pipecuronio, hace que se manifiesten los efectos bradicardizantes de algunas drogas, como es el caso de los opiáceos a altas dosis o el etomidato.

BNM	$DE_{95} BNM$ (mg/kg)	$DE_{50} BV$ (mg/kg)	RELACIÓN $DE_{50} BV / DE_{95} BNM$
Pancuronio	0,06	0,18	3
Rocuronio	0,30	2,10	7
Atracurio	0,25	4,00	16
Vecuronio	0,05	1,00	20
Cisatracurio	0,05	1,35	27

Tabla IX: Comparación del efecto vagolítico de los BNMND; relación DE_{50} para bloqueo vagal / DE_{95} para bloqueo neuromuscular.

2. Bloqueo de los receptores nicotínicos colinérgicos del ganglio autonómico: efecto gangliopléjico:

El efecto gangliopléjico producido por el bloqueo de los receptores nicotínicos del ganglio autonómico produce un deterioro de los reflejos autonómicos desencadenados durante la cirugía, lo que puede traducirse clínicamente en una hipotensión intraoperatoria.

Esta era una complicación habitual de drogas que han dejado de usarse precisamente por tener una gran repercusión hemodinámica. La d-tubocurarina, el fazadinio y el alcuronio producen bloqueo ganglionar, asociado a liberación de histamina y efecto vagolítico de diferente magnitud.

La forma de medir el margen de seguridad de los BNM con relación a su efecto bloqueador ganglionar en animales de experimentación es con la relación dosis efectiva 50 para bloqueo ganglionar ($DE_{50} BG$) / dosis efectiva 95 para bloqueo neuromuscular ($DE_{95} BNM$). La $DE_{50} BG$ se determina mediante la contracción de las membranas nictitantes del gato a nivel preganglionar y post ganglionar.⁷⁴ La Tabla X muestra el margen de seguridad de algunos relajantes musculares en relación a su efecto bloqueador ganglionar.

BNM	$DE_{95} BNM$ (mg·kg ⁻¹)	$DE_{50} BG$ (mg·kg ⁻¹)	RELACION $DE_{50} BG / DE_{95} BNM$
d-Tubocurarina	0,51	1,5	2,94
Alcuronio	0,25	4,5	18,0
Vecuronio	0,056	5	89,2
Metocurina	0,28	5,2	18,6
Atracurio	0,28	10	35,7
Pancuronio	0,07	23	328,6

Tabla X: Comparación del efecto gangliopléjico de los BNMND; relación DE_{50} para bloqueo ganglionar / DE_{95} para bloqueo neuromuscular.

La d-tubocurarina era el BNM con mayor efecto ganglionar.⁷⁵ Todos los BNM de síntesis, a partir del pancuronio, tienen un amplio margen de seguridad en este aspecto. El más seguro es el pancuronio con una relación $DE_{50} BG / DE_{95} BNM$ de 328.⁷⁶ El vecuronio está totalmente desprovisto de efectos gangliopléjicos; dosis de 10 mg/kg en gatos producen sólo un 21% de bloqueo de la actividad ganglionar.⁷⁷ El atracurio y el cisatracurio tienen una alta especificidad sobre los receptores nicotínicos colinérgicos de la placa motora y no producen alteraciones hemodinámicas secundarias a efecto gangliopléjico. El rocuronio tiene una relación $DE_{50} BG / DE_{95}$ de 22 en animales de experimentación. El rapacuronio tiene una relación $DE_{50} BG / DE_{95} BNM$ de aproximadamente 20 en gatos y monos, lo que le brinda un amplia seguridad en este aspecto.⁷⁸

3. Aumento de la liberación de noradrenalina o bloqueo de su recaptación: efecto simpaticomimético.

El efecto simpaticomimético intrínseco, derivado del aumento de la liberación de noradrenalina o bloqueo de su recaptación es clínicamente significativo sólo con el pancuronio, y se evidencia especialmente al realizar intubaciones endotraqueales con pancuronio y anestesia endovenosa insuficiente, así como con algunas interacciones con drogas como el halotano, los antidepresivos tricíclicos y en pacientes con feocromocitoma.^{79, 80} Dosis de 0,08 mg/kg producen un aumento de la presión arterial media, de la frecuencia cardiaca en alrededor de 10 latidos/minuto y un aumento del débito cardíaco, sin modificaciones del volumen sistólico ni de la resistencia vascular sistémica, relacionados con un aumento de la concentración plasmática de catecolaminas.⁸¹

A dosis equivalentes, el efecto simpaticomimético intrínseco del vecuronio en ratas es 33 veces más débil que con pancuronio. Además, el vecuronio requiere concentraciones 4 veces mayores que las de pancuronio para producir un efecto bloqueador de la recaptación de noradrenalina similar en las terminaciones nerviosas simpáticas.^{82,83} El atracurio puede inhibir la recaptación de noradrenalina, pero a concentraciones muy superiores a las que producen bloqueo neuromuscular. La succinilcolina en dosis bajas de 0,2 mg/kg, puede producir estimulación simpática por liberación de noradrenalina, ocasionando taquicardia e hipertensión, contrarrestando así el habitual efecto agonista de los receptores muscarínicos colinérgicos ocasionado por dosis mayores de succinilcolina, especialmente en niños.

4. Liberación de histamina: efecto vasodilatador:

Entre el 8 y 73% de los pacientes sometidos a anestesia general presentan algún grado de liberación de histamina debido a alguna de las drogas usadas durante la anestesia.^{84,85} Los BNM del grupo de las bencilisoquinolinas han tenido una especial tendencia a producir liberación de histamina. El mivacurio, el atracurio y la d-tubocurarina aumentan significativamente los niveles de histamina después de 1 (370%, 234% y 252% respectivamente) y 3 minutos (223%, 148% y 157% respectivamente) de su administración endovenosa. Esto se correlaciona con cambios paralelos significativos de aumento de la frecuencia cardiaca y disminución de la presión arterial media. Con el aumento de la potencia del doxacurio y el cisatracurio, se logró que no liberaran histamina en dosis clínicas.

Este tipo de liberación de histamina se trata de una exageración del efecto farmacológico: no está mediada por anticuerpos y no necesita de una exposición previa. Su traducción clínica es generalmente menos severa que una reacción inmunológica, pues la liberación de histamina es menos masiva.

En el paciente anestesiado la histamina puede producir una serie de efectos clínicos, entre otros: disminución de la presión arterial debido a una poderosa acción vasodilatadora sobre las arteriolas periféricas presumiblemente por un efecto directo de relajación sobre los receptores h_1 y h_2 de la musculatura lisa vascular; alteración del inotropismo y cronotropismo por acción sobre receptores h_2 ; incrementos en el flujo coronario, el potasio y las catecolaminas; broncoconstricción en individuos susceptibles; eritema de la piel de cara, cuello y parte superior del tórax. La manifestación más leve es exclusivamente cutánea y cercana al sitio de punción venosa.

La configuración química esteroide era una garantía de ausencia de liberación de histamina, hasta la fugaz aparición del rapacuronio, un relajante muscular de estructura esteroideal, pero que libera histamina en dosis clínicas.⁸⁶ El pancuronio, vecuronio, pipecuronio y rocuronio no producen cambios significativos ni en los niveles de histamina ni en las variables hemodinámicas en dosis muy por encima de las usadas en clínica; el vecuronio no produce niveles detectables de histamina hasta 0,2 mg/kg, mientras el rocuronio libera cantidades de histamina insignificantes sólo a partir de 1,2 mg/kg (4 DE₉₅).⁸⁷

La liberación de histamina es favorecida por la administración rápida del bolo y por un terreno atópico.⁸⁸ Puede ser reducida disminuyendo la velocidad de inyección del BNM y prevenido con una profilaxis de bloqueadores h_1 y h_2 . Su efecto hipotensor es dosis dependiente pero no es aditivo al dividir la dosis; con dosis subsecuentes se observa una clara taquifilaxia al efecto liberador de histamina.⁸⁹ Los signos clínicos de eritema cutáneo, urticaria y broncoespasmo, y los cambios hemodinámicos asociados a la liberación de histamina, están relacionados con aumento de niveles de más de 200% y coinciden con los niveles más altos de la droga en la sangre.

El margen de seguridad de los BNM con relación a la liberación de histamina se mide con la relación dosis efectiva 50 para liberación de histamina (DE₅₀ LH) / dosis efectiva 95 para bloqueo neuromuscular (DE₉₅ BNM). La DE₅₀ LH corresponde a la dosis de BNM que en el 50% de los pacientes sube las tasas de histamina al doble de las concentraciones habituales al ser administrado rápidamente en

bolo.⁹⁰ La Tabla XI demuestra que esta relación cae dentro de las dosis clínicas en el caso de la d-tubocurarina, en tanto que en el otro extremo, con el doxacurio cae en dosis mayores a 4 DE₉₅ y con el cisatracurio en dosis mayores a 8 DE₉₅, no usadas en clínica. El atracurio y el mivacurio están entre los dos extremos, produciendo mínimos y similares grados de liberación de histamina, que son manejables con el fraccionamiento de la dosis o la disminución de su velocidad de administración.⁹¹ La Tabla XII, resume los efectos cardiovasculares de los relajantes musculares utilizados en la actualidad en clínica.

BNM	DE₉₅ BNM (mg/kg)	DE₅₀ LH (mg/kg)	RELACIÓN DE₅₀ LH / DE₉₅ BNM
d-Tubocurarina	0,480	0,3 – 0,5	0,6 – 1,0
Atracurio	0,210	0,3 – 0,5	1,5 – 2,5
Mivacurio	0,075	0,2 – 0,24	2,0 – 3,0
Doxacurio	0,024	>0,08	>4.0
Cisatracurio	0,048	>0,4	>8.0

Tabla XI: Comparación del efecto liberador de histamina de los BNMND; Relación DE₅₀ para liberación de histamina / DE₉₅ para bloqueo neuromuscular.

RELAJANTE MUSCULAR	LIBERACION HISTAMINA	EFEECTO SOBRE RECEPTORES MUSCARÍNICOS CARDÍACOS (ESTIMULACIÓN)	EFEECTO SOBRE RECEPTORES NICOTÍNICOS GANGLIONARES (ESTIMULACIÓN)	EFEECTO SIMPÁTICO-MIMÉTICO
Atracurio	+	-	-	-
Mivacurio	+	-	-	-
Doxacurio	-	-	-	-
Cisatracurio	-	-	-	-
Pancuronio	-	+	-	+
Vecuronio	-	-	-	-
Pipecuronio	-	-	-	-
Rocuronio	-	±	-	-
Rapacuronio	±	+	-	-
Succinilcolina	±	+	±	-

Tabla XII: Efectos cardiovasculares de los relajantes musculares.

- **Efectos sobre la presión intracraneana:**

Los relajantes musculares son seleccionados en los pacientes neuroquirúrgicos y neurovasculares, más que nada pensando en sus potenciales efectos cardiovasculares: debe evitarse los agentes que causan aumento o disminución de la presión arterial. En términos generales, los relajantes más liberadores de histamina y que producen más hipotensión, tienen un mayor potencial de elevar la presión intracraneana. El vecuronio como relajante de duración intermedia, y el pipecuronio y doxacurio como relajantes de larga duración son los más indicados en pacientes neuroquirúrgicos. Durante el intraoperatorio no interfieren con la presión intracraneana.

El control de la presión intracraneana con sedación y relajación muscular es importante en la aspiración traqueobronqueal de los pacientes neuroquirúrgicos. Se ha usado un bolo de vecuronio de 0,12 mg/kg, o atracurio en dosis de 0,4 mg/kg, asociado a midazolam y sufentanil, lográndose prevenir la hipertensión endocraneana producida con otras técnicas en que no se usó BNM.

- **Efectos sobre la presión intraocular:**

Los bloqueadores no despolarizantes en términos generales disminuyen la presión intraocular, por la disminución de la presión ejercida por los músculos extraoculares sobre el globo ocular. Sin embargo, el efecto de estas drogas sobre la presión intraocular es mucho menos importante que el de otros agentes o el de la ventilación. La d-tubocurarina el pancuronio y el rocuronio disminuyen la presión intraocular; los resultados con el vecuronio son contradictorios: algunos la disminuyen y otros no la modifican; el atracurio no la modifica significativamente.^{92, 93}

El rápido inicio de acción del rocuronio, especialmente si se usa en secuencia invertida, hace que en la cirugía de urgencia con globo ocular abierto y estómago lleno, pueda tener una indicación como agente de elección para aquellos anestesiólogos que consideran que la succinilcolina está contraindicada en ese tipo de cirugía, o una indicación como agente alternativo cuando está contraindicada la succinilcolina por otras razones.

- **Inhibición de la colinesterasa plasmática:**

Se trata de un efecto autonómico a nivel de receptores colinoceptivos esteráticos ubicados en las colinesterasas. Debido a su semejanza estructural con la acetilcolina, los BNM pueden unirse a los sitios activos de las colinesterasas, pudiendo inhibir la colinesterasa humana de la unión neuromuscular y de los glóbulos rojos (acetilcolinesterasa), o la colinesterasa del plasma (butirilcolinesterasa). Estas enzimas juegan un importante rol en la regulación de la secuencia despolarización-repolarización de la membrana postsináptica, esencial para la transmisión neuromuscular.

Los BNMND con un efecto anticolinesteterásico importante pueden antagonizar parcialmente su propio bloqueo neuromuscular. En general todos BNM pueden interactuar con las colinesterasas debido a su similitud con la acetilcolina, pero en dosis mucho mayores a las que producen bloqueo neuromuscular. La inhibición de la acetilcolinesterasa ocurre con dosis de BNM muy superiores a las usadas en clínica. La inhibición de la colinesterasa plasmática también, con la excepción del pancuronio y pipecuronio, que pueden producir una inhibición clínicamente significativa.^{94,95} El pancuronio es el bloqueador más potente de los sitios esteráticos de la colinesterasa plasmática, y puede producir una prolongación del bloqueo de la succinilcolina y el mivacurio.⁹⁶

- **Alergia:**

Existen reportes de reacciones alérgicas prácticamente para todos los BNM. La incidencia comunicada es variable de un país a otro, debido probablemente a su distinta frecuencia de uso y a diferencias propias de las poblaciones estudiadas. Las reacciones anafilácticas a los BNM son mediadas por IgE, sin activación de la vía del complemento, y sus manifestaciones clínicas son generalmente más graves que en las reacciones anafilactoideas. Las reacciones anafilactoideas probablemente no son inmunes, sino que representan un respuesta farmacológica exagerada poco común, en individuos especialmente sensibles.⁹⁷

El sitio alérgico de los BNM es el amonio cuaternario, por lo que teóricamente no debería tener predilección sobre algún grupo químico en particular. Como todos los BNM poseen un nitrógeno cuaternario, las reacciones cruzadas son frecuentes: el 84% de pacientes con hipersensibilidad a un relajante, son igualmente alérgicos a uno o dos BNM que nunca han recibido, y el 10% son alérgicos a todos. Los pacientes pueden estar sensibilizados por una exposición anterior al fármaco o por otras sustancias que tengan nitrógenos cuaternarios, como algunos cosméticos y desinfectantes.

Un estudio multicéntrico francés demuestra que los relajantes musculares son responsables de aproximadamente un 60% de las reacciones anafilácticas o anafilactoideas durante la anestesia general: el vecuronio y el atracurio tienen una incidencia bastante similar de 18,8 y 15,5% respectivamente en el período 1994-96, lo que se correlaciona con el consumo de estos productos en Francia.⁹⁸

Un estudio australiano en cambio, llevado a cabo durante un período de 17 años en una clínica especializada en alergias anestésicas, también atribuye la mayor parte de las reacciones anafilácticas o anafilactoideas durante la anestesia a los BNM, pero la succinilcolina y el atracurio tienen una mayor incidencia que el pancuronio y el vecuronio.⁹⁹

La tendencia es que a medida que va aumentando el uso de algún BNMND, comienzan a aparecer reacciones alérgicas. Se ha reportado varios casos de reacciones anafilácticas por rocuronio y algunas por cisatracurio.^{100,101} En Francia se ha recopilado 50 casos de reacciones al rocuronio en el transcurso de 2 años.¹⁰² En Australia se ha investigado 54 casos sospechosos y se ha catalogado al rocuronio como con propensión intermedia a causar reacciones alérgicas, entre aquéllos de bajo riesgo (pancuronio y vecuronio) y de alto riesgo (succinilcolina).¹⁰³ Se ha sugerido que la incidencia de reacciones anafilácticas al rocuronio en el Reino Unido podría ser 1 en 3.000.¹⁰⁴

Insuficiencia Renal:

Todos los BNM son filtrados por el glomérulo y son eliminados por la orina en diferentes proporciones, ya sea en forma intacta o después de sufrir algún tipo de metabolización, sin una reabsorción tubular significativa. La insuficiencia renal puede afectar la eliminación de los BNM o sus metabolitos, y disminuir la actividad de la colinesterasa plasmática.

En términos generales, los BNM que dependen menos del riñón para su eliminación y tienen un mayor grado de metabolización, están más indicados que aquéllos que dependen en mayor grado o exclusivamente de eliminación renal y son excretados sin modificación. Así, los BNM que dependen menos de un 20% del riñón para su eliminación (succinilcolina, mivacurio, atracurio y cisatracurio), tienen una mayor indicación que aquéllos que dependen entre un 20 y 30% (vecuronio y rocuronio); aquéllos que dependen más de un 35% tienden a acumularse por lo que deben usarse con precaución (d-tubocurarina, pancuronio, pipecuronio y doxacurio); y aquéllos cuya dependencia es del 80% o mayor, deben estar contraindicados (alcuronio y galamina). La Tabla XIII ordena los BNM de acuerdo a su dependencia de eliminación renal.¹⁰⁵

BNM	EXCRECIÓN RENAL (%)
Succinilcolina	0
Mivacurio	<10
Atracurio	10
Cisatracurio	16
Rapacuronio	17-20
Vecuronio	20-30
Rocuronio	33
Pipecuronio	60
Doxacurio	60
Pancuronio	60
d-Tubocurarina	66
Alcuronio	80
Galamina	>95

Tabla XIII: Excreción urinaria en 24 horas en orden ascendente de los diferentes BNM.

Los pacientes con insuficiencia renal desarrollan hipoproteïnemia, que tiende a aumentar la droga libre, no unida a proteínas plasmáticas, lo que en un primer momento puede facilitar el aclaramiento de los BNM y a contrarrestar el efecto de la disminución de la filtración glomerular. En la insuficiencia renal terminal este mecanismo de compensación no existe al no existir excreción renal.

El aumento del líquido extracelular aumenta concomitantemente el volumen de distribución, que puede ser responsable de un leve aumento del tiempo de inicio de acción de algunos BNMND (rocuronio,¹⁰⁶ cisatracurio¹⁰⁷), así como una disminución del aclaramiento puede ser responsable del aumento del tiempo de duración de otros (vecuronio,¹⁰⁸ rocuronio, pancuronio,¹⁰⁹ pipecuronio,¹¹⁰ doxacurio,¹¹¹ d-tubocurarina¹¹²). El aumento del volumen de distribución también altera la vida media de eliminación: aunque el $t_{1/2\alpha}$ de una dosis en bolo de BNM es similar en los pacientes sanos y con insuficiencia renal, el $t_{1/2\beta}$ está prolongado.

Los BNMND de larga duración casi duplican su vida media en los pacientes con insuficiencia renal, lo que se traduce clínicamente en un aumento de duración del bloqueo a partir de la primera dosis en el caso de la d-tubocurarina, el pancuronio y el doxacurio,^{113,114} o a partir de la segunda dosis en el caso del pipecuronio. En lo posible debe evitarse su uso en pacientes con insuficiencia renal, y si no hay alternativas, deben ser dosificados con precaución y estrictamente monitorizados con estimulador de nervio periférico.

Los BNMND de duración intermedia que tienen una importante eliminación hepática, pero que no tienen vías alternativas de metabolismo independiente de los órganos, en que la eliminación renal juega un papel secundario, como el vecuronio y el rocuronio, tienen un aclaramiento disminuido y una vida media de eliminación aumentada en los pacientes con insuficiencia renal, aunque hay resultados contradictorios.^{115,116} El vecuronio se asocia a cierto grado de acumulación, especialmente con dosis de mantenimiento o al ser administrado en infusión^{117,118}. El 3-desacetilvecuronio, tiene un papel importante en la prolongación del bloqueo por vecuronio.¹¹⁹ El rocuronio, aunque tiene un perfil farmacocinético alterado, no aumenta su duración de acción ni muestra evidencia de acumulación.¹²⁰ Aunque el grado de prolongación del bloque no contraindica su uso en este tipo de enfermos, se recomienda moderar la dosis de ambos BNM y se enfatiza la necesidad de monitorizar la relajación.

Los BNMND de duración intermedia que sufren hidrólisis éster y/o eliminación de Hoffman como el atracurio y el cisatracurio tienen alteraciones menores de la farmacocinética que no se traducen en variaciones de la duración de acción en los pacientes con insuficiencia renal, incluso después de varias dosis de mantenimiento o al ser administrados en infusión.¹²¹ Son lejos los BNMND más indicados en los pacientes con insuficiencia renal y especialmente en los anéfricos que van a ser sometidos a trasplante renal.¹²² El cisatracurio tiene el valor agregado de su gran estabilidad hemodinámica (que puede ser de gran utilidad en pacientes que suelen ser hipertensos) y su menor producción de laudanosino, un metabolito potencialmente neurotóxico que es eliminado por el riñón y el hígado. Los niveles de laudanosino que se alcanzan con atracurio en pacientes con insuficiencia renal son significativamente mayores que en los pacientes sanos.¹²³ Aún cuando durante las intervenciones quirúrgicas estos niveles son muy inferiores a los que han demostrado ser tóxicos en animales de experimentación,^{124,125} en las administraciones más largas en las unidades de cuidados intensivos, la acumulación puede ser mayor. Los niveles de laudanosino que se alcanzan en insuficientes renales con cisatracurio, son significativamente mayores que en los pacientes sanos,¹²⁶ pero mucho menores de los que se alcanzan con atracurio.¹²⁷

Los pacientes con insuficiencia renal tienen una reducción moderada de la actividad de la colinesterasa, que no es suficiente para prolongar el bloqueo de la succinilcolina,¹²⁸ pero que puede aumentar en un 50% la duración del mivacurio en infusión.¹²⁹ Sin embargo, la succinilcolina tiene limitaciones en la insuficiencia renal pues puede haber niveles críticos de potasio plasmático que pudieran contraindicar su uso. La succinilcolina puede aumentar hasta 0,5 mEq/L los niveles de potasio plasmático, lo que no es completamente abolido con la precurarización,¹³⁰ y puede causar arritmias en pacientes con hiperkalemia previa. Una hiperkalemia de más de 5 mEq/L en el preoperatorio es una contraindicación al uso de succinilcolina, no así en el insuficiente renal dializado que tenga niveles de potasio normal.

Aunque el mivacurio tiene un metabolismo independiente del riñón, el aclaramiento de uno de los tres isómeros que componen la mezcla racémica, que tiene poco efecto clínico (*cis-cis*), puede estar disminuido.¹³¹ Los resultados en relación a la duración de acción tienden a demostrar un retardo de la recuperación cuando se usa en infusión y una duración conservada cuando se usa en bolo.¹³² Esto podría estar relacionado eventualmente con una acumulación del isómero *cis-cis*. Su uso en pacientes con insuficiencia renal es por lo menos discutible, pues además de perder sus características de cinética rápida al ser administrado en infusión, cualquier otro tipo de disminución de actividad de la colinesterasa plasmática, que se desconoce en el preoperatorio, puede prolongar el bloqueo. Su uso debe ser conservador y su efecto debe ser cuidadosamente monitorizado.

Insuficiencia Hepática:

El hígado puede alterar de varias maneras el metabolismo y la eliminación de los BNM: los mecanismos son numerosos y complejos, y frecuentemente antagónicos, por lo que es muy difícil hacer generalizaciones.

Los BNMND del grupo esteroide sufren una desacetilación en los carbonos 3 y 17 del núcleo esteroide, cuando existe un grupo acetilo, que se supone ocurre en el hígado. El aumento de la concentración de sales biliares, puede disminuir la captación hepática de los BNM del grupo esteroide y disminuir su aclaramiento. La insuficiencia hepática está asociada con hipoproteïnemia, que puede aumentar la fracción de droga libre aumentando el aclaramiento. En la insuficiencia hepática severa está disminuida la actividad de la colinesterasa plasmática, probablemente por una disminución de la síntesis de enzima. Además, la insuficiencia hepática crónica se acompaña de diversos grados de insuficiencia renal, que en su manifestación más extrema constituye el síndrome hepatorenal.

Todas las patologías que conducen a insuficiencia hepática se caracterizan por una gran variación del flujo sanguíneo hepático y de la biomasa funcionante. En un comienzo en la cirrosis hepática puede haber un aumento del flujo y de la biomasa, con marcada inducción enzimática, que puede traducirse en aumento del aclaramiento de las drogas (incluyendo al alcohol). En etapas más tardías, ambos factores disminuyen progresivamente, disminuyendo paralelamente el aclaramiento.

La influencia de la patología hepatobiliar sobre la farmacocinética de los BNM es compleja. En la mayoría de los estudios la enfermedad hepática está asociada a un aumento del volumen de distribución, lo que se expresa en una aparente resistencia a los BNMND. Los resultados farmacocinéticos obtenidos en pacientes con insuficiencia hepática, aunque a veces contradictorios, en términos generales sugieren que puede necesitarse una dosis inicial superior que en los pacientes sanos para producir el mismo nivel de bloqueo, pero la recuperación puede ser más lenta. La ambigüedad de algunos resultados se debe a que la variabilidad de la función hepática es muy amplia, y los estudios se realizan en grupos poco homogéneos.

Algunos BNM como el rocuronio, el vecuronio, la d-tubocurarina y el alcuronio d-tubocurarina y el pancuronio, sufren eliminación hepática significativa de más de un 15 %. Otros como el pipecuronio, el doxacurio y la metacurina sufren menos de un 10% de eliminación hepática. Finalmente hay BNM en los que no se ha demostrado ningún tipo de eliminación hepática como la succinilcolina, el mivacurio, el atracurio, el cisatracurio y la galamina. La Tabla XIV ordena los BNM de acuerdo a su dependencia de eliminación hepática.

BNM	EXCRECIÓN HEPÁTICA (%)
Succinilcolina	0
Mivacurio	0
Atracurio	0
Cisatracurio	0
Galamina	0
Metocurina	< 2
Doxacurio	< 10
Pipecuronio	< 10
Pancuronio	15
Alcuronio	10-20
d-Tubocurarina	20
Vecuronio	50-60
Rocuronio	> 70

Tabla XIV: Excreción biliar en 24 horas en orden ascendente de los diferentes BNM.

Los BNM que dependen mayoritariamente del hígado para su eliminación como el vecuronio y el rocuronio, ya sea por captación hepática, excreción biliar y secundariamente por metabolización, tienen un aumento del volumen central y del volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario, que es característico de los enfermos edematosos. Esto se traduce en un aclaramiento disminuido para el vecuronio, un aclaramiento normal para el rocuronio, y un aumento de la vida media de eliminación para ambos fármacos.^{133,134} Ambos BNMND tienden a aumentar su tiempo de inicio de acción, lo que para el rocuronio significa perder una de sus características más atractivas. El vecuronio tiene una duración normal en el paciente con insuficiencia hepática hasta 0,1 mg/kg (2 DE₉₅), pero aumenta significativamente su duración e índice de recuperación con dosis mayores.¹³⁵ En el caso del rocuronio aunque la duración clínica es normal, la duración total tiende a aumentar.¹³⁶ Ambos relajantes están contraindicados en pacientes con insuficiencia hepática.

Los BNM que tienen una vía de eliminación renal alternativa (d-tubocurarina, pancuronio, pipecuronio y doxacurio), pueden usarse en pacientes con insuficiencia hepática siempre que los riñones funcionen y en la medida que se realice una adecuada monitorización del bloqueo, pero algunos como el pipecuronio se produce un aumento del tiempo de inicio,¹³⁷ y en otros como el pancuronio se produce una prolongación del bloqueo.¹³⁸

Los BNM que dependen menos del hígado para su eliminación (atracurio y cisatracurio), son los que están más indicados en pacientes con insuficiencia hepática. El atracurio y el cisatracurio son los BNMND de duración intermedia de elección en pacientes con insuficiencia hepática aguda o crónica. Aunque hay diferencias farmacocinéticas menores, ninguno de los dos aumenta su vida media de eliminación, lo que se traduce en valores farmacodinámicos muy similares a los pacientes sanos.^{139,140}

Los pacientes con insuficiencia hepática tienen una disminución de la actividad de la colinesterasa plasmática, que puede reducir el aclaramiento de los BNM que dependen de estas enzimas para su metabolismo. Sólo una falla hepática fulminante puede disminuir la actividad de la colinesterasa plasmáticas a niveles tan bajos como para que se prolongue significativamente el efecto de la succinilcolina. El mivacurio en cambio, tiene un tiempo de inicio de acción similar en los cirróticos, pero la duración del bloqueo puede hasta triplicarse,¹⁴¹ lo que no concuerda con el grado de actividad de la colinesterasa plasmática, por lo que su uso no tiene sentido, al perder su atractiva corta duración.^{142,143}

Efectos de la Edad:

- **Uso en niños:**

Los efectos de los BNM difieren en los niños y en los adultos, aunque esta diferencia es mucho más marcada en los recién nacidos y afectan tanto a su efecto bloqueador neuromuscular, como a los efectos secundarios indeseables. Desde hace muchos años se sabe que en términos generales los recién nacidos y lactantes son más sensibles que los adultos a los BNMND (se requiere menor dosis para producir el mismo efecto), que son más resistentes a los BNMD (se requiere más dosis para producir el mismo efecto), y que sus efectos colaterales están atenuados, con la excepción de la succinilcolina.¹⁴⁴

Las causas de esta diferencia pueden ser explicadas por razones ultraestructurales y farmacocinéticas. Los receptores nicotínicos colinérgicos están formados por 5 subunidades: las dos subunidades α , que son los sitios de unión de la acetilcolina a los BNM, y otras tres subunidades, que pueden alterar la función del receptor. En los fetos de todos los mamíferos, los receptores nicotínicos colinérgicos difieren en la estructura de una de estas 3 subunidades: está presente una subunidad γ en vez de la subunidad ϵ de los adultos. Existen diferencias funcionales entre estas dos formas de receptores de acetilcolina, que probablemente contribuye a la diferente forma de responder a los BNM. Pasando por alto todas las consideraciones anatómicas y fisiológicas, lo cierto es que los resultados obtenidos con diferentes modelos de estimulación, sugieren que la unión neuromuscular alcanza su maduración en los primeros dos o tres meses de vida, por lo que existe una gran variabilidad individual a la respuesta durante este período, a pesar de lo cual los BNM pueden ser usados con seguridad en niños de todos los grupos de edades, incluyendo los recién nacidos de término y pretérmino.¹⁴⁵

Existen también diferencias farmacocinéticas entre niños de diferentes grupos de edad y adultos, relacionadas con el volumen de distribución, el metabolismo y la excreción de las drogas que explican este fenómeno. El líquido extracelular, que corresponde aproximadamente al volumen de distribución de los BNM, está marcadamente aumentado en el primer año de vida, para luego alcanzar poco a poco los niveles del adulto. Es así que en términos generales ocurren cambios en el V_{SS} , paralelos a los cambios de volumen de líquido extracelular: en el recién nacido, que tiene la mayor proporción de líquido extracelular en relación al peso corporal (45%), el V_{SS} es mayor que en el niño menor de un año, que tiene una proporción de líquido extracelular de sólo un 30%, y en éste mayor que en el niño de más de un año y el adulto, que tienen un 25% de líquido extracelular.^{146,147,148}

También existen diferencias entre niños de diferentes grupos de edad y adultos en la maduración de los órganos responsables de la eliminación de los BNM: la filtración glomerular está marcadamente disminuida en el primer año de vida, y sólo en los niños mayores de un año alcanza el nivel de los adultos. Esto se traduce en un aumento del CL normalizado en base a la superficie corporal, paralelo al aumento de la filtración glomerular de los BNM eliminados predominantemente por el riñón (d-tubocurarina, pancuronio, pipecuronio y doxacurio). Cuando el CL se normaliza en base al peso corporal el CL no se modifica con la edad. Este modelo de CL no modificado en base a peso y V_{SS} aumentado en base a peso en los niños menores, resulta en un $t_{1/2\beta}$ aumentado. Las dosis de repetición de estos BNMND, si se calculan en base al peso corporal, deben ser más alejadas en los recién nacidos y lactantes que en los niños mayores, y en éstos que en los adultos. La tendencia ha sido abandonar el uso de estos BNMND en niños, a pesar incluso del bajo costo del pancuronio, probablemente porque la mayoría de los

procedimientos en los niños son más cortos que la duración del bloqueo, prefiriéndose los BNMND de duración intermedia.

Aunque el vecuronio y el rocuronio son eliminados por el hígado más que por el riñón, y el CL no está modificado por la edad, el aumento del V_{SS} se traduce igualmente en un aumento de la $t_{1/2\beta}$, lo que explica una recuperación más lenta en los niños menores de un año que en los mayores de 1 año.¹⁴⁹ Por el contrario el CL del atracurio y cisatracurio está levemente aumentado en los niños, probablemente porque el líquido extracelular, donde se realiza la hidrólisis éster y degradación de Hofmann está aumentado; este efecto compensa suficientemente el aumento del V_{SS} , de modo que el $t_{1/2\beta}$ y la recuperación se alteran insignificadamente: dosis equivalentes de atracurio en recién nacidos, niños menores y mayores de 1 año y adultos producen duraciones de acción similares, que no difieren más de un 25% entre los grupos.¹⁵⁰ El mivacurio, eliminado por la colinesterasa plasmática, tiene una duración muy corta en los niños, y está prolongada sólo en niños con colinesterasa atípica.

Si se considera que el volumen del líquido extracelular está más relacionado con la superficie corporal que con el peso, las dosis utilizadas resultan relativamente grandes cuando son administradas en base al peso corporal. Un volumen extracelular mayor, hace que la concentración de la droga en la unión neuromuscular sea menor. Esto es compensado inicialmente por un aumento de la sensibilidad de la placa motora, de tal manera que los recién nacidos necesitan aproximadamente las mismas dosis de BNM que los lactantes para obtener el mismo efecto. En general las dosis no se modifican en los diferentes grupos de edades cuando se calculan en base al peso corporal, porque los cambios que ocurren por la maduración de la placa motora compensan las diferencias farmacocinéticas. Sin embargo, esta compensación no ocurre en forma uniforme en todos los lactantes, lo que resulta en una gran variabilidad de la respuesta, especialmente en el período neonatal.

La única variable que se modifica uniformemente en todas las edades y todas las drogas es el tiempo de inicio de acción, que es más rápido en los niños que en el adulto para todos los BNM, y más rápido en los niños menores de 1 año que en los mayores de 1 año. En general los niños de entre 1 y 2 años requieren más droga en base a mg/kg, que los niños menores de 1 año y mayores de 2 años para obtener el mismo efecto. En general los niños se recuperan de los BNM más rápidamente que los adultos.¹⁵¹

La gran duda sigue siendo el niño con riesgo de aspiración. Aunque todos los BNM tienen menor tiempo de inicio de acción en los niños que en los adultos, el período de apnea tolerado por los niños es más breve. La decisión del BNM a usar en estos casos está entre la succinilcolina, con el más rápido tiempo de inicio de acción, pero potencialmente peligrosa, y el mivacurio, con un tiempo de inicio de 1,5 minutos y 6 minutos de duración o el rocuronio un tiempo de inicio de 1,3 minutos y una duración de 33 minutos. La mayoría de los investigadores y cada vez más clínicos tienden al abandono de la succinilcolina, o a dejarla para situaciones de extrema urgencia.¹⁵²

Las Tablas XV y XVI resumen las dosis y los tiempos de inicio de acción y duración de los diferentes BNM en el paciente pediátrico:

BNM	DE ₉₅ (mcg/kg)			Intubación (mg/kg)		
	RN	< 1a	> 1a	RN	< 1a	> 1a
Succinilcolina	517	608	352	3	3	2
Mivacurio	-	129	139	-	0,2	0,3
Vecuronio	47	47	81	0,06	0,07	0,1
Rocuronio	-	251	409	-	0,6	0,6
Atracurio	226	240	316	0,4	0,4	0,5
Cisatracurio	-	-	50	-	0,08	0,15
Pancuronio	72	66	93	0,08	0,08	0,1
Pipecuronio	-	48	70	0,05	0,06	0,08
Doxacurio	-	25	53	-	-	0,05

Tabla XV: Dosis de BNM en diferentes grupos de edad pediátrica. Las dosis recomendadas y las DE₉₅ son obtenidas de diferentes estudios preferiblemente bajo anestesia con barbitúrico-opioide-protóxido.

BNM	Inicio (minutos)	Duración (minutos)	Efectos Secundarios
Succinilcolina	1	4	Bradycardia, trismos, hipertermia maligna
Mivacurio	1,5	6	Eritema leve
Vecuronio	1,3	27	Ninguno
Rocuronio	1,3	33	Mínima taquicardia y salivación.
Atracurio	1,5	24	Excepcional hipotensión
Cisatracurio	2,5	27	Ninguno
Pancuronio	2,5	92	Ocasional taquicardia e hipertensión.
Pipecuronio		38	Ninguno
Doxacurio	5,3	51	Ninguno.

Tabla XVI: Tiempo de inicio, duración de acción clínica (T25) y algunos efectos secundarios con dosis de intubación en pacientes pediátricos menores de 1 año

- **Uso en ancianos:**

Como parte del fenómeno de envejecimiento, se produce una serie de alteraciones mal llamadas fisiológicas, que influyen directamente el perfil farmacológico de los BNM. Hay una disminución del agua corporal total y aumento de la grasa corporal total que se traduce típicamente en una disminución del volumen de distribución. También ocurren cambios ultraestructurales y fisiológicos como el aumento de la distancia entre la terminación nerviosa y la membrana del músculo, la disminución del número de receptores nicotínicos colinérgicos, la disminución de la cantidad de acetilcolina en las vesículas sinápticas, etc.

Sin embargo la sensibilidad a los BNM no está alterada en el anciano; los jóvenes y ancianos tienen similares grados de bloqueo a iguales concentraciones plasmáticas de BNM. Es indirectamente la disminución del débito cardíaco, del flujo sanguíneo glomerular, de la masa y flujo sanguíneo hepático, y de la masa y flujo sanguíneo muscular, lo que puede alterar las variables farmacocinéticas y farmacodinámicas de algunos BNM en los pacientes ancianos. Cuesta separar los efectos derivados del envejecimiento y los producidos por patologías asociadas propias de la edad. En términos generales los relajantes musculares que dependen de excreción biliar son más influenciados por el aumento de la edad que los que dependen del riñón para su eliminación.¹⁵³

Se ha demostrado un aumento del tiempo de inicio de acción en pacientes ancianos con pancuronio,¹⁵⁴ pipecuronio,¹⁵⁵ doxacurio,¹⁵⁶ vecuronio,¹⁵⁷ rocuronio,¹⁵⁸ mivacurio¹⁵⁹ y cisatracurio.¹⁶⁰ Sin embargo, el tiempo de inicio y la duración clínica del atracurio es similar en ancianos y adultos jóvenes.¹⁶¹ El tiempo de inicio aumentado se debe probablemente a una menor velocidad de circulación y por lo tanto un aumento del tiempo de transferencia desde el sitio de administración al sitio efector; la mayor diferencia entre adultos y ancianos es una reducción de la velocidad de equilibrio entre el plasma y el sitio efector.

La duración de acción del pancuronio,¹⁶² doxacurio,¹⁶³ vecuronio¹⁶⁴ y rocuronio¹⁶⁵ está prolongada en los ancianos. La duración de acción del atracurio, el cisatracurio y el mivacurio es semejante a la de los adultos jóvenes. Las pequeñas diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre los pacientes jóvenes y añosos obtenidas con atracurio¹⁶⁶ y cisatracurio,¹⁶⁷ no hacen necesario modificar las dosis. No hay diferencias en la farmacocinética ni en los parámetros de recuperación del pipecuronio.

El nivel de colinesterasa plasmática está disminuido alrededor de un 26%, aunque dentro de rangos normales.¹⁶⁸ Pero en este grupo de pacientes hay más posibilidades de que la enzima esté inhibida por cáncer, terapias antineoplásicas, malnutrición, etc. Es por esto que el mivacurio tiene una duración de acción prolongada en un 20 a 25% en los ancianos, y las dosis de infusión requeridas para mantener un bloqueo estable disminuyen significativamente.^{169,170} La Tabla XVII resume las dosis y los tiempos de inicio de acción y duración de los diferentes BNM en el paciente mayor de 65 años, comparados con pacientes jóvenes:

BNM	Inicio (minutos)		Duración T25 (minutos)		Duración Total (minutos)		IR 25%-75% (minutos)	
	< 65 a	> 65 a	< 65 a	> 65 a	< 65 a	> 65 a	< 65 a	> 65 a
Mivacurio	3	5	18	19			5	7
Vecuronio	3	4	32	74			15	49
Rocuronio	1,5	4	40	42	48	74		22
Atracurio	2,6	5	45	35			12	13
Cisatracurio	3,6	4,6	56	61	84	89	16	19
Pancuronio	6		55	73			39	62
Pipecuronio	4,3	6,9						
Doxacurio	5,7	7,8	67	97				

Tabla XVII: Resumen de algunas variables farmacodinámicas en pacientes añosos, comparadas con pacientes jóvenes, obtenidas de diferentes publicaciones.

Bibliografía:

- ¹ Griffith HR, Jonson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942;3:418.
- ² Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery, based on a study of 599.548 anesthetics in ten institutions. *Ann Surg* 1954;140:2.
- ³ Stevens JB, Wheatley L. Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanyl and propofol without muscle relaxants. *Anesth Analg* 1998;86:45.
- ⁴ Scheller Ms, Zomow MH, Saidman LJ. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: a technique using propofol and varying doses of alfentanil. *Anesth Analg* 1992;75:788.
- ⁵ McNeil IA, Culbert B, Russell I. Comparison of intubating conditions following propofol and succinylcholine with propofol and remifentanyl 2 micrograms kg⁻¹ or 4 micrograms kg⁻¹. *Br J Anaesth* 2000;85:623.
- ⁶ Schlaich N, Mertzluff F, Soltesz S, Fuchs-Buder T. Remifentanyl and propofol without muscle relaxants or with different doses of rocuronium for tracheal intubation in outpatient anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44:720.
- ⁷ Sivilotti ML, Filbin MR, Murray HE, Slasor P, Walls RM. Does the sedative agent facilitate emergency rapid sequence intubation? *Acad Emerg Med*. 2003 Jun;10:612.
- ⁸ Álvarez JA, Bustamante R, González F: Relajantes musculares en el siglo XXI. En: Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. Álvarez JA, González F y Bustamante R, eds. Editorial Libro del Año. Madrid 2000:621.
- ⁹ Bowman WC. Recent discoveries in neuromuscular transmission. En: Recent advantages in anesthesia and analgesia. Adams AP Cashman JN edits. Churchill Livingstone. Londres. 1998;20:21.
- ¹⁰ González F, Solera J, Amorós J. Neurofisiología de la unión neuromuscular. En: Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. Álvarez JA, González F y Bustamante R. eds. Arán Ediciones. Madrid 2000;3:61.
- ¹¹ Lee C. Succinylcholine: Its past, present and future. *Semin Anesth* 1984;3:293.
- ¹² Galindo A. Depolarizing muscular block. *J Pharm Exp Ther* 1971;178:339.
- ¹³ Dreyer F. Acetylcholine receptor. *Br J Anaesth* 1982;54:115.
- ¹⁴ Waud BE, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology* 1972;37:417.
- ¹⁵ Bowman WC. Prejunctional and postjunctional cholinergic receptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg* 1980;59:935.
- ¹⁶ Katz RL. Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. *Anesthesiology* 1976;28:327.
- ¹⁷ Boros EE, Bigam EC, Boswell GE, Mook RA et al. Bis- and mixed-tetrahydroisoquinolinium chlorofumarates: new ultra-short-acting nondepolarizing neuromuscular blockers. *J Med Chem*. 1999;42:1114.
- ¹⁸ Gyermek L, Lee C, Nguyen N, Cho YM. Neuromuscular blocking N,N'-polymethylene bistropanium, bis 3alpha-hydroxytropanium and bis 3-oxotropanium compounds. *Life Sci*. 1998;63:303.
- ¹⁹ Wierda JM, Proost JH. Structure-pharmacodynamic-pharmacokinetic relationships of steroidal neuromuscular blocking agents. *Eur J Anaesthesiol* 1995;11:S45.
- ²⁰ Cook DR, Freeman JA, Lai AA et al. Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992;69:580.
- ²¹ Brugger AJ, Álvarez JA. Farmacocinética de los bloqueantes neuromusculares. En: Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. Álvarez JA, González F y Bustamante R, eds. Editorial Libro del Año. Madrid 2000: 621.
- ²² Bevan DR, Bevan JC, Donati F. Pharmacokinetic principles. In *Muscle Relaxants in Clinical Anesthesia*. Chicago Year Book, 1988.
- ²³ Atherton DPL, Hunter JM. Clinical Pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinetic* 1999;36:169.
- ²⁴ Cook DR, Stiller RL, Weakly JN, Chakravorti S et al. In vitro metabolism of mivacurium chloride (BW B1090U) and succinylcholine. *Anesth Analg* 1989;68:452.
- ²⁵ Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH et al. Clinical pharmacology of doxacurium chloride: a new long-acting nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 1988;69:478.
- ²⁶ Agoston S, Vermeer GA, Kertsten UW et al. The fate of pancuronium bromide in man. *Acta Anaesthesiol Scand* 1973;17:267.
- ²⁷ Bencini AF, Mol WEM, Scaf AHJ et al: Uptake and excretion of vecuronium bromide and pancuronium bromide in the isolated perfused rat liver. *Anesthesiology* 1988;69:487.
- ²⁸ Miller RD, Savarese JJ. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. En: *Anesthesia*. RD Miller. Churchill Livingstone; 5th edition (Enero 15, 2000):427.
- ²⁹ Holford NH, Sheiner LB: Kinetics of pharmacologic response. *Pharmacol Ther* 1982;16:143.
- ³⁰ Vanlinthout LE, Booij LH, van Egmond J et al: Effect of isoflurane and sevoflurane on the magnitude and time course of neuromuscular block produced by vecuronium, pancuronium and atracurium. *Br J Anaesth* 1996;76:389.
- ³¹ Wright PM, Hart P, Lau M et al: The magnitude and time course of vecuronium potentiation by desflurane versus isoflurane. *Anesthesiology* 1995;82:404.
- ³² Waud BE, Waud DR: Comparison of the effects of general anesthetics on the end-plate of skeletal muscle. *Anesthesiology* 1975;43:540.

- ³³ Vitez TS, Miller RD, Eger EI et al. Comparison of in vitro isoflurane and halothane potentiation of *d*-tubocurarine and succinylcholine neuromuscular blockades. *Anesthesiology* 1974;41:53.
- ³⁴ Viby-Mogensen J, Engbaeck J, Eriksson LI et al. Good Clinical Research Practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:59.
- ³⁵ Bowman WC, Rodger IW, Houston J, Marshall RJ et al. Structure-action relationships among some desacetoxo analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. *Anesthesiology* 1988;69:57.
- ³⁶ Kopman AF. Pancuronium, gallamine and d-tubocurarine compared: is speed of onset inversely related to drug potency? *Anesthesiology* 1989;70:915.
- ³⁷ Wright PMC, Brown R, Lau M, Fisher D. A pharmacodynamic explanation for the rapid onset/offset of rapacuronium bromide. *Anesthesiology* 1999;90:16.
- ³⁸ Donati F. Onset of actions of relaxants. *Can J Anaesth* 1988;35:S52.
- ³⁹ Feldman S, Fauvel N, Harrop-Griffiths W. The onset of neuromuscular blockade. En: Bowman WC, Denissen PAF, Feldman SA, eds. *Neuromuscular blocking agents, past, present and future*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990: 44.
- ⁴⁰ Magorian T, Flannery KB y Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993;79:913.
- ⁴¹ Bustamante R. Vecuronio. En: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Álvarez JA, González F y Bustamante R, eds. Editorial Libro del Año. Madrid 2000:389.
- ⁴² Szmuk P, Ezri T, Chelly JE, Katz J. The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesth Analg* 2000;90:1217.
- ⁴³ Muñoz HR, González AG, Dagnino JA, González JA y Pérez AE. The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesth Analg* 1997;85:437.
- ⁴⁴ Gill RS, Scott RP. Etomidate shortens the onset time of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1992;69:444.
- ⁴⁵ Eriksson LI: Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: Simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997;87:1035.
- ⁴⁶ Belmont MR, Lien CA, Quessy S et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1139.
- ⁴⁷ Deriaz H, Schmautz E, Vrlon M, Flienhart A. Pharmacodynamics of repeated doses of 51W89 during surgery. *Anesthesiology* 1994; 81:A1092.
- ⁴⁸ Buzzello W, Nöldg G. Repetitive administration of pancuronium and vecuronium (Org NC 45, Norcuron), in patients undergoing long lasting operations. *Br J Anaesth* 1982;54:1151.
- ⁴⁹ Donati F, Bevan DR. Not all muscles are the same. *Br J Anaesth* 1992;68:235.
- ⁵⁰ Meistelman C, Plaud B, Donati F. Neuromuscular effects of succinylcholine on the vocal cords and adductor pollicis muscles. *Anesth Analg* 1991;73:278.
- ⁵¹ Plaud P, Proost JH, Pierda JM et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamic of rocuronium at the vocal cords and the adductor pollicis in humans. *Clin Pharmacol Ther* 1995;58:185.
- ⁵² Fisher DM, Szenohradzky J, Wright PM et al. Pharmacodynamic modeling of vecuronium-induced twitch depression. Rapid plasma-effect site equilibration explains faster onset at resistant laryngeal muscles than at the adductor pollicis. *Anesthesiology* 1997; 86:558.
- ⁵³ Plaud, Debaene B, Laquean F et al. Mivacurium neuromuscular block at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Anesthesiology* 1996;85:77.
- ⁵⁴ Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T et al. Surface vs intramuscular laryngeal electromyography. *Can J Anaesth* 2000 ;93 :646.
- ⁵⁵ Waud BE, Waud DR. The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm.
- ⁵⁶ Bragg P, Fisher DM, Shi J et al. Comparison of twitch depression of the adductor pollicis and the respiratory muscles: pharmacodynamic modeling without plasma concentrations. *Anesthesiology* 1994;80:310.
- ⁵⁷ Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 2000;92:977.
- ⁵⁸ Sundman E, UIT H, Olsson R et al. The incidence and mechanism of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000;92:977.
- ⁵⁹ Bevan DR, Smith CE, Donati F. Postoperative neuromuscular blockade: A comparison between atracurium, vecuronium and pancuronium. *Anesthesiology* 1988;69:272.
- ⁶⁰ Jensen E, Engbaeck J, Anderson BN. The frequency of residual neuromuscular blockade following atracurium (A), vecuronium (V), and pancuronium (P): A multicenter randomized study. *Anesthesiology* 1990;73:A914.
- ⁶¹ Baillard C, Gehan G, Reboul Marty J et al. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth* 2000;84:394.
- ⁶² Foldes FF. Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. *Br J Anaesth* 1984;56:663.
- ⁶³ Taboada JA, Rupp SM, Miller RD. Redefining the priming principle for vecuronium during rapid sequence induction of anesthesia. *Anesthesiology* 1986;64:243.
- ⁶⁴ M, Abdullatif , M Absood GH. The optimal priming dose for atracurium. *Can J Anaesth* 1986;33:453.
- ⁶⁵ Jones RM. The priming principle: How does it work and should be using it? *Br J Anaesth* 1989;63:1.
- ⁶⁶ Mahajan RP, Laverty J. Lung function after vecuronium pretreatment in young healthy patients. *Br J Anaesth* 1992;69:318.
- ⁶⁷ Mahajan RP, Hennessy N, Aitkenhead AR. Effect of priming dose of vecuronium on lung function in elderly patients. *Anesth Analg* 1993;77:1198.
- ⁶⁸ Hoffmann W, Schwarz U, Ruoff M et al. Effects of priming technique on onset profile of cisatracurium. *Anaesthesiol Reanim*. 1999;24:130.
- ⁶⁹ Redai I, Feldman S. Priming studies with rocuronium and vecuronium. *Europ J Anaesth* 1995;12(Suppl.11):11.
- ⁷⁰ Nelson JM, Morell RC y Butterworth JF. Rocuronium versus succinylcholine for rapid-sequence induction using a variation of the timing principle. *J Clin Anesth* 1997;9:317-320.
- ⁷¹ De Vries JW, Tos HH, Boonj LH. Infusion of vecuronium controlled by a closed-loop system. *Br J Anaesth* 1986;58:1100.
- ⁷² Mcleod AD, Asbury Aj, Gray WM, Linkens DA. Automatic control of neuromuscular block with atracurium. *BR J Anaesth* 1989;63:31.
- ⁷³ Hou VY, Hirshman CA, Emala CW. Neuromuscular relaxants as antagonists for M2 and M3 muscarinic receptors. *Anesthesiology* 1998; 88:744.
- ⁷⁴ Hughes R, Chapple DJ. Effects of non-depolarizing muscle blocking agents on peripheral autonomic mechanisms in cats. *Br J Anaesth* 1976;48:59.
- ⁷⁵ Scott RPF, Savarese JJ. The cardiovascular and autonomic effects of neuromuscular blocking agents. En: Katz RL. *Muscle relaxants: basic and clinical aspects*. Grune & Stratton, 1985:117.

- ⁷⁶ Durant NN, Marshall IG, Savage DS et al. The neuromuscular and autonomic blocking activities of pancuronium, Org NC 45 and other pancuronium analogues in the cat. *J Pharm Pharmacol* 1979;31:831.
- ⁷⁷ Lee S, Waud BE, Waud DR, Phil D. A comparison of the neuromuscular blocking and vagolytic effects of ORG NC45 and pancuronium. *Anesthesiology* 1981;55:12.
- ⁷⁸ Muir AW, Sleight T, Marshall RJ et al. Neuromuscular blocking and cardiovascular effects of Org 9487, a new short-acting aminosteroidal blocking agent, in anaesthetized animals and in isolated muscle preparations. *Eur J Anaesth* 1998;15:467.
- ⁷⁹ Nana A, Cardan E. Blood catecholamine changes after pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1973;17:83.
- ⁸⁰ Edwards RP, Millar RD, Roizen MF et al. Cardiac responses to imipramine and pancuronium during anesthesia with halothane or enflurane. *Anesthesiology* 1979;50:421.
- ⁸¹ Stoelting RK. The hemodynamic effects of pancuronium and d-tubocurarine in anesthetized patients. *Anesthesiology* 1972;36:612.
- ⁸² Docherty JR, MacGrath JC. A comparison of the effects of pancuronium bromide and its monoquaternary analogue Org NC45 on autonomic and somatic neurotransmission in the rat. *Br J Pharmacol* 1980;71:225.
- ⁸³ Salt PJ, Barnes PK, Conway CM. Inhibition of neuronal uptake of noradrenaline in the isolated perfused rat heart by pancuronium and his homologues Org 6368, Org 7268 and Org NC 45. *Br J Anaesth* 1980;52:313.
- ⁸⁴ Duda D, Lorenz W, Menke H et al. Histamine release during induction of anaesthesia and preparation for operation in patients undergoing general surgery: Incidence and clinically severe cases. *Agents Actions* 1992; 36:C149.
- ⁸⁵ Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A et al. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomized study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Lancet* 1994;343:933.
- ⁸⁶ Levy JH, Pitts M, Thanopoulos A et al. The effects of rapacuronium on histamine release and haemodynamics in adult patients undergoing general anesthesia. *Anesth Analg* 1999;89:290.
- ⁸⁷ Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees AH et al. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1995;75:588.
- ⁸⁸ Savarese KK, Ali H, Basta SJ et al. The cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) in patients receiving nitrous oxide-opiate-barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1989;70:386.
- ⁸⁹ Adt M, Baumert JH, Reimann HJ. The role of histamine in the cardiovascular effects of atracurium. *Br J Anaesth* 1992;68:155.
- ⁹⁰ Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH et al. Histamine-releasingpotencies of atracurium, dimethyl-tubocurarine, and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1983;55:105S.
- ⁹¹ Scott RPF, Savarese JJ, Ali HH et al: Atracurium: Clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. *Br J Anaesth* 1985;52:550.
- ⁹² Schneider MJ, Stirt JA, Finholdt DA. Atracurium, vecuronium and intraocular pression in humans. *Anesth Analg* 1986;65:877.
- ⁹³ Robertson EN, Hul JM, Verbeek AM, Booi LHDJ. A comparison of rocuronium and vecuronium: the pharmacodynamic, cardiovascular and intraocular effects. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11(Suppl 9):116.
- ⁹⁴ Stovner J, Oftedal N, Holmboe J. The inhibition of cholinesterases by pancuronium. *Br J Anaesth* 1975;47:949.
- ⁹⁵ Simon G, Biró K, Kárpáti E et al. The effect of the steroid muscle relaxant pipercuronium bromide on the acetylcholinesterase activity of red blood cells in vitro. *Drug Research* 1980;30:360.
- ⁹⁶ Erkola O, Rautoma P, Meretoja OA. Mivacurium when preceded by pancuronium becomes a long-acting muscle relaxant. *Anesthesiology* 1996;84:562.
- ⁹⁷ Basta SJ: Modulation of histamine release by neuromuscular blocking drugs. *Curr Opinion Anaesth* 1992;5:572.
- ⁹⁸ Laxenaire MC. Epidémiologie des reactions anaphylactoïdes peranesthésiques. Quatrième enquete multicentrique (juillet 1994-décembre 1996) Le Groupe d'Etudes des Reactions Anaphylactoides Peranesthésiques. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999;18:796.
- ⁹⁹ Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993;12:97.
- ¹⁰⁰ Donnelly T. Anaphylaxis to rocuronium. *Br J Anaesth* 2000;84:696.
- ¹⁰¹ Clendenen SR, Harper JV, Wharen RE, Guarderas JC. Anaphylactic reaction after cisatracurium. *Anesthesiology* 1997;87:690.
- ¹⁰² Laxenaire MC, Moneret-Vautrin DA. Anaphylactic reactions to rocuronium. *Br J Anaesth* 2000 85;325.
- ¹⁰³ Rose M, Fisher M. Rocuronium : high risk for anaphylaxis ? *Br J Anaesth* 2001;86:678.
- ¹⁰⁴ Neal S M_cD, Manthri PR, Gadiyar V, Wildsmith JAW. Histaminoid reactions associated with rocuronium. *Br J Anaesth* 2000;84:108.
- ¹⁰⁵ Hunter JM. Muscle relaxants in renal disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 1994;38 (Sup 102):2.
- ¹⁰⁶ Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Pühringer F et al. The use of rocuronium (Org 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia*. 1993;48:873.
- ¹⁰⁷ Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJR et al. Pharmacodynamics of the 1 R cis-1' R cis isomer of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995;74:400.
- ¹⁰⁸ Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP et al. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. *Anesthesiology* 1988;69:227.
- ¹⁰⁹ McLeod K, Watson MJ, Rawlins MD: Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Br J Anaesth* 1976;48:341.
- ¹¹⁰ Caldwell JE, Canfell PC, Castagnoli KP et al. The influence of renal failure on the pharmacokinetics and duration of action of pipercuronium bromide in patients anesthetized with halothane and nitrous oxide. *Anesthesiology* 1989;70:7.
- ¹¹¹ Cook DR, Freeman JA, Lai AA et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Anesth Analg* 1991;72:145.
- ¹¹² Rouse JM, Galley RLA, Bevan DR. Prolonged curarization following renal transplantation. *Anaesthesia* 1977;32:247.
- ¹¹³ Ramzan MI, Somogyi AA, Walker JS et al: Clinical pharmacokinetics of the non-depolarizing muscle relaxants. *Clin Pharmacokinet* 1981;6:25.
- ¹¹⁴ Cashman JN, Luke JJ, Jones RM: Neuromuscular block with doxacurium (BW A938U) in patients with normal or absent renal function. *Br J Anaesth* 1990;64:186.
- ¹¹⁵ Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP et al: The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. *Anesthesiology* 1988;69:227.
- ¹¹⁶ Szenohradzky J, Fisher DM, Segredo V et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992;77:899.
- ¹¹⁷ Bevan DR, Donati F, Gyasi H, Williams A. Vecuronium in renal failure. *Can J Anaesth* 1984;31:491.
- ¹¹⁸ Lepage JY, Malinge M, Cozian A et al. Vecuronium and atracurium in patients with end-stage renal failure: a comparative study. *Br J Anaesth* 1987;59:1004.
- ¹¹⁹ Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA et al: Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992;327:524.

- ¹²⁰ Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Puhlinger F et al: The use of rocuronium (ORG 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1993;48:873.
- ¹²¹ Mongin-Long D, Chabrol B, Baude C et al: Atracurium in patients with renal failure. *Br J Anaesth* 1986;58:44S.
- ¹²² Hunter JM, Jones RS, Utting JE: Use of atracurium in patients with no renal function. *Br J Anaesth* 1982;54:1251.
- ¹²³ Vandembrom RH, Wierda JM, Agoston S: Pharmacokinetics and neuromuscular blocking effects of atracurium besylate and two of its metabolites in patients with normal renal function. *Clin Pharmacokin* 1990;19:230.
- ¹²⁴ Parker CJ, Jones JE, Hunter JM: Disposition of infusions of atracurium and its metabolite, laudanosine, in patients in renal and respiratory failure in an ITU. *Br J Anaesth* 1988;61:531.
- ¹²⁵ Gwinnett CL, Eddleston JM, Edwards D, Pollard BJ: Concentrations of atracurium and laudanosine in cerebrospinal fluid and plasma in three intensive care patients. *Br J Anaesth* 1990;65:829.
- ¹²⁶ Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR et al: Pharmacokinetics of 1R-cis 1'R-cis atracurium besilate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995;75:431.
- ¹²⁷ Fahey MR, Rupp SM, Canfell C et al: Effect of renal failure on laudanosine excretion in man. *Br J Anaesth* 1985;57:1049.
- ¹²⁸ Ryan DW: Preoperative serum cholinesterase concentration in chronic renal failure. Clinical experience of suxamethonium in 81 patients undergoing renal transplant. *Br J Anaesth* 1977;49:945.
- ¹²⁹ Phillips BJ, Hunter JM: Use of mivacurium chloride by constant infusion in the anephric patient. *Br J Anaesth* 1992;68:492.
- ¹³⁰ Paton WDM: The effects of muscle relaxants other than muscle relaxation. *Anesthesiology* 1959;20:453.
- ¹³¹ Head-Rapson AG, Devlin JC, Parker CJ et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the three isomers of mivacurium in health, in end-stage renal failure and in patients with impaired renal function. *Br J Anaesth* 1995;75:31.
- ¹³² Cook DR, Freeman JA, Lai AA et al: Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992;69:580.
- ¹³³ Lebrault C, Berger JL, d'Hollander AA et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (Org NC 45) in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1985;62:601.
- ¹³⁴ Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1994;80:1241.
- ¹³⁵ Hunter JM, Parker C, Bell CF et al: The use of different doses of vecuronium in patients with liver dysfunction. *Br J Anaesth* 1985;57:758.
- ¹³⁶ Magorian T, Wood P, Caldwell J al: The pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* 1995;80:754.
- ¹³⁷ D'Honneur G, Khalil M, Dominique C et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pipecuronium in patients with cirrhosis. *Anesth Analg* 1993;77:1203.
- ¹³⁸ Duvaldestin P, Agoston S, Henzel D et al: Pancuronium pharmacokinetics in patient with liver cirrhosis. *Br J Anaesth* 1978;50:1131.
- ¹³⁹ Parker CJ, Hunter JM: Pharmacokinetics of atracurium and laudanosine in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 1989;62:177.
- ¹⁴⁰ De Wolf AM, Freeman JA, Scott VL et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in patients with end-stage liver disease undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1996;76:624.
- ¹⁴¹ Basta SJ: Clinical pharmacology of mivacurium chloride: a review. *J Clin Anesth* 1992; 4:153.
- ¹⁴² Devlin JC, Head-Rapson AG, Parker CJ, Hunter JM: Pharmacodynamics of mivacurium chloride in patients with hepatic cirrhosis. *Br J Anaesth* 1993; 71:227.
- ¹⁴³ Cook DR, Freeman JA, Lai AA et al: Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992; 69:580.
- ¹⁴⁴ Churchill-Davidson HC, Wise RP: The response of the newborn infant to muscle relaxants. *Can Anaesth Soc J* 1964;11:1.
- ¹⁴⁵ Crumrine RS, Yodlowski EH: Assessment of neuromuscular function in infants. *Anesthesiology* 1981;54:29.
- ¹⁴⁶ Fisher DM, O'Keefe C, Stanski DR et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of d-tubocurarine in infants, children and adults. *Anesthesiology* 1982;57:203.
- ¹⁴⁷ Fisher DM, Canfell PC, Spellman MJ, Millar RD: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in infants and children. *Anesthesiology* 1990;73:33.
- ¹⁴⁸ Fisher DM, Castagnoli K, Millar RD: Vecuronium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children. *Clin Pharmacol Ther* 1985;37:402.
- ¹⁴⁹ Fisher DM, Miller RD: Neuromuscular effects of vecuronium (ORG NC45) in infants and children during N2O, halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1983;58:519.
- ¹⁵⁰ Meakin G, Shaw EA, Baker RD, Morris P: Comparison of atracurium-induced neuromuscular blockade in neonates, infants and children. *Br J Anaesth* 1988;60:171.
- ¹⁵¹ Gronert BJ, Brandom BW: Neuromuscular blocking drugs in infant and children. *Pediatric Clinics of North America* 1994;41:73.
- ¹⁵² Fisher DM: Neuromuscular blocking agents in paediatric anaesthesia. *Br J Anaesth* 1999;83:58.
- ¹⁵³ De Almeida MCS: O uso do bloqueadores neuromusculares no paciente idoso. En: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Álvarez JA, González F y Bustamante R, eds. Editorial Libro del Año. Madrid 2000: 501.
- ¹⁵⁴ Duvaldestin P, Saada J, Berger JL et al: Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and dose response relationships of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology* 1982;56:36.
- ¹⁵⁵ Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of pipecuronium bromide (Arduan) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1992;74:841.
- ¹⁵⁶ Dresner DL, Basta SJ, Ali HH et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium in young and elderly patients during isoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 1990;71:498.
- ¹⁵⁷ D'Hollander AA, Nevelsteen M, Barvais L: Paralysis induced in anaesthetized adult subjects by Org NC 45. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983;27:108.
- ¹⁵⁸ Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993;77:1193.
- ¹⁵⁹ Dahaba AA, Rehad PH, List WF: A comparison of mivacurium infusion requirements between young and elderly adult patients. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:43.
- ¹⁶⁰ Ornstein E, Lien CA, Matteo RS et al: Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996;84:520.
- ¹⁶¹ De Almeida MCS, Kleeman PP, Latorre F, Gervais HW, Kleeman PP: Die Wirkung des Alters auf Anschlagszeit und Erholung nach Atracurium, Rocuronium und Vecuronium. *Anaesthesist* 1966;45:903.
- ¹⁶² Duvaldestin P, Saada J, Berger JL et al: Pharmacokinetics, pharmacodynamics and dose-response relationship of pancuronium in control and elderly subjects. *Anesthesiology* 1982;56:36.

-
- ¹⁶³ Garipey LP, Varin F, Donati F et al. Influence of ageing on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of doxacurium. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:340.
- ¹⁶⁴ Lien CA, Matteo RS, Ornstein E et al. Distribution, elimination and action of vecuronium in the elderly. *Anesth Analg* 1991;73:39.
- ¹⁶⁵ Bevan DR, Fiset P, Balendran P et al. Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. *Can J Anaesth* 1993;40:127.
- ¹⁶⁶ Slavov V, Khalil M, Merle JC et al. Comparison of duration of neuromuscular blocking effect of atracurium and vecuronium in young and elderly patients. *Br J Anaesth* 1995;74:709-711.
- ¹⁶⁷ Ornstein E, Lien CA, Matteo RS et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of 51W89 in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996;84:520.
- ¹⁶⁸ Maddineni VR, Mirakhor RK, McCoy EP. Plasma cholinesterase activity in elderly and young adults. *Br J Anaesth* 1994;72:497.
- ¹⁶⁹ Maddineni VR, Mirakhor RK, McCoy EP et al. Neuromuscular and haemodynamic effects of mivacurium in elderly and young adult patients. *Br J Anaesth* 1994;73:608.
- ¹⁷⁰ Goudsouzian N, Chakravorti S, Denman W et al. Prolonged mivacurium infusion in young and elderly adults. *Can J Anaesth* 1997;44:955.