

11202.

20/74



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL GENERAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS
I. S. S. S. T. E

"ATRACURIUM" Bloqueador Neuromuscular no Despolarizante USO EN CIRUGIA ABDOMINAL

V. B. O.
Dr. Francisco Salazar rec.

Dr. Victor F. Villa Esteves

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA PRESENTA

DR. VICTOR FERNANDO VILLA ESTEVES

1985

TESIS CON SALVA DE ORIGEN



## **UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso**

### **DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## INDICE

	PAG.
RESUMEN-----	1
CAPITULO I INTRODUCCION-----	3
CAPITULO II HISTORIA-----	5
CAPITULO III GENERALIDADES-----	11
1.1. Anatomía y Fisiología de la Transmisión Sináptica y la Unión Neuromuscular-----	11
1.2. Farmacología -----	17
Farmacocinética-----	18
Metabolismo-----	19
Excreción-----	19
Efectos Cardiovasculares-----	20
Interacción medicamentosa-----	22
Toxicidad-----	22
Usos Clínicos-----	23
Contraindicaciones-----	24
1.3. Monitoreo Muscular-----	24
CAPITULO IV METODOLOGIA-----	29

CAPITULO	V	RESULTADOS-----	33
CAPITULO	VI	DISCUSION-----	54
CAPITULO	VII	CONCLUSIONES-----	62
CAPITULO	VIII	BIBLIOGRAFIA-----	64

## RESUMEN

El Besylato de Atracurium fue administrado a cien pacientes con el fin de observar su Seguridad Eficacia durante la intubación y el sostén transoperatorio.

Se formaron dos grupos al azar, cada uno con cincuenta pacientes. El Grupo I y II, ambos se intubaron con dosis de 0.3 a 0.6 mg/kg. El mantenimiento del Grupo I, se efectuó con dosis fraccionadas de 0.1 y 0.2 mg/kg, cada 20 minutos. -- El Grupo II se sostuvo con dosis posteriores de 6-8 mcg/kg/min. hasta el cierre peritoneal. Todos los pacientes fueron revertidos y se analizaron los resultados en el postoperatorio inmediato e inmediato.

Durante el transoperatorio se muestreo al azar a un grupo de los pacientes estudiados y todos, fueron sometidos a control de temperatura, tensión arterial, frecuencia cardíaca y electrocardiograma, transoperatorio. A ambos grupos se les monitoreó de la función neuromuscular.

Se encontraron condiciones adecuadas de intubación en el 98% de los casos, la relajación transoperatoria fue excelente en todos los pacientes, no existió acumulación en ningún paciente y se encontraron alteraciones hemodinámicas y arritmias (22%) durante la inducción y el transoperatorio.

En pacientes con daño hepático o renal, el fármaco no sufrió ninguna alteración y la liberación de histamina se presentó en 21% de los casos y no fue de importancia clínica.

Se concluye en este estudio que el Besylato de Atracu  
rium es un excelente relajante muscular que no está libre de -  
producir alteraciones cardiovasculares.

---

## CAPITULO I

### INTRODUCCION

En la búsqueda de un nuevo relajante muscular ideal - hemos encontrado la oportunidad de trabajar con el Atracurium, relajante que actualmente posee muchas de las cualidades ideales buscadas durante algunos años. Todos los relajantes musculares no despolarizantes provocan después de su administración algunos efectos secundarios. La mayoría de los actualmente -- empleados, tienen latencia muy grande que impide o dificulta su uso durante la intubación; todos se eliminan por vía renal-- después que son metabolizados por el hígado y sus efectos cardiovasculares, los hacen de cuidado en pacientes cardiópatas.

El Besylato de atracurio nació en 1981 y desde entonces día con día reúne mayores simpatizantes, ya que carece de la mayoría de las desventajas de los demás relajantes no despolarizantes. Actualmente contamos con un producto cuya vida media es menor que la de los demás, con latencia menor que los otros de su especie y que está exento de los efectos cardiovasculares y sistémicos que aquellos presentan.

Su eliminación es independiente de la eliminación renal o hepática, haciendo ideal su administración en pacientes que tengan estas lesiones orgánicas de importancia.

Trataremos de encontrar la seguridad de éste fármaco- y, así mismo, trataremos de corroborar su eficacia para procedimientos comunes como son la intubación y el acto transoperatorio, compararemos los dos medios más comunes de administrar nuestro fármaco, (Bolos-Infusión) tratando de buscar las ventajas que alguno tuviera sobre el otro así como la utilidad de

elección en algunos pacientes.

Los objetivos de este trabajo son:

- 1.- Precisar la seguridad y eficacia del Atracurio - para la Intubación endotraqueal, así como dosis y tiempos adecuados para ella.
- 2.- Buscar las ventajas que la administración en Infusión pueda o no tener sobre la administración fraccionada.
- 3.- Corroborar estadísticamente las diferencias entre ambos grupos.
- 4.- Encontrar las complicaciones más frecuentes durante el uso del fármaco.
- 5.- Discutir o corroborar lo descrito en la literatura en lo referente a la conveniencia de la forma de administración y modificaciones sistemáticas.



## CAPITULO II

### HISTORIA

Con el descubrimiento de América por Cristobal Colón en el Siglo XV se conoció la primera droga con características de relajante neuromuscular llamada "Ourat" y más tarde "Curari".

En esa época llamó mucho la atención, el conocer como los indios de la cuenca del Amazonas y Orinoco en América del Sur mataban animales y hombres por medio de sus flechas envenenadas que no infectaban la carne.

Las noticias sobre este veneno aparecieron en la edición inglesa del libro de Pietro Martire D'Angera "De Orbo Novo" (1555) que relata las aventuras de los exploradores que siguieron a Colón.

La mayoría de éstas historias fueron imaginarias, por lo que aumentó el interés por el nuevo veneno. Junto a estas narraciones se conocieron otras como la del médico español N. Monardes (1493-1588) con el título de "Joyfull Newes out of the newe Founde World". En este libro publicado inicialmente en latín (1516) y posteriormente en Inglés en 1977, se utilizó la vivida descripción del potente veneno de la tierra de Guayana.

Sir Walter Raleigh (1522-1618) narró su visita a Guayana en 1594 que excitó la imaginación del público, en éste texto y, en su segundo, titulado "A relation of the Second Voyage to Guayana" donde dió el nombre de "Curari" al fármaco conocido actualmente como Curare.

Los relatos de los primeros exploradores despertaron la inquietud de los científicos, quienes se interesaban ávidamente por conocer el veneno con el fin de encontrar un antídoto eficaz.

La Condamine (compañía farmacéutica), efectuó un viaje a Ecuador con lo que consiguieron transportar el fármaco en crudo hasta Holanda en 1735-1745 y ésta, fue la muestra de Curare usada por el Abate Fontana en sus primeros experimentos - en 1780.

El Abate Fontana demostró que el Curare no era mortal si se administraba por vía oral. Estos experimentos fueron -- observados por el famoso médico de Leyden Holanda Boerhaave, - quién refutó las afirmaciones iniciales en el sentido de que - el fármaco era peligroso si se inhalaba.

El regreso a Inglaterra del naturalista y explorador Charles Waterton, supuso el inicio de nuevos experimentos; Benjamín Brodie expuso sus experimentos a la Royal Society en - - 1811 y 1812, demostrando que el Curare no mataba a los animales con tal que se les asistiera con ventilación artificial -- hasta que recuperaran la ventilación normal, esto consiguió un paso importante, al conocer, que la causa de muerte de los animales era el Paro Respiratorio.

Sin embargo, fue Claude Bernard quién expuso una serie de descubrimientos revelados en 1851 y publicados en 1857- en "Lecons sur les effects des substances toxiques et medicamenteuses, refiriendo que la víctima conserva toda su lucidez mientras agoniza debido a su parálisis, confirmando el sitio - esencial de acción motor-terminal del Curare.

"Mientras el cuerpo permanece inmóvil y los ojos fijos como los de un muerto, persiste totalmente la sensibilidad y la inteligencia".

La víctima mantiene la consciencia mientras sus órganos mueren uno a uno aprisionados por un cadáver...

Bernard concluyó, que la acción del Curare era independiente del sistema nervioso central, que no afectaba directamente al nervio ni al músculo y su acción consistía en el --bloqueo del conducto nervioso hasta el músculo sin afectar la sensibilidad.

Alexander Von Humboldt fue el primero en describir el origen de la poción por medio de la *Chondodendrum Tomentosum* - y *Strychnos Toxicaria* que por ser transportada en tubos de bambú, recibió el nombre de Tubocurarina (1814-1819).

Sir Henry Dale en 1934 demostró la acción nicotínica y muscarínica de este agente y descubrió al transmisor químico de la unión mioneural, su antecesor Loewi en 1921 había descubierto que el vago liberaba acetilcolina la que era inhibida por colinesteras y éstas a su vez se inhibían por fisostigmina.

Dale y Ferberg en 1934 formaron la teoría de la transmisión química de los impulsos nerviosos.

En 1935 Harold King aisló y determinó la fórmula del curare, pero hasta 1940 se inició el campo clínico y de investigación del mismo. Fue en junio de 1940 durante la sesión -- anual de la Academia de Ciencias de Nueva York que, A.E. Bennet demostró el uso del curare para la prevención de fracturas en la terapia de Schock convulsivo.

El Dr. Lewis Wright inmediatamente vió la importancia de la relajación del Curare durante la anestesia con Eter-Ciclopropano y el 23 de enero de 1942, el Dr. Harold Griffith, - alumno de Ralph Waters y Enid Johnson, fueron los primeros en administrar curare en anestesia con Ciclopropano (Homeopathic-Hospital of Montreal). Su primera publicación se reportó en - Anesthesiology julio de 1942 y constaba de un estudio en 25 pa- cientes, desde entonces su uso ha sido continuo por todo el -- mundo, administrándose satisfactoriamente a millones de perso- nas.

Cullen en 1943 reportó 131 casos de anestesia Cura-- re-Ciclopropano.

Bovet y su Grupo en 1947 reportaron a la Galamina co- mo la Cenicienta de los relajantes musculares, además recono- cieron la importancia de la colocación de los grupos amonio -- cuaternario entre sí, para la potencia de los mismos. Así co- mo estudios de la toxicidad del Curare y de dosis apneicas.

En 1949 Bovet y Colaboradores sintetizaron el primer- relajante de Ultra-corta acción (succinilcolina) y en 1954 - - Beecher y Todd publicaron un estudio de mortalidad entre quie- nes habían recibido relajantes y quienes no lo habían recibido. Ya en 1956 Gray y colaboradores desarrollaban técnicas puras - de anestésico y relajantes musculares.

En el mismo año de 1956, Paton efectuó la clara dis- tinción de los relajantes musculares despolarizantes.

En el año de 1958, Bernauer y colaboradores introduje- ron un nuevo relajante de Strychnos Toxicaria posteriormente -- llamado Alcuronio o Alloferin que tenía menores efectos secun- darios que la D-Tubocurarina. En 1964, aparece el primer gru

po de relajantes esteroides (bromuro de Pancuronio) siendo Bucket y Waser en 1966, quienes demostraron por medio de Alcuronio marcado con H3, como tenía predisposición sobre tejidos ricos en mucopolisacáridos y que las cargas negativas de los polisacáridos atraen fuertemente las cargas positivas de los compuestos de amonio cuaternario.

En 1968 se demostraron las propiedades farmacológicas del pancuronio, mientras, por otro lado Sokolov iniciaba en la Universidad de Ciencias de Riga, el uso del Dioxonium. Cinco años después, en 1973, Drabkova mostró que con Carbono 14, la Succinylcolina tenía una rápida fijación a estos tejidos, demostrándose su farmacología y farmacocinética.

Miller demostró los tres metabolitos activos del Pancuronio (1978); un año después, en 1979 Savarese inició estudios en el BWA444U y el BW 785 U, los cuales posteriormente -- evolucionaron satisfactoriamente.

En 1980, Bowman revisó el efecto vagolítico del Bromuro del Pancuronio, dándole efectos nicotínicos y muscarínicos-- asociados a sus efectos de relajación muscular.

Savage en el mismo año, reconoció que la potencia vagolítica y neuromuscular se debían a dos anillos (A y D) separados de la molécula, el anillo A ocasionaba los efectos sobre el corazón y, el D sobre la fracción neuromuscular.

Este mismo grupo de investigadores por medio de estudios en los experimentos moleculares del Pancuronium, lograron un nuevo compuesto derivado de éste, conocido como Vencuronio-- Org NC 45, que solo difiere del Pancuronio por un grupo metilo agregado al 2 B Nitrógeno, con propiedades de acción más corta y menos efectos secundarios, BOOJ comparó los efectos del Ven-

curonio con Alcuronio, Pancuronio y Tubocurarina.

Ante todo ésto, el progreso de los relajantes de acción intermedia vendría en aumento, fue en ese mismo año 1980, en que Hughes y Chapple iniciaban la investigación de un nuevo relajante con espontánea degradación a Ph y temperatura adecuada. Esta degradación fue descubierta por Hoffman en 1851 como parte de la degradación de los compuestos de amonio cuaternario, más de un siglo después de ésto, se desarrolló el Besylato de Atracurium, que reúne las características de eliminación de Hoffman. Este mismo fue descubierto por el Prof. J.B. Stanlake de la Universidad de Strachclyde. en Glasgow, lográndose la autodestrucción de la droga independientemente del metabolismo hepático y renal.

Con todos estos avances históricos, el desarrollo de la relajación muscular como complemento de la anestesia moderna, reúne día con día numerosos adelantos siendo en la actualidad utilizada con toda seguridad en los pacientes del mundo entero.

CAPITULO III  
GENERALIDADES

ANATOMIA Y FISILOGIA DE LA TRANSMISION SINAPTICA Y LA UNION  
NEUROMUSCULAR

La neurona motora procedente de las astas anteriores de la médula espinal, se aproxima al músculo que inerva y poco antes pierde su vaina de mielina dividiéndose en muchas miofibrillas nerviosas, cada una de las cuáles se encarga de inervar a las fibras musculares. Las fibras nerviosas terminan en la placa o unidad motora que está compuesta de canalículos musculares y terminaciones nerviosas. El nervio termina en la membrana presináptica, la que está separada de la membrana postsináptica por la hendidura sináptica que tiene un promedio de amplitud de 200 Å.

Dentro de la terminación del nervio motor, existen unas vesículas de aproximadamente 500 Å de diámetro que liberan acetilcolina en cantidad suficiente para el estímulo; estas vesículas se denominan "Quantas" y, existen en cantidad suficiente para mantener la placa neuromuscular.

Por otra parte, la membrana postsináptica separada de la anterior por la hendidura sináptica, presenta los canalículos a los cuales se fijará la acetilcolina o algún tipo específico de relajante. En los bordes de esta hendidura y membrana sináptica se encuentran almacenadas cantidades de colinesterasas que se encargan de la degradación de la acetilcolina.

Es evidente que para que los relajantes musculares efecten la transmisión, ya sea a nivel presináptico o postsináptico

tico, primero tienen que llegar a la hendidura sináptica porque tienen que atravesar barreras anatómicas y fisiológicas conocidas como la vaina perineural, etc. Cuando llega el impulso -- nervioso a la terminal presináptica, se libera el transmisor, -- cruza el espacio sináptico y actúa sobre la membrana neuronal -- modificando su permeabilidad para el sodio. El potencial normal de la membrana existente se modifica neutralizándose y, el potencial resistentemente formado se denomina postsináptico -- excitatorio, el que es capaz de desencadenar movimiento muscular.

El grado de contracción muscular depende del número -- de fibras involucradas en el estado previo del músculo. Los -- iones de calcio y ATP desempeñan un papel importante en el pro -- ceso de excitación-acomodación; la energía de la contracción -- procede del ATP que es hidrolizado por la actinomisina. Los -- iones de Calcio son necesarios para la hidrólisis del ATP mien -- tras que los de magnesio solo sirven para la contracción esti -- mulando la actividad de la ASA ATP de la miosina.

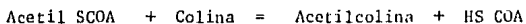
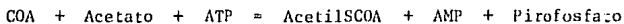
El incremento de ATP producirá cambios en la excita-- ción acomodación y producirá relajación.

Los fenómenos eléctricos que actúan en los músculos -- se parecen a los de los nervios, aunque la despolarización es -- más lenta (5 m/seg). Para desencadenar la contracción el po-- tencial de membrana deberá reducirse a 40 mvs.

La relación K intra y extracelular es la que determi-- na el potencial transmembrana, la sensibilidad de la membrana a la despolarización por acetilcolina y el efecto de los relajan -- tes musculares deben estar en una relación normal del estado -- de reposo, de 1/30.



Una vez desencadenado el estímulo, la liberación de acetilcolina cambia el potencial postmembrana completándose en un milisegundo y va seguido de hidrólisis de acetilcolina por las colinesterasas que se encuentran asociadas a la placa terminal la colina procedente de esta hidrólisis es captado por la neurona iniciando un nuevo ciclo.



En estado normal las quantas acumulan acetilcolina en cantidades suficientes, en caso de algunas patologías como la Miastenia Gravis, éstas se encuentran en la misma cantidad numérica pero más vacías de acetilcolina. Los agentes que estimulan su liberación son: el Calcio, mientras que los que nos deprimen su liberación son: el magnesio, antibióticos (aminoglucósidos), etc.

Los relajantes musculares despolarizantes activan los receptores de la membrana postsináptica de una manera similar a la acetilcolina, sin embargo, su duración es mayor por lo -- que mantienen un estado constante de despolarización impidiendo la excitación muscular.

Los relajantes no despolarizantes ocupan el sitio del receptor postsináptico, de forma que quedan pocos receptores -- libres para la acetilcolina ocasionando que la membrana postu--nión sea incapaz de despolarizarse y por lo tanto crear un po--tencial de acción.

CLASIFICACION DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

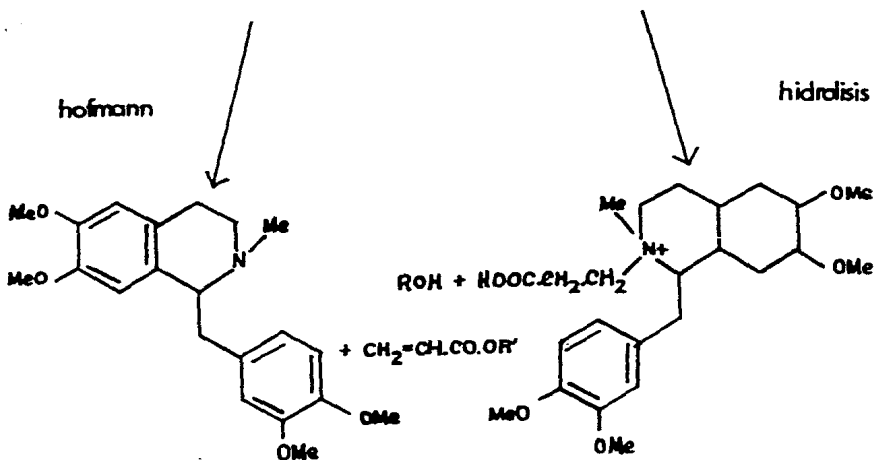
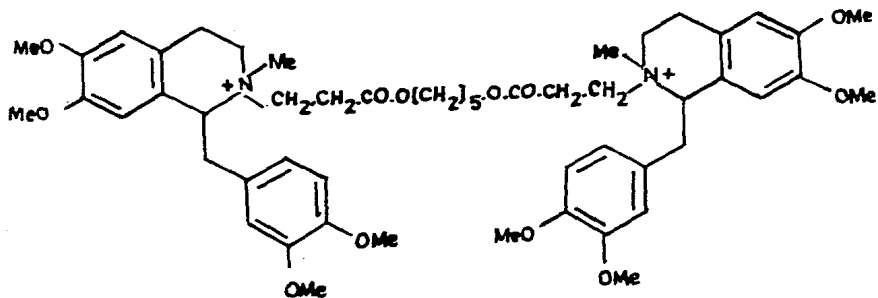
CLASIFICACION:

TIPO:	<u>CURARIFORMES</u>	<u>SUCCINILCOLINIFORMES</u>
TIEMPO DE ACCION:	INTERMEDIA LARGA	ULTRACORTA
NIVEL DE ACCION FARMACOLOGICO:	FASE II	FASE I
NIVEL DE ACCION FISIOLOGICO:	NO DESPOLARIZANTE	DESPOLARIZANTE
CONSTITUCION QUIMICA:	PAQUICURARES	LEPTOCURARES

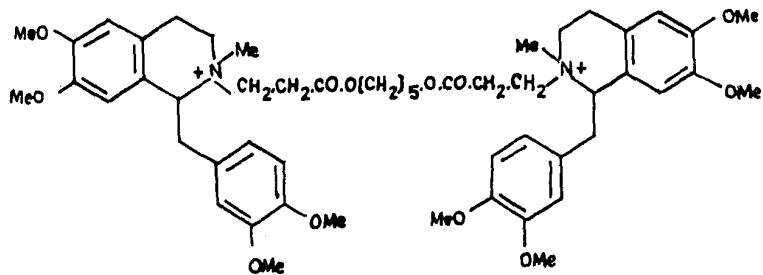
## FACTORES QUE AFECTAN LA ACCION DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

FACTORES	DESPOLARIZANTES	NO DESPOLARIZANTES
Deshidratación	Agonista	Agonista
Hiponatremia	Agonista	Antagonista
Potasio Alto	Agonista	Antagonista
Calcio Alto	Agonista	Antagonista
Magnesio	Antagonista	Agonista
Fosfato	Antagonista	Agonista
Colinesterasas	Agonista	Antagonista
Bajas	Agonista	Antagonista
Ripotermia	Agonista	Antagonista
Acidez	Agonista	Agonista
CO <sub>2</sub>	Agonista	Agonista
Anoxia	Agonista	Agonista
Antibióticos	Agonista	Agonista
Anestésicos Gales.	Agonista	Agonista

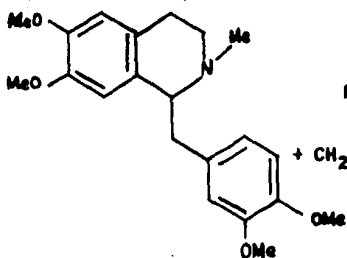
# Atracurium



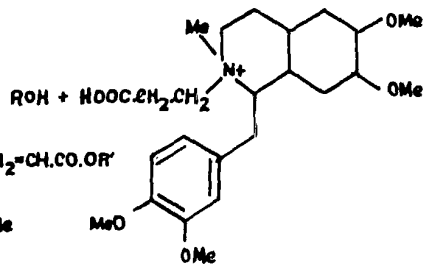
# Atracurium



hofmann



hidrolisis

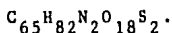


FARMACOLOGIA  
FORMULA ESTRUCTURAL

Nombre Farmacológico: DIBESYLATO DE ATRACURIUM

Nombre Químico: 2,2 - (3,11-dioxo-4,10-dioxatridecaminileno)-bis-(2-methyl-1,2,3,4,-tetrahydropaverinium benzano-sulfato).

Fórmula Molecular:



Peso Molecular: 1243.4

Solubilidad: Mayor de 25 mgs. por Ml. a 5 grados centígrados.

Presentación: Líquido claro amarillo pálido, en solución acuosa estéril, con ampollitas que contienen 10 mg/ml. Con Ph aproximado de 3.0.

Mecanismo de Acción: El Besylato de Atracurium actúa a nivel de la placa neuromuscular, en la membrana postsináptica en donde efectúa la mayor parte de su mecanismo de acción, -- ocupando los receptores postsinápticos -- e impidiendo los potenciales de acción -- desencadenados por la acetilcolina con-

lo cual se obtiene un bloqueo de tipo -  
No Despolarizante.

## FARMACOCINETICA

Una vez aplicado el medicamento, sufre los mecanismos inherentes a la mayoría de los fármacos, es decir, fase de dilución, fase de distribución, etc.

Trataremos los aspectos de forma superficial ya que - consideramos que no existen diferencias importantes en éstos, - como para ser comentadas en esta tesis.

El inicio de acción farmacológico es variable de - - acuerdo a la dosis, sin embargo, una adecuada relajación para-intubación se consigue de 1 a 2 minutos posteriores a la administración del fármaco.

El porcentaje de recuperación por otro lado es de 2 a 5 veces más rápido que para el resto de los relajantes musculares no despolarizantes, dadas las cualidades inherentes al - - Atracurio éste se revierte sin necesidad de agentes anticolinesterásicos como la neostigmina; con todo ello, la seguridad de su manejo es mayor, pues es predecible el tiempo de inicio y duración farmacológica en pacientes sanos o con patología.

El Atracurio es capaz de mantener adecuada relajación neuromuscular por un período de tiempo aproximado de 15 a 35 - minutos, sin embargo, ésta vida media se podría alterar en algunos casos en los que se vea modificado el Ph sérico o con -- otros factores mencionados en la tabla de interacciones.

## METABOLISMO

Existen dos vías metabólicas no oxidativas posibles - para la degradación del Atracurio, éstas son:

1) La vía del metabolismo de Hoffman catalizado por enzimas hidroxilas.

2) Hidrolisis ester catalizadas por esterazas no específicas. (Cuadro Anexo)

El primero es un proceso físico que es favorecido ante condiciones de Alcalinidad con incrementos del Ph y con incremento de la temperatura (Hughes 1978), el segundo no tiene relación con la actividad de pseudocolinesterazas sericas atípicas, demostrándose que aún en pacientes con colinesterasa sérica atípica la vida media del Atracurio no varía.

Existe gran evidencia que el mecanismo de Hoffman es la vía de eliminación del Atracurio más utilizada por el organismo, creando una gran ventaja en relación a los otros relacionados de su misma familia cuyo metabolismo radica en procesos hepáticos y de la eliminación de sus metabolitos por vía renal. (Ver Cuadro Anexo).

Los metabolitos principales son:

1) Laudanosina y 2) Acidos cuaternarios que son -- inactivos.

## EXCRECION

Se han efectuado trabajos de investigación en animales en donde tratamos de observar la eliminación que sufre el



fármaco dentro del organismo, por medio de canalización de vasos hepáticos, administrándose posteriormente el Atracurio a dosis diversas se ha comprobado que no se altera significativamente ante oclusiones vasculares y que en caso de disfunción hepática la eliminación no varía; otros experimentos efectuados en gatos nos han permitido observar que si procedemos a la ligadura de una o ambas arterias renales, la vida media del Atracurio no cambia de forma significativa pues, sólo se incrementa de 29 min. a 43 min. en comparación a otras drogas que, ante esta misma situación su vida media se incrementa a más del doble.

En un estudio efectuado anteriormente sobre pacientes sanos se encontró el aclaramiento plasmático del Atracurio en aproximadamente 5.5 ml/kg/min.

Con todos estos estudios sacamos en conclusión, que el riñón desempeña escasa actividad en la farmacocinética del Atracurio. En un estudio efectuado en pacientes que sufrían defectos hepáticos y renales agudos, se comparó el perfil farmacocinético con el de pacientes normales, encontrándose que la diferencia de los dos grupos no era importante pues, la vida media promedio en pacientes sanos era de 21 minutos contra 22 en aquellos con defectos hepáticos y renales severos. Incluso el medicamento se ha usado satisfactoriamente en pacientes anefricos que se encontraron sometidos a cirugía de trasplante renal con duración promedio de 4 horas, la vida media del fármaco no varió de manera importante, por lo que, se ha catalogado de elección en este tipo de pacientes cuya función renal es nula.

#### EFFECTOS CARDIOVASCULARES

Uno de los puntos más importantes e interesantes del-

fármaco es el que nos habla acerca de la actividad sobre la función cardiovascular. Son innumerables los artículos referentes a esta actividad en donde encontramos como conclusión que el Atracurio no causa efecto sobre la actividad cardíaca, por lo cual, la presión arterial, la frecuencia cardíaca, las resistencias periféricas y la actividad electrocardiográfica no varían. Encontramos trabajos interesantes algunos con métodos invasivos y otros con métodos no invasivos, que tratan de encontrar cambios significativos en la hemodinamia y se han encontrado algunos sin embargo, estos se les han agregado a los efectos secundarios causados por el medicamento como es de liberación histamínica, o el de su efecto vagolítico que en animales supera en 16 veces la dosis ideal para causar relajación muscular y que, en adultos normales supera 4 ó 5 veces las dosis indicadas como satisfactorias. a dosis elevadas indicadas para relajación, no se han encontrado efectos cardiovasculares de importancia.

#### LIBERACION DE HISTAMINA

Evidencia franca de liberación de histamina, solo se han encontrado a grandes dosis en perros anestesiados, (2 mg/kg) ésta dosis es 8 veces mayor que la dosis paralizante neuromuscular. Sin embargo, los estudios efectuados en pacientes sanos, nos han indicado que el Atracurio parece tener potencial capacidad para liberar histamina en pacientes anestesiados, aunque el grado de liberación es mínimo.

#### OTROS EFECTOS

Hematológicos los resultados nos han demostrado pequeños cambios sobre los leucocitos polimorfonucleares en algunos pacientes pero esto se presenta en los pacientes sometidos a algún tipo de cirugía aún sin relajantes, sin embargo, estos -

pacientes fueron observados posteriormente sin evidencia de -- cambios hematológicos, por lo que se concluye que no es de importancia aparente esta acción.

Sus efectos sobre las proteínas séricas y su afinidad se valoró en un estudio efectuado en humanos, encontrándose fijación a las proteínas plasmáticas de aproximadamente 81% y, como efecto agregado se ha encontrado actividad de inhibición de la colinesterasa o pseudocolinesterasa eritrocítica a un valor aproximado de  $10^{-5}$  M.

#### INTERACCION MEDICAMENTOSA

Los efectos de los anestésicos inhalatorios sobre los requerimientos de los relajantes musculares son similares comparando al Atracurio con otros fármacos no despolarizantes. Por ejemplo, la dosis requerida para producir 50% de depresión del Twitch durante la anestesia con isoflourano o enflourano es 75% de la dosis requerida para producir dicha depresión en pacientes sometidos a la anestesia balanceada. La interacción con Halotano muestra que la dosis de 0.6 mg/kg junto a dosis de 1% de Halotano, nos incrementa la recuperación del estímulo tetánico aún cuando el estímulo simple se recupera sin marcada diferencia con el grupo control. El frío y factores físicos y factores físicos y químicos alteran su vida media igual que a los demás relajantes de su familia.

#### TOXICIDAD

La dosis máxima tolerada, que fué sacada en animales de experimentación por medio de repetidas inyecciones subcutáneas durante un promedio de 20 días, no reporto anormalidades clínicas ni patológicas. Así mismo se han efectuado múltiples estudios durante la organogénesis de conejos con dosis adminis

tradas máximas y no se encontraron alteraciones de mutagenicidad.

Estudios efectuados en humanos sobre madres embarazadas lo han encontrado seguro de aplicarse en pacientes a término sin efectos adversos sobre los neonatos, los que contaron con apgar adecuado y cuyas concentraciones en la vena umbilical han indicado que el atracurio no cruza la barrera placentaria en cantidades suficientes para tener efectos clínicos de consideración.

#### USOS CLINICOS

Los nuevos relajantes musculares no despolarizantes de acción intermedia, tienen algunas ventajas sobre el resto de los relajantes de uso común. En pacientes con enfermedades sistémicas o con reserva cardíaca disminuida pueden contar con una estabilidad hemodinámica adecuada. Así mismo en pacientes con daño renal severo o hepático, podemos confiar en su utilidad dadas las condiciones mencionadas de eliminación. En conclusión podemos finalizar mencionando que las cualidades del fármaco en uso, en comparación a los otros relajantes:

- 1) La intubación puede lograrse en 1-2 min. sin incrementar la dosis inicial.
- 2) El promedio de recuperación de la parálisis es de dos a cinco veces más rápida que el resto de los relajantes competitivos.
- 3) La recuperación espontánea es rápida sin necesidad de administrar neostigmina, sin embargo la parálisis es rápidamente revertida en el momento deseado aún desde el bloqueo completo.

4) La respuesta es predecible desde su administración contándose con ausencia de efectos acumulativos.

5) Es altamente selectivo sin efectos cardiovasculares o colaterales.

6) Su inactivación no depende de la actividad hepática o renal, ni de la actividad de la pseudocolinesterasa.

#### CONTRAINDICACIONES

No existen contraindicaciones específicas para el uso de Atracurio sin embargo, al igual que otros fármacos debemos tener cuidado en pacientes hipersensibles, en miastenia gravis, o con antecedentes de cuadros asmáticos o alérgicos.

#### 1.3 MONITOREO NEURONMUSCULAR

El estímulo nervioso periférico es un excelente método que nos permite observar y asesorarnos de la respuesta quirúrgica del paciente a las drogas relajantes musculares y sus antagonistas. El Control artificial de la contracción muscular fué descubierto por el médico italiano Luigi Galvani (1737-1798) quien notó que, al colocar un electrodo sobre la musculatura de la rana, ésta se contraía. Después de la invención de Volta, de mejores fuentes de electricidad (1799), el estímulo eléctrico en humanos y animales, se volvió más accesible. Duchenne de Boulogne, en 1867 fué el primero en usar la estimulación eléctrica en los humanos por medio de electrodos colocados en la piel de las extremidades. La presencia o ausencia de actividad eléctrica era considerado como un criterio de la integridad de los nervios y músculos. Posteriormente se encontró que los nervios denervados respondían al estímulo nervioso.

Los primeros usos de la estimulación eléctrica en humanos para monitorizar la función muscular, datan de 1941, Harvey y Massland, observaron que al aplicar un estímulo eléctrico al nervio cubital a nivel del codo, se observaba respuesta en el abductor o eminencia hipotenar, encontrándose en una relación entre estimulación eléctrica y función neuromuscular. Si el nervio es estimulado en cantidad suficiente, todas las fibras implicadas se contraen, por tanto, el músculo también, (Ley del Todo o Nada). Cuando la intensidad de la estimulación ha aumentado más allá del umbral necesario para provocar la contracción máxima del músculo, se dice que el estímulo es supramáximo.

Después de la relajación provocada por un fármaco, la fuerza del músculo disminuye progresivamente y, si es medido el estímulo supramáximo constante, se obtiene entonces un valor importante de relajación.

Tres tipos de estimulación nerviosa más importantes son:

a). Estimulación Simple.- En el cuál un sólo estímulo nervioso es repetido a intervalos regulares más o menos grandes variando entre 0.1 y 1 Hz de frecuencia y debe durar menos de 0.3 msec. La ventaja de ésta, es que es menos dolorosa que otras y no interfiere con la evolución del bloqueo neuromuscular. Este tipo de estímulo, no nos dice si el bloqueo es competitivo o no despolarizante.

b). Estimulación Tetánica.- Varios impulsos eléctricos son aplicados uno después de otro a una frecuencia alta de 30, 50 y 100 Hz; la respuesta de este tipo de estímulos depende no solamente de la duración, sino de la frecuencia de los estímulos dados. Actualmente se utiliza una frecuencia de - -

50 Hz/5 seg. como máximo. Este tipo de estimulación es muy dolorosa y sólo se usa en pacientes anestesiados además tiene un efecto decurarizante, por lo que influye en la decadencia del bloqueo. Otro factor a considerar es la fatiga de la unión, cuando es más aplicado el estímulo dándonos en ocasiones falsas positivas.

c). Estimulación tres de cuatro o Salva de cuatro -- impulsos. - Por medio de esta estimulación se ocasionan cuatro impulsos superpotentes, enviados con un intervalo de 0.5 seg. durante 2 seg. (2 Hz), pudiendo ser repetida después de 10 seg. Las diferencias de las magnitudes entre el primer y cuarto estímulo expresado porcentualmente permite definir una tasa de tres de cuatro. La utilidad clínica por medio de esta estimulación nerviosa es que nos permite mantener una adecuada relajación neuromuscular.

Desde el punto de vista clínico, la evaluación podrá hacerse de forma visual, táctil, mecánica, o eléctrica.

Encontrando el porcentaje de relajación muscular podremos saber la actividad del fármaco utilizado, conocemos que su farmacocinética va a variar de paciente en paciente, además trataremos de mantener condiciones adecuadas de relajación ya que conocemos que el porcentaje ideal para intervenciones quirúrgicas en regiones periféricas es de 30 a 40%, para cirugía abdominal es de 50 a 60% y, para condiciones de intubación es de 80 a 90%.

#### DIFERENCIACION DE BLOQUEOS NEUROMUSCULARES

Los anestesiólogos pueden normalmente diferenciar entre bloqueos despolarizantes o no despolarizantes, observando la respuesta al estímulo único y tetánico del estímulo nervioso.

El Bloqueo despolarizante se caracteriza por lo siguiente:

- Comparados con el control, la respuesta al estímulo simple es disminuida ligeramente pero constante la respuesta al estímulo tetánico disminuye en comparación al control, pero es constante el estímulo simple después de la respuesta tetánica y es de la misma magnitud al estímulo pretetánico sin existir facilitación.

El Bloqueo no despolarizante:

- La respuesta con estímulo único disminuye progresivamente del control con relación a las subsecuentes el estímulo tetánico causa una contracción que disminuye progresivamente. Por último, al aplicar el estímulo único después del estímulo tetánico se observa una facilitación posttetánica es decir la respuesta es mayor que incluso al control inicial.

En conclusión, las ventajas del monitoreo muscular -- son:

- a) Permite el asesoramiento del nivel deseado de relajación.
- b) Previene sobredosis de relajantes musculares.
- c) Nos permite observar las reversiones adecuadas de las drogas relajantes.
- d) Nos permite observar el desarrollo del bloqueo -- dual.



e) Nos permite observar la necesidad de soporte ventilatorio.

f) Nos permite observar y diferenciar en caso de complicaciones anestésicas que afectan la transmisión neuromuscular como en caso del uso de antibióticos, etc., control de pacientes con patologías musculares, como miastenias gravis, - - etc.

#### CAPITULO IV METODOLOGIA

El presente trabajo se compone del estudio de 100 pacientes, que se escogieron al azar de aquellos que serían intervenidos quirúrgicamente, tanto en cirugía abdominal electiva como de urgencia; con un riesgo anestésico de I a IV según la clasificación de ASA, sin importar el sexo y, cuyas edades se presentarían por arriba de los 16 años.

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos, cada uno con 50 pacientes y ambos grupos se manejaron con atracurio con dosis inicial para intubación que varió de 0.3 a 0.6 mg/kg por vía endovenosa en forma lenta, por otro lado su sostenimiento en el grupo I con dosis fraccionadas y en el Grupo II con infusión continua.

Los pacientes no fueron premedicados de rutina y solo en contados casos que lo ameritaron se administró atropina - - 0.1 mg por cada 15 Kgs de peso I.V.

Todos los pacientes que conforman nuestra muestra reunieron como requisito exámenes de laboratorio de control como; citología hemática, química sanguínea, pruebas de coagulación, examen general de orina, electrolitos séricos, gasometrías y valoración cardiologica a todos los mayores de 40 años.

A su llegada a quirófanos, el paciente fue informado de la técnica y fármaco que se habrían de usar en él, así como los riesgos a los que se vería involucrado. Todos los pacientes firmaron la hoja de consentimiento anestésico.

Desde su ingreso a quirófanos, los pacientes fueron monitorizados de; Tensión arterial, Frecuencia cardiaca, temperatura, así como electrocardiograma inicial. Posteriormente se administró el inductor anestésico, que fue escogido de acuerdo a la valoración preanestésica y riesgo de ASA en cada caso. Se colocaron electrodos de aguja para monitoreo muscular en región palmar sobre el músculo abductor pollicis invertido por el nervio cubital y se tomo control de la respuesta neuromuscular tanto para el estímulo único como para el control tetánico, por medio del Neuroestimulador "Block Aid Monitor" proporcionado por Burroughs Wellcome de México, S.A. Se aplicó oxígeno al 100% durante 2 minutos. Posteriormente se administró nuestro relajante muscular Atracurio, a dosis que variaron de 0.3 a 0.6 mgs/Kg y por medio del neuroestimulador y con control del tiempo desde su administración, se efectuó la intubación endotraqueal, que fue calificada, según la escala de Dalmadoe, como excelente, buena, regular y mala tomándose los tiempos de relajación neuromuscular en porcentajes. Así mismo durante la intubación se tomaron controles de signos vitales y trazo electrocardiográfico. Esto se llevó a cabo en los 100 pacientes en estudio.

Los pacientes del Grupo I se monitorizaron posteriormente a la intubación y, una vez que la relajación se encontraba por abajo del 30% cosa que sucedió cerca de los 25 minutos de administrada la dosis inicial. Se efectuó sostén transoperatorio con dosis en Bolos de 0.1 a 0.2 mgs/kg de peso que fueron administradas en relación dosis-respuestas, calificándose porcentaje por monitoreo y grado de relajación clínica. Durante toda la cirugía se efectuó monitoreo externo continuo de los signos vitales: Tensión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura esofagica por medio del thermistor esofágico y en un grupo control de los pacientes estudiados, que posteriormente comentaremos, se efectuó toma de muestra para control pre y

transoperatorio de electrolitos séricos y de gasometrías arteriales 5 - 10 - 20 minutos posteriores a la inducción. Los pacientes del Grupo II también se monitorizaron post-inducción, y una vez que por medio del control de la relajación clínica - se encontraba en 30% o menor (inadecuada) se inició la infu- - ción de Atracurio por vía entavenosa, en un rango que osciló- de 6 a 20 mcgs/kg/minuto. Y se administró esta dosis-respues- ta hasta alcanzar la relajación clínica adecuada que vario de- 50 a 60%.

Estos pacientes también contaron con control transope- ratorio de signos vitales y, en una muestra se tomaron electro- litos séricos y gasometrías de control transoperatorios.

El monitoreo muscular se efectuó por estímulo único - o tetánico y la valoración subjetiva visual clínica y comenta- rios de los cirujanos nos permitieron calificar el porcentaje- de relajación muscular y compararlo con el Grupo I.

Una vez que el cirujano terminaba el cierre perito- - neal se procedio em ambos grupos, a la reversión del bloqueo - neuromuscular por medio de la aplicación de Neostigmina (2 mgs) junto con atropina (0.5 mgs) I.V. tomándose tiempo de reversión a 90 y 100% del bloqueo neuromuscular y, en caso de existir al- teraciones hemodinámicas, se efectuaba toma de trazo electrocar- diográfico. Se completo la reversión del bloqueo neuromuscular con dosis subsecuentes de neostigmina de 0.5 mgs, si se requere- ría.

Posteriormente se tomaron parámetros hemodinámicos fi- nales procediendose a la extubación. Al final se efectua toma- de calificación de Aldrete en el postoperatorio inmediato y me- diato y todos los pacientes se vigilaron en el Servicio de recu- peración durante 90 minutos posteriormente, se dieron de alta.

Tomandose comentarios del mismo paciente 24 horas más tarde, -  
acerca del acto anestésico y sus complicaciones postoperato- -  
rias.

## RESULTADOS

Trataremos de sintetizar los resultados en dos fases, la primera en la que daremos las generalidades de nuestros datos y que son comunes a ambos grupos y posteriormente, daremos los resultados básicos de cada grupo.

Recordaremos que nuestra muestra está constituida por 100 pacientes escogidos al azar, que se presentaron a nuestro servicio para ser sometidos a cirugía de urgencia 13% o electiva abdominal 87%.

La edad mínima de estos pacientes fué de 17 años con una máxima de 84 años y con promedio del grupo de 44.13 años - (Fig. 1).

El peso mínimo del grupo fue de 42 Kgs con máximo de 92 kgs y peso promedio de  $\bar{X} = 63.95$  kgs. (Fig. 2).

El sexo predominó en las mujeres con un 80% contra -- 20% del sexo masculino.

La calificación de ASA fué distribuida de la siguiente manera pacientes ASA I (47%) ASA II (38%) ASA III (9%) ASA IV (6%). (Fig. 3 a y b).

La estatura promedio del grupo de 100 pacientes fue - de  $\bar{X} = 1.60$  cms.

Nuestro primer objetivo del estudio fué delimitar la utilidad y eficacia del Atracurio como relajante utilizado durante la intubación endotraqueal. Para la valoración de esta-

misma podemos englobar a los 100 pacientes ya que no existió diferencia en el manejo inicial de los dos grupos. Ambos fueron manejados con la administración de su agente inductor de elección, posteriormente se colocó el monitor neuromuscular al mismo tiempo que el paciente se oxigenaba por mascarilla con O<sub>2</sub> al 100% durante tres minutos.

El Atracurio se administró a dosis que variaron de 0.3 a 0.6 mgs. por Kg. por vía endovenosa (lenta) y se registraron tiempos y porcentajes de bloqueo neuromuscular a la intubación endotraqueal, así como se calificó esta por medio de la escala de Dalmadoe la que se caracteriza por: (Fig. 4 a 6)

- Intubación excelente:** Ausencia total de movimientos, parálisis de cuerdas bucales.
- Intubación buena:** Ausencia total de movimientos musculares con leve movimiento de las cuerdas bucales.
- Intubación regular:** Movimientos parciales de extremidades o músculos con Bucking moderado y movimiento de cuerdas bucales.
- Intubación mala:** Dificultad para realizar por Bucking severo y movimientos de masas musculares, rigidez y de maseteros.

Con todo ello nosotros encontramos que la intubación endotraqueal fué posible practicarla a los 2:30 minutos promedio con un porcentaje de bloqueo neuromuscular por arriba del 35%.

La intubación endotraqueal fué excelente en el 56% - de los pacientes a los 2:26 minutos con bloqueo neuromuscular de + 39.8% y con una media de dosis de  $\bar{X} = 541$  mcgs/kg.

La intubación fué buena en el 29% de los pacientes -- con tiempo aproximado de 2:46 minutos y porcentaje del bloqueo muscular de 35.6% con dosis promedio de  $\bar{X} = 483$  mcgs/kg.

Este misma fué regular en el 10% de los pacientes en un tiempo de 2:52 minutos con porcentaje de bloqueo neuromuscular de 45% pero con dosis promedio de  $\bar{X} = 465$  mcgs/kg.

Por último nuestra intubación fue mala en solo el 5% - de los casos con un bloqueo neuromuscular de 19% a los 1:59 minutos con dosis de 456 mcgs/kg promedio.

El inicio de máximo efecto del Atracurio en nuestro estudio fue de 7 minutos, por otro lado la duración del máximo efecto fué de  $\bar{X} = 28.2$  minutos.

Durante la intubación encontramos cambios hemodinámicos que debemos mencionar:

La tensión arterial no se modificó en el 79% de los casos, pero se modificó en el 21%, de estos, encontramos que - en 12 pacientes o sea el 57.1% la tensión arterial disminuyó - con promedio de baja de 19 mmhg de la basal, en cambio en 9 pacientes o sea el 43% la tensión arterial aumentó 16 mmhg promedio, estos cambios hemodinámicos se presentaron posteriormente a la aplicación del medicamento en la inducción, sin que encontramos estímulos o agentes anexos o ésta. Por otro lado modificaciones de la frecuencia cardíaca se presentaron en 49% - de nuestra muestra, contra 51% en que no se encontró variación, (en 47 pacientes la frecuencia cardíaca aumentó contra un - --



aumento de 102% máximo en los pacientes) (Fig. 5 )

Pasaremos a revisar nuestro segundo objetivo del estudio, que trata de investigar que forma de administración bolos Vs infusión-reunió mayor seguridad y eficacia con menor cantidad de dosis administrada y mayor rapidez de reversión.

En todos los pacientes se inició la administración de la dosis de sostén, cuando el porcentaje de bloqueo neuromuscular había descendido por abajo del 30%, después de la dosis de intubación las dosis posteriores se aplicaron tratando de mantener bloqueo neuromuscular mayor a 50-60%, para lo cual las dosis que se administraron fueron de acuerdo a cada paciente - (dosis-respuesta), éste sostén de relajación se efectuó durante todo el acto quirúrgico y finalizó en todos los pacientes - cuando el cirujano completó el cierre peritoneal; posteriormente se efectuó la reversión con anticolinesterásicos.

Encontramos que en la muestra del Grupo I, que se manejaron con Bolos, la dosis total (en los 50 pacientes) de - - Atracurio utilizada, fué de 3,085 mgs. con un promedio de dosis  $\bar{X} = X \ 50 = 61.7$  mgs/Pte. lo que equivale a 0.9 mg/kg, dosis total.

Esta dosis fué la administrada por paciente por cirugía sin embargo, tenemos como promedio de tiempo quirúrgico, - (en estos 50 casos) que fue  $\bar{X} = 94.1$  min. por lo que, la dosis X minuto en este Grupo I fué de 0.68 mg/min. que equivale a -- 10.3 mcg/kg/minuto promedio.

Los pacientes del Grupo II que fueron manejados con - dosis de sostén en infusión, utilizaron dosis total global, -- (50 pacientes) de, 3,852 mgs. que equivale a 77 mgs/paciente, - en tiempo total quirúrgico que en este grupo se encontró con -

$\bar{X} = 108.2$  min. con dosis por minuto de  $\bar{X} = 0.72$  mgs = 12.4 -- mcgs/kg/min. y dosis de 1.2 mg/kg como dosis total por paciente.

Ambos grupos se manejaron por medio de la prueba de "T" de Student, a fin de comparar y observar diferencias estadísticas de importancia para los resultados.

En la primera prueba de "T" comparamos el Grupo I y II en cuanto a las dosis por minuto empleadas, para ello empleamos el siguiente procedimiento.

Hipótesis nula; = Gpo I = Gpo II  
 Hipotesis alterna  $\neq$  Gpo I = Gpo II  
 Alfa = 0.05

	GPO I	II
A.- $S = \sqrt{\frac{EX^2 - \frac{(EX)^2}{n}}{n-1}}$	$S = \frac{25.82 - 23.12}{49}$	$\frac{29.41 - 27.38}{49}$
	= 0.055102	= .04142
	S = .2347	S = .2035

B.- $S^2 = \frac{EX^2 - \frac{(EX)^2}{n}}{n-1}$	$S^2 = 0.055102$	$S_2^2 = 0.04142$
---	------------------	-------------------

C.-  $T = \sqrt{\frac{\frac{X_1 - X_2}{n_1 + n_2 - 2} \left[ \frac{(n-1)(S_1^2) + (n_2-1)(S_2^2)}{n_1} + \frac{1}{n_2} \right]}{n_1 + n_2 - 2}}$

$$T = \frac{.6 - .7}{\sqrt{\frac{(49)(0.05510) + (49)(0.04142)}{98}}} \quad 0.04$$

$$T = -2.27$$

$$(P = 0.05)$$

Con este resultado nos queda demostrado que la hipótesis nula es la correcta, es decir, no existe diferencia estadística entre ambos grupos, la desviación media es de 0.23 y -0.20 la varianza es de 0.055 y -0.041 todos estos resultados nos concluyen lo anterior.

Posteriormente efectuamos la segunda prueba de "T" para comparar la dosis utilizadas por Kilogramos de peso en ambos Grupos, recordemos que la dosis total para el grupo uno fue de 3,085 mgs y para el Grupo II fue de 3,852. por tanto;

		<u>GPO I</u>		<u>GPO II</u>
A.-	S =	$\frac{81.87 - 72.24}{49}$		$\frac{46.22 - 41.04}{49}$
	S =	$\sqrt{0.1965}$		$\sqrt{0.1057}$
	S =	0.4433		0.3251
B.-	S <sub>2</sub> =	0.1965		0.1057
				S <sub>2</sub> = 0.1057

$$C.- \quad T = \frac{-9 - 1.2}{\sqrt{\frac{(49)(0.1965) + (49)(0.1057)}{98}}} \quad 0.04$$

$$T = -3.86$$

$$(P = 0.002)$$

Lo anterior nos demuestra que la hipótesis nula queda rechazada ya que  $P = 0.002$  por lo que existe diferencia entre ambos grupos de importancia estadística. Nuestra desviación estandar para este fue de  $S = 0.1965$  y la varianza fue  $S_2 = 0.1965$ . (GRUPO I) y  $S = 0.3251$ ,  $S_2 = 0.1057$  (GRUPO II).

Con los hallazgos anteriores tuvimos la necesidad de observar una tercera prueba de "T" comparando nuestros tiempos quirúrgicos, sabíamos que las dosis por minuto eran semejantes y que las dosis por kilogramo eran distintas por lo que sospechábamos que la diferencia entre los tiempos quirúrgicos promedio nos daba la diferencia entre las medias del Grupo I y las medias del Grupo II comparativamente.

$$A.- \quad S = \sqrt{\frac{540725 - \frac{221370}{50}}{49}} \quad S = \sqrt{\frac{718500 - 5853.6}{49}}$$

$$= \sqrt{10944.8} \quad = \sqrt{14543.8}$$

$$S = 104.6$$

$$S = 120.5$$

$$B. - S_2 = 10944.8$$

$$C. - T = \sqrt{\frac{\frac{94}{98} - \frac{108}{98}}{(49)(10944.8) + (49)(14543.8)}} \quad 0.04$$

$$T = -0.62029$$

$$(P < (0.05))$$

Con este resultado se rechaza la hipótesis de nulidad y se aprueba la hipótesis alterna, es decir que la diferencia entre tiempos quirúrgicos es estadísticamente significativa.

Esto es que la diferencia entre dosis/kilogramo de peso se debe muy probablemente a la diferencia entre ambos tiempos quirúrgicos pues las medias del Grupo I son diferentes de las medias del Grupo II.

De una manera práctica con ambos grupos encontramos -relajación adecuada para la intubación y cirugía y las dosis - que se utilizaron fueron similares en razón de dosis/minuto, - no obstante las dosis/kilogramo son distintas con una diferencia de 767 mgs, esta se debe a la diferencia de duración promedio del Grupo I con el Grupo II.

## COMPLICACIONES

1.- Se encontró un alto porcentaje de arritmias cardíacas, durante la inducción.

Este porcentaje fue del 22% (22 pacientes) de la muestra total. La edad promedio de los pacientes con arritmias -- fue de  $\bar{X} = 42$  años el sexo se presentó en 16 mujeres (73%) contra 6 varones (27%) los pacientes con arritmias pertenecieron a la clasificación de I = 59%, II = 32%, III = 0% y IV = 9% -- (Fig. 5)

Las dosis utilizadas fueron 0.3 mg/kg en 4 pacientes, 0.4 mg/kg en 4 pacientes, 0.5 mg/kg en 2 pacientes y 0.6 mg/kg en 12 pacientes. Las arritmias se presentaron 50% durante la inducción, 18% en la intubación y 32% en el transoperatorio. El tipo de arritmia mas frecuente fue; extrasistole supraventricular en 27%, extrasistoles auriculares 23%, Flutter-auricular 18%, extrasistoles ventriculares 18%, bloqueo AV 9% y otros 5%. (Figura 5 a )

El agente inductor relacionado con las arritmias fue, tiopental 73% sin embargo este inductor se utilizó en 53% de nuestro Universo. Etomidato 18% utilizandose en 38% de todo el grupo, Epontol en 9% de arritmias y en 6% de la muestra total.

Observamos que el mayor % de arritmias se presentaron cuando se utilizó halotano como agente anestésico (81%) y enflurano (19%). Entre los antecedentes que encontramos en los 22 pacientes con arritmias fue un neumópata un asmático y tres cardíopatas únicamente, el resto de los pacientes no tenia an-

EDAD

15-19 años	3	pacientes
20-24 "	3	"
25-29 "	13	"
30-34 "	16	"
35-39 "	10	"
40-44 "	13	"
45-49 "	10	"
50-54 "	10	"
55-59 "	8	"
60-64 "	4	"
65-69 "	4	"
70-74 "	3	"
75-79 "	0	"
80-84 "	3	"

 $\bar{X} = 44.13$  años

100 TOTAL.

FIGURA 1.-PESO

KILOGRAMOS:

No. Pacientes ;

40-44	1
45-49	5
50-54	9
55-59	15
60-64	32
65-69	14
70-74	10
75-79	7
80-84	2
85-89	2
90-94	3

 $\bar{X} = 63.95$  Kgs.

100 TOTAL

FIGURA 2.-

GLASIFICACION A.S.A.

A.S.A.		% Pacientes
I	_____	47
II	_____	38
III	_____	9
IV	_____	6
		100 %

FIGURA 3.-RELACION ASA - EDAD

<u>EDAD</u>	<u>A.S.A.</u>				<u>TOTAL;</u>
	<u>I</u>	<u>II</u>	<u>III</u>	<u>IV</u>	
15-24	4	2	0	0	6
25-34	22	6	0	0	28
35-44	13	9	1	1	24
45-54	7	12	1	1	21
55-64	1	5	4	2	12
65-74	0	4	2	0	6
75-84	0	0	1	2	3
<b>TOTAL:</b>	47	38	9	6	100 %

FIGURA 3 a.-

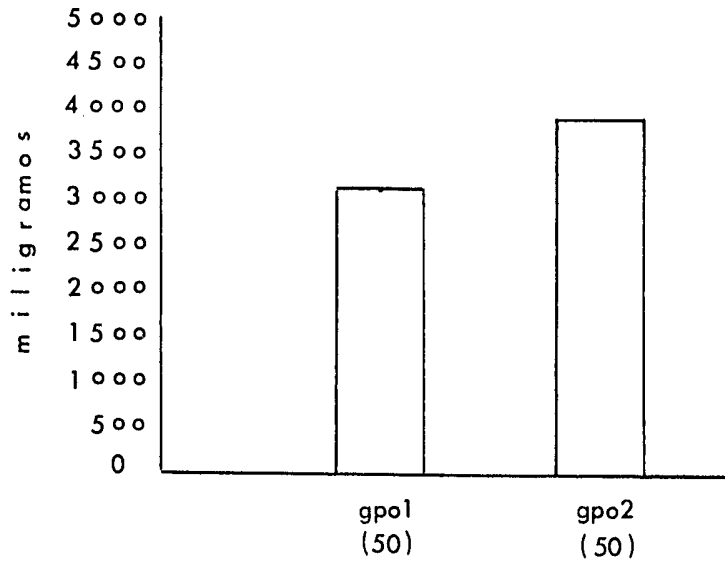


RELACION A.S.A. - SEXO

<u>A.S.A.</u>	<u>SEXO</u>		<u>TOTAL:</u>
	H	M	
I	7	40	47
II	7	31	38
III	4	5	9
IV	2	4	6
	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	20	80	100 %

FIGURA 3 b.-

dosis total



grafica 3.-

CONDICIONES DE INTUBACION

<u>TIPO:</u>	<u>Nº Pacientes</u>	<u>% Bloqueo</u>	<u>Tiempo</u>	<u>Dosis;</u>
EXCELENTE	56	39.8%	2;26	541 mcg/kg
BUENA	29	35.6	2;46	483 mcg/kg
REGULAR	10	47.0	2;52	465 mcg/kg
MAIA	5	19.1	1;59	465 mcg/kg

FIGURA 4.-DOSES PARA INTUBACION

<u>TIPO:</u>	<u>DOSIS (mgs/Kg)</u>				<u>TOTAL(No Ptes.)</u>
	<u>0.3</u>	<u>0.4</u>	<u>0.5</u>	<u>0.6</u>	
EXCELENTE	7	5	6	37	55
BUENA	8	2	3	16	29
REGULAR	2	0	4	4	10
MAIA	2	0	0	4	6
	<u>19</u>	<u>7</u>	<u>13</u>	<u>61</u>	<u>100</u>

FIGURA 4a.-

RELACION TIEMPO-DOSIS PARA INTUBACION

TIEMPO(seg.s.)	DOSIS(mgs/kg)				TOTAL:
	0.3	0.4	0.5	0.6	
< 60	-	-	-	1	1
60-90	-	-	-	5	5
91-120	-	-	2	7	9
121-135	1	-	4	2	7
136-150	6	3	3	23	35
> 150	12	4	4	23	43
	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	19	7	13	61	100

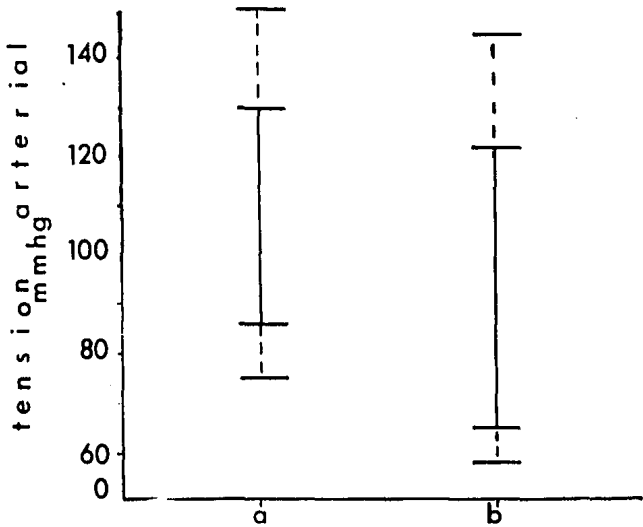
Figura 4b.-

**MODIFICACIONES HEMODINAMICAS**  
(frecuencia Cardiaca)

<u>Incremento-</u>	<u>No de Pacientes</u>	<u>% Total (n=100)</u>
5 - 25%	17	17 %
25 - 45%	19	19 %
45 - 65%	5	5 %
65 - 85%	4	4 %
85 - 105%	4	4 %
	49	49 %

**FIGURA 5.- Incrementos de la Frecuencia Cardíaca**  
a partir de las cifras basales.  
( mínimo 12% máximo 102% )

## hemodinamia



grafica 1: tension arterial, (—) media, (- -) desviacion standar

a- preinducción

b- postinducción

**ARRITMIAS**  
( Relacion A.S.A. Dosis )

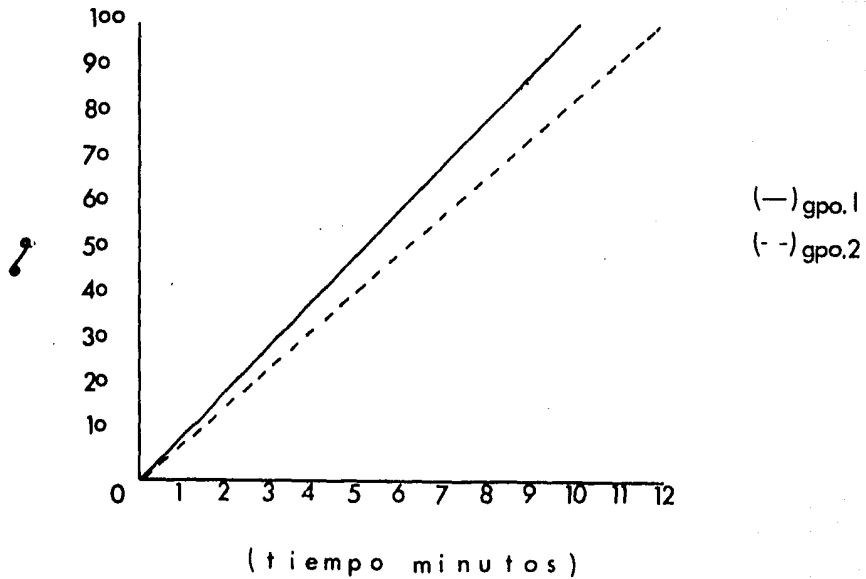
DOSIS: (mgB/kg)	A.S.A.				% PACIENTES
	I	II	III	IV	
0.3	1	3	0	0	18.25 %
0.4	3	0	0	1	18.25 %
0.5	1	1	0	0	9.0 %
0.6	8	3	0	1	54.5 %
No-	13	7	0	2	100 %
	(59%)	(32%)	(0%)	(9%)	TOTAL-

FIGURA 6.-

CLASIFICACION DE ARRITMIAS

TIPO:	INDUCCION	INTUBACION	TRANSOPERATORIO	TOTAL
	No De Pacientes			%
Extrasistolia Supraventricular	3	1	2	6= 27%
Extrasistolia Auricular	2	2	1	5= 23%
Flutter Auricular	3	0	1	4= 18%
Extrasistolia Ventricular	2	1	1	4= 18%
Bloqueo A-V	1	0	1	2= 9.5%
Otros	0	0	1	1= 4.5%
<u>FIGURA 6.-</u>	<u>50</u>	<u>18</u>	<u>32</u>	<u>100</u>

reversion



grafica 4.-



tecedentes.

Solo cuatro de estos pacientes ameritó tratamiento de la arritmia pues, en ningún momento se comprometió el gasto cardíaco o la perfusión tisular, permaneciendo los demás signos vitales estables.

Las arritmias tuvieron duración variable, sin embargo estas no superaron los 5 minutos máximo y se corregían espontáneamente o bien con cambio de técnica o con la administración de oxígeno al 100%.

2.- Encontramos respuesta histaminica en 21 pacientes, los cuales desarrollaron Rash a la administración del Atracurio, sólo tres de ellos se catalogaron como rash moderado, el resto se calificó como Rash leve, la mayoría 52%, habían sido inducidos con Tiopental, con Etomidato 38%, con propofol 7%, fentanyl 2% y 1% con alfatesin solo los moderados ameritaron algún medicamento antihistaminico.

3.- La Hipertensión se presento en 7 pacientes (7%) en cambio se encontro Hipotensión en 21 pacientes (21%), estos cambios los observamos posterior a la administración del Atracurio y todos regresaron a sus cifras basales en un lapso de tiempo máximo de 10 minutos.

Los cambios en la frecuencia cardíaca los consideramos como complicación pues como lo referimos estos fueron importantes y llegaron a incrementarla hasta 102% de sus cifras basales. Al igual que los cambios de la tensión arterial la frecuencia cardíaca así mismo regreso a sus basales en menos de 10 minutos.

4.- En un caso encontramos que al administrar el -- agente revertidor la paciente que en ese momento presentaba me nos de 30% de bloqueo neuromuscular, e iniciaba la ventilación espontaneamente, desarrollo posterior a la administración I.V del farmaco anticolinesterasico un bloqueo neuromuscular de ti po despolarizante, comprobado por el monitor muscular el cual tuvo duraci3n aproximada de 30 minutos, al cabo de los cuales- ventilo espontaneamente sin mayores complicaciones.

## DISCUSION

el Besylato de Atracurio a sido utilizado para intubación (II, 12, 22, 23, 24, 26, 27, 28, 29, 34, 35, 36, 46, 50, 56, 63) y para relajación transoperatoria en dosis fraccionadas o en infusión (16, 17) como lo reportan los autores mencionados quienes obtuvieron excelentes resultados.

El primer objetivo fue analizar las condiciones de intubación alcanzadas con este farmaco, Gergis compara las condiciones de intubación de Atracurio-Succinil colina encontrando condiciones excelentes de intubación en 90-100% de 80 pacientes con dosis de 0.4, 0.5 mg/kg en un tiempo de 1.5 a 2.5 minutos y encontro ademas relación franca dosis-tiempo de intubación (22).

Rowlands intubo a 250 pacientes y encontro que la dosis por arriba de 0.5 mg/kg aseguraba una adecuada intubación (82%), sin complicaciones en 1.5 minutos, dosis menores a 0.5-aseguraban buena intubación pero a mayor tiempo (50). Scott también encontro datos similares a Rowlands (56).

Twohig y Gramstad compararon al Atracurio con otros relajantes de su familia, el Pancuronio y el Vencuronio, para analizar su inicio de acción y condiciones de intubación (25, 26, 27, 63), ambos observaron un inicio de acción del Atracurio de 2, 7 minutos, del vencuronio de 2.8 minutos y del pancuronio de 3.6 minutos esto es comparable con Foldes, Hilgenberg o Savarese que comparo con Tubocurarina y Dimetyl tubocurarina (31, 53). Todos coincidieron que el Atracurio posee mayores ventajas sobre los demas y aun cuando en ocasiones su inicio de acción sea similar, la duración de su efecto y recuperación es mejor.

Nuestros resultados sobre este punto son los siguientes:

La intubación se efectuó posterior a la administración del atracurio cuando la relajación alcanzó una mayor a 40% y un tiempo de 2:30 minutos, viendo que con el mismo tiempo de latencia la relajación alcanzada era mayor con dosis de 0.5 - 0.6 mg/kg que con dosis menores. Encontramos mayor cantidad de intubaciones calificadas como excelentes con estas dosis que con 0.3 ó 0.4 en que tardaron más en alcanzar el porcentaje de bloqueo muscular ideal y el resultado fue menos intubaciones excelentes. (49, 50)

Si comparamos nuestros resultados con lo mencionado por los otros autores observaremos que estos se asemejan en cuanto a las dosis ideales, la diferencia básica está en el tiempo para intubación pues en contraste con los demás no observamos adecuada relajación para intubación en pacientes aun con dosis altas que intentamos intubar en menos de dos minutos.

El monitoreo muscular lo llevamos a cabo de forma inicial a través de estímulos únicos y tetánicos tratando de ver cual de los dos era más sensible o más útil para nuestro estudio, llegamos a la conclusión en contra de Hughes y Payne (33, 37) que el mejor estímulo quizás sea provocado por respuestas únicas ya que es más fácil dar falsas positivas o negativas con estímulos tetánicos, Ali y Savarese mencionan al estímulo Tren de Cuatro como el ideal sin embargo nosotros no hemos podido utilizarlo en nuestro estudio (2).

El objetivo acerca de cual de las técnicas utilizadas (fraccionada o infusión) era la ideal en cuanto al uso de menor dosis, menores efectos secundarios y mayor relajación,

se cumplió, encontrando que ambas técnicas son seguras y sin diferencias básicas entre las dos, estadísticamente se comprobó que la dosis/kilogramo era mayor en el grupo II pero también esto se debió a que el Grupo II reunió mayor tiempo quirúrgico, por tanto a mayor tiempo mayor dosis.

No hemos encontrado algún trabajo similar que compare estos dos tipos de técnicas. Payne Hughes, Rowlands (33, 34, 49) y otros autores. Todos los cuales iniciaron el trabajo del Atracurio utilizaron dosis fraccionadas en cirujías -- hasta de 3:25 horas aplicando 10-15 mgs cada 15 a 20 minutos aproximadamente y se encontró excelentes condiciones de relajación, mencionándose que la ventilación adecuada y la analgesia así como el tipo de cirugía influyen en el grado de relajación alcanzada.

El halotano se cataloga como coadyuvante útil en el manejo transoperatorio (Katz - 41) más este dato no fue valorado en nuestro estudio, otros factores que actúan en la relajación son las enfermedades asociadas o medicamentos (7, 11, 12, 28).

Flynn y Eagar iniciaron el estudio del Atracurio en Infusión (16) para procedimientos de larga duración, encontrándose que la infusión continua del Atracurio con una dosis promedio de  $0.0061 + 0.0003$  mg/kg/min por un tiempo de 2 a 4 horas proveía de buena y controlable relajación muscular con recuperación espontánea, incluso más rápida que con dosis en bolos y sin evidencia de revascularización. Estos mismos hallazgos son compatibles con los encontrados en nuestro estudio en el cual la diferencia en el tiempo de recuperación para el Atracurio en Infusión fue mejor comparado con los bolos.

Hutchinson (40) reportó un caso de Infusión de Atra-

curio durante un período de 72 horas en un niño de 7 años con severas quemaduras tratado en la unidad de cuidados intensivos. Eagar y HUGHES utilizaron diferentes dosis de Infusión en un rango de .01 a .0017 lo que equivale a 100 a 600 mcgs/kg/hora reportando plena recuperación del bloqueo en un período de -- tiempo de 42, 2 + - 3,1 min. similar a la dosis fraccionada - con reducción de este tiempo hasta 16,4 + 2,2 minutos al -- utilizar neostigmina. Se concluye que el Atracurio en Infu-- sión se adecua a las operaciones de larga duración (16). En-- cuanto a los cambios hemodinámicos encontrados durante el uso de cualquiera de las técnicas anteriores, no se han reportado alteraciones cardiovasculares con el Atracurio.

Barner utilizó Atracurio en adultos jóvenes comparan-- dolo con tubocurarina y por medio de línea arterial radial y control de la frecuencia cardíaca observo que no existieron - cambios en el grupo de Atracurio no así en el de tubocurarina en que existieron cambios de importancia. (5) Hilgenberg (30) observo que en dosis fraccionadas utilizadas para cirugía vas-- cular no tuvo cambios significativos en la frecuencia cardí-- ca, presión arterial media y presión de arterial pulmonar así como índice cardíaco o resistencias vasculares periféricas, - concluyendo que en dosis menores a las clínicas no existen -- cambios de importancia hemodinámica y que el uso de Atracurio en pacientes con dosis de 0.6 mg/kg administrado por vía IV - rápida puede causar hipotensión por liberación de histamina - secundaria. Philbin (47) estudio los efectos hemodinámicos - del Atracurio en pacientes con enfermedad coronaria encontran-- dose mínimos efectos hemodinámicos con dosis de 0.3-0.4 mg/kg y en un paciente solo se encontro hipotensión atribuyendose a factores secundarios. Rupp y Sokoll (52) también estudiaron-- los cambios de la hemodinamia durante la anestesia con óxido-- nitroso o con Isoflurano sin encontrar alteraciones.

Nosotros encontramos cambios de importancia hemodinámica atribuidos al fármaco y nuestros resultados coinciden -- con los de Hassan quien encontró disminución de la tensión -- arterial hasta 86.7% y 79.8% del control acompañado de incremento de la frecuencia cardíaca de 105% a 108% del inicial durante la inducción con Atracurio a dosis de 0.5-0.6 mg/kg estos cambios se asociaron con algún grado ligero de liberación de histamina.

Las alteraciones encontradas por nosotros tuvieron una variación entre 5-25% en 17 pacientes, 25-45% 19 pacientes, 45 a 65% en 5 pacientes 65-85% en 4 pacientes y la mayor variaciones sobre sus basales entre 85-105% en 4 pacientes, en total 49% de nuestro universo sufrió algún tipo de alteración en sus cifras iniciales de frecuencia cardíaca. Sin embargo contra todo lo referido por otros autores no existió relación entre éstas y algún dato de liberación de histamina, por lo cual consideramos por el tipo de inicio y su desaparición fugaz así como el no haber datos clínicos agregados, que la causa probable de esta alteración se debió al Atracurio. - Otro punto sobre esto que nos interesa enfatizar es que la alteración en la frecuencia cardíaca nunca se presentó durante el transoperatorio y no guardan relación con dosis posteriores fraccionadas o de infusión.

Así mismo durante el presente estudio se encontraron complicaciones de importancia como son las arritmias, estas afectaron al 22% de los pacientes de ambos grupos. Las arritmias se presentaron en 50% durante la inducción, 18% en la intubación y 32% en el transoperatorio.

Esto nos inclinó a tratar de determinar su causa y nos fue imposible ya que no encontramos datos que coincidieran con su aparición; lo que sí debemos mencionar es que, las

arritmias se presentaron más frecuentemente después de la administración del Atracurio.

La literatura menciona que es alto el porcentaje de arritmias durante el acto anestésico. Burton y Cullen mencionan que entre 60-90% de los actos anestésicos cursan con ellas y que la causa más frecuente de estas se debe a factores izquémicos o reflejos. Sin embargo Cecil Gray (9) comenta que la mayor parte de arritmias son de origen bajo o ventricular ocasionadas por estímulos externos ya que existe relación con impulsos adrenérgicos, por tanto la mayor parte de éstas son extrasístoles ventriculares, bradicardias etc., y sólo en los casos con patología previa o asociada de las fibras conductoras miocárdicas, las arritmias serían de origen auricular.

Esto ha sido de sumo interés para nosotros, al encontrar un porcentaje tan elevado de arritmias durante la anestesia ya que en un estudio anterior efectuado en nuestro servicio, (10) acerca de la incidencia de arritmias cardíacas e inductores, se estudiaron sesenta y cinco pacientes en los que se utilizaron cinco inductores distintos Etomidato, Fentanyl, Ketamina, Propanidida y Tiopental encontrando un porcentaje bajo de arritmias que sólo dos pacientes presentaron y estas tenían morfología ventricular.

Ahora que es lo que hace que la mayoría de las arritmias que presentaron los 22 pacientes (68%) sean de origen auricular y por que éstas se presentaron mayormente en pacientes ASA I sin complicaciones.

Consideramos que en este trabajo no podemos concluir que éstas se deban definitivamente a la acción del Atracurio sin embargo, pensamos que tenga posible acción indirecta so-



bre el seno sinoauricular y las fibras o fascículos internodales superiores.

Esto desencadenaría alteraciones en los potenciales de acción de las fibras internodales que ante algún estímulo, o por sí solas, desencadenen focos múltiples excitatorios -- que originen algún tipo de arritmia auricular o supraventricular. La pregunta esta en el aire consideramos que eso dará cabida a nuevos trabajos de investigación más específicos sobre la función miocárdica.

El Rash demostrado en 21 pacientes a los cuáles se les había administrado el Atracurio, fue moderado en sólo -- tres de ellos es decir; abarcó abdomen y torax fue espontáneo y desapareció espontáneamente en un lapso de 15 minutos como máximo. Ningún caso trascendió mayormente ni se demostró la liberación de histamina con dosis subsecuentes en ninguno de los grupos.

Basta comparo la habilidad del Atracurio y tubocurarina para liberar histamina, encontrando mayor nivel de significancia con la tubocurarina que con el Atracurio. Coleman estudio 64 pacientes de los cuales 16 presentaron reacción -- histaminoide, ninguno tuvo cambios hemodinámicos y dos presentaron broncoespasmo que no fue posible atribuirlo al Atracurio.

Barnes estudio las concentraciones plasmáticas de -- histamina comprobando que el Atracurio tiene un bajo potencial para causar liberación de histamina en el plasma y que -- los signos clínicos no se relacionan con la liberación plasmática de histamina. (6 4).

De cualquier manera afirmamos y corroboramos que el **Atracurio** puede causar liberación de histamina, aunque ésta no reuna características de importancia clínica.

El caso de bloqueo despolarizante es interesante tan sólo por que podemos elaborar hipótesis al respecto. Se nos ha mencionado por Hughes (36) como es posible adquirir las ca racterísticas de un bloqueo despolarizante posterior a la re versión con neostigmina del Atracurio, sin embargo los casos reportados se manejaron con dosis mayores a 2 miligramos -- I.V., en nuestro caso este bloqueo se sucitó con dosis de 1 miligramo I.V. Por lo que consideramos que la paciente reunió suceptibilidad mayor al fármaco, mínimos efectos de la acción relajante, y con la administración de la neostigmina se ocasionó bloqueo sobre la placa neuromuscular ya sensibilizada. Como este caso no es estadísticamente significativo no cambia el panorama de nuestra investigación ya que el resto de los pacientes evolucionó perfectamente.

Con todo lo anteriormente mencionado consideramos -- que las conclusiones de este trabajo deberan inquietar a la utilización de el Atracurio en otros trabajos de investigación.

Su utilidad como relajante nos ha quedado demostrada suficientemente para calificarlo como excelente, su uso en pa cientes de alto riesgo, obstétricas y población pediátrica es posible, ya que no es tóxica ni es acumulativo. Su utilidad en cualquier forma de administración es corroborada por este estudio. Por lo que queda demostrado que la seguridad y eficacia de el Atracurio va a la par de los avances modernos de nuestros tiempos.

## CONCLUSIONES

- 1.- El Atracurio es un excelente relajante muscular capaz -- de darnos condiciones de intubación adecuadas, tomando -- en cuenta las dosis empleadas.
- 2.- Su inicio de acción máxima es menor de 7 minutos y su -- vida media es de 27 minutos.
- 3.- El monitoreo muscular más adecuado en nuestro trabajo -- fue por medio de estímulos únicos.
- 4.- El Atracurio es capaz de dar relajación muscular excelen -- te durante el transoperatorio.
- 5.- La reversión de los pacientes es más rápida en casos tra -- tados con infusión que con dosis fraccionadas lo que per -- mite mejor control de la relajación muscular.
- 6.- Los resultados estadísticos son: la relación en dosis/mi -- nuto es igual en ambos Grupos ( $P = 0.05$ ). La comparación dosis/kilogramo dió  $P = < 0.05$  con diferencia de impor -- tancia entre los dos grupos. Posiblemente relacionada - a la relación dosis/tiempo quirúrgico de  $P = < 0.05$
- 7.- Desde el punto de vista clínico no existe diferencia en -- tre ambas técnicas de administración, exceptuando el - - tiempo de reversión que es menor con dosis de infusión - (GPO II).
- 8.- El Atracurio no modifica los niveles de electrolitos o - gases séricos, por lo que consideramos mínimos sus efec --

tos sistémicos.

- 9.- Podemos Utilizar con seguridad el atracurio en pacientes con daño renal o hepático.
- 10.- Es posible la presencia de alteraciones hemodinámicas durante la inducción, debiendo tomarse en cuenta la posible disminución de la tensión arterial o incremento de la frecuencia cardíaca.
- 11.- Es posible que el Atracurio actue sobre los fascículos de conducción del corazón por lo que es capaz de sensibilizar para la aparición de arritmias.
- 12.- La liberación de histamina es posible, sin embargo esta no reúne características de importancia clínica

"REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS"

- 1.- Almudena Arcelus de Diego y Catalina Rule Rufz de Huidobro  
Monitorización y control de la relajación muscular durante el -  
acto quirúrgico.
- 2.- Ali, J.J. Savarese, S.J. Basta  
Train Of four technique for monitoring neuromuscular function --  
Abstracts of papers- Atracurium Symposium. The Royal College --  
of Surgeons of England, London- Julio 1982.
- 3.- Baird, W.K.Kerr  
Reversal of Atracurium with Edrophonium a pilot study in man --  
Atracurium Symposium. The Royal College Of Surgeons of London -  
Julio 1982.
- 4.- Barnes P.K.Walkins J. De Renzy, Thomas V.J.E  
Plasma Histamine concentrations after administration of Atracu-  
rium Br. J. Anaesth, 1984 56/7, 795p
- 5.- Barnes, V.J.E. Thomas, I Boyd, T. Hollway  
Effects of Atracurium and Tubocurarine on Heart rate and arte-  
rial Pressure- Atracurium Symposium.The Royal College of Sur --  
geons of London Julio 1982.
- 6.- Basta, J.J.Savarese, H.H. Ali, J. Moss, M.Gionfriddo  
Histamine Releasing potencies of Atracurium Dimethyl Tubocura-  
rine and Tubocurarine.-Atracurium Symposium-Y The Royal College  
of Surgeons of London Julio 1982.
- 7.- Bruckner, K.C. Thomas, G.B. Bikhasi, F.F. Foldes  
Neuromuscular Drug Interactions of Clinical Importance  
Anesth Analg, 59;678-682 September 1980.
- 8.- Calvey R.R. Macmillan, D.M. West, N.E. Williams.  
Electromyographic Assessment of Neuromuscular Blockade Induced  
By Atracurium-Atracurium Symposium-The Royal College of Sur --  
geons of London-Julio 1982.
- 9.- Cecil Gray. J.F.Nunn  
Anestesia General Tomo I y II -Salvat Editores 1974 Pag.265 -  
267.
- 10.- Carmona Alvarado Luis Angel  
Arritmias Cardiacas e Inductores anestésicos  
Tesis-Hospital Gral. Lic. Adolfo López Mateos ISSSTE-1982-1984.

- 11.-Cook, B.W. Brandom. D. Rudd  
Clinical Pharmacology of Atracurium in patients  
Atracurium Symposium-The Royal College of Surgeons of London --  
Julio 1982.
- 12.-Coker, G.H. Dewar, R. Hughes, T.M. Hunt, J.P. Payne, J.B. Stenlake  
A Preliminary Assessment of Atracurium, a New Competitive  
Neuromuscular Blocking Agent-Acta Anaesth, Scand 1981 25/1 67-69
- 13.-Crul J.F.  
Relaxants Drugs; From Native Drugs to the Selective Agents of --  
Today-Acta Anaesth Scand 1982, 26 409-415.
- 14.-Dayan, M. Follenfant, D.A. James, M. Skarpa, P.M. Thomson, J.N. --  
Lucke Toxicity Testing of Atracurium.  
Atracurium Symposium-The Royal College of Surgeons of London --  
Julio 1982.
- 15.-Durant, P.D. Nguyen, C. Lee. L. Kats  
Neuromuscular Transmission II-The Cumulative effects Atracurium-  
Anaesthesiology 1981 55/3A A209.
- 16.-Eagar, P.J. Flynn, R. Hughes  
Infusion of Atracurium for long Surgical Procedures  
Br.J. Anaesth 1984, 56, 447.
- 17.-Flynn P.J. Hughes R.  
Infusion of Atracurium for long Procedures including cardio -  
pulmonary Bypass With Induced Hypothermia  
Atracurium Symposium-The Royal College of Surgeons of London --  
Julio 1982.
- 18.-Flynn, M. Frank R. Hughes  
Use of Atracurium in Caesarean Section  
Br J. Anaesth 1984 56/6 599-605
- 19.-Frank P.J. Flynn R. Hughes  
Atracurium in Obstetric Anaesthesia  
Atracurium Symposium-The Royal College of Surgeons of London  
Julio 1982.
- 20.-Foldes et al.  
Muscular Relaxation with Atracurium Vecuronium and Duador  
Under Balanced Anaesthesia  
Atracurium Symposium-The Royal College of Surgeons of London -  
Julio 1982.

- 21.- Foldes, A Deery and G. Benad  
The Protein Binding of Atracurium and other Short-Acting Neuromuscular Blocking Agents and their interaction with --- human Cholinesterases-Atracurium Symposium- Julio 1982.
- 22.- Gergis M.D. Sokoll M. Mehta O. Kemmotsu  
Intubation Conditions after Atracurium and Suxamethonium Atracurium Symposium- The Royal College of Surgeons of London-- Julio 1982.
- 23.- Goat R. Scott  
Comparison of Onset of Blockade of Atracurium and Suxamethonium Atracurium Symposium- The Royal College of Surgeons of London - Julio 1982.
- 24.- Goudsouzian L.M. Liu. M. Gionfrido B.A. Otcasek  
The Dose Response Effect of Atracurium Anesth Analg 1984 63 175-284.
- 25.- Gramstad P. Lilleaasen and B. Minnaas  
A Comparative Study of Atracurium Vecuronium and Pancuronium Atracurium Symposium-The Royal College of Surgeons of London - Julio 1982.
- 26.- Gramstad P. Lilleaasen  
Dose-Response Relation for Atracurium, Org NC45 and Pancuronium Br J. Anaesth 1982 54/6 647-651
- 27.- Gramstad P. Lilleaasen B. Minnaas  
Onset Time and Duration of Action for Atracurium Org NC45 and - Pancuronium-Br J. Anaesth 1982 54/8 827-830.
- 28.- Hassan H. Ali. John Savarese, Salvatore J. Basta  
Farmacología Clínica del Atracurio; Un nuevo relajante muscular- no despolarizante de acción intermedia. Burroughs Wellcome de México S.A.
- 29.- Hilgenberg J.C.  
Comparison of the Pharmacology of Vecuronium and Atracurium - with that of other Currently Available Muscle Relaxants Anesth Analg 1983 62/5 524-531.
- 30.- Hilgenberg RL McCammon, Wa Harris  
Hemodynamic effects of Slow Bolus Administration of Atracurium - in Vascular Surgical Patients Anesth Analg 1984-63 175; 284.

- 31.- Hilgenberg R.K. Stoeling  
Haemodynamic Effects of Atracurium during Enflurane-Nitrous ---  
oxide Anaesthesia  
Atracurium Symposium-The Royal College of Surgeons of London --  
Julio 1982.
- 32.- Hollander B.Dewachter A.Deville  
Haemodinamic Changes Associated with Atropine/Neostigmine --  
Administration- Acta Anaesth Scand 1981 25 187-192
- 33.- Hughes and J.P.Payne  
Evaluation of Atracurium Using the tetanic and single twitch --  
responses-Atracurium Symposium- Julio 1982.
- 34.- Hughes and J.P. Payne  
The Pharmacology of Atracurium  
Atracurium Symposium-The Royal College of Surgeons of London -  
Julio 1982.
- 35.- Hughes S.Azawt T.M.Hunt J.P. Payne  
Further Studies with Atracurium  
Br. J. Anaesth 1980 52/9 956-957
- 36.- Hughes and J. Chapple  
The Pharmacology of Atracurium a new competitive neuromuscular -  
Blocking Agent  
Br. J. Anaesth 1981 53, 31
- 37.- Hughes and J.P.Payne  
Assesment of Atracurium Blockade in man by single twitch and -  
tetanic stimulation-Br J. Anaesth 1981 53/10 1101
- 38.- Hunter P.  
Local reaction Following Atracurium  
Anaesthesia 1983 38/10 1009 1010
- 39.- Hunter R.S. Jones J.E. Utting  
Use of the nuscle relaxant atracurium in anephric patients  
Journal of the Royal Society of Medicine Vol75 May 1982.
- 40.- Hutchinson J.D.Pinock  
A iuse of Atracurium infusion  
Anaesthesia 1984 39/i 72
- 41.- Katz J.A. Stirt A Murray D Schehl  
Modification of Atracurium Blockade by Halothane and by prior  
Suxamethonium-Atracurium Symposium-Julio 1982.



- 42.- Madden R. Hughes J.P. Payne  
Assessment of Recovery of tetanic fade  
Atracurium Symposium- The Royal College of Surgeons of London -  
Julio 1982.
- 43.- Neil J. Chapple W Thompson  
Metabolism and Kinetics Studies with atracurium  
Atracurium Symposium-The Royal College of surgeons of London  
Julio 1982.
- 44.- Nightingale G.H. Bush  
Atracurium in paediatric anaesthesia  
Atracurium Symposium- Julio 1982.
- 45.- Orkin. Lee H. Cooperman  
Complications in Anesthesiology  
Lippin ott Company 1983 Vol. 1 pag. 220
- 46.- Payne R. Hughes  
Evaluation of Atracurium in Anaesthetized man  
Br. J. Anaesth 1981 53/1 45-54
- 47.- Payne R. Hughes  
Haemodynamics effects of atracurium in patients with  
coronary artery disease-Atracurium Symposium-Julio 1982
- 48.- Philip W. Hunt Brian R. Cotton Graham Smith  
Comparison of the effects of pancuronium and Atracurium on the -  
lower Esophageal Sphincter-Abesth Analg 1984 63:65-8
- 49.- Rowlands D.E.  
Atracurium in the Severely ill  
Br. J. Anaesth 1983 55
- 50.- Rowlands D.E.  
Tracrium en la anestesia clínica  
Burroughs Wellcome de México S.A.
- 51.- Rupp M.R. Fahey R.D. Miller  
Neuromuscular Blocking effects of Atracurium  
Atracurium Symposium- Julio 1982.
- 52.- Rupp M.R. Fahey R.D Miller  
Neuromuscular and Cardiovascular Effects of Atracurium  
Br. J. Anaesth 1983 55

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 53.- Savarese H. Ali S.J. Basta  
Comparative Neuromuscular Pharmacology of Atracurium, pancurohium  
Tubocurarine in patients under Nitrous Oxide anaesthesia  
Atracurium Symposium-Julio 1982
- 54.- Savarese H.H. Ali J. Basta  
Evaluation of the cumulative properties of atracurium vecuronium  
and B<sub>1</sub> A444U Indicated by train of four responses  
Atracurium Symposium- Julio 1982.
- 55.- Salmenpera E. Nilsson  
Comparison of Physostigmine and Neostigmine for antagonism of -  
Neuromuscular Block-Acta Anaesth Scand 1981 25 387-390
- 56.- Scott V.A. Goat  
Atracurium Its Speed of Onset a Comparison with Suxamethonium -  
Br J. Anaesth 1982 54/9 909-911
- 57.- Stenlake and Cols.  
Atracurium a Contribution to Anaesthetic practice  
The Pharmaceutical Journal July 31 1982.
- 58.- Stenlake R.D. Waigh  
Atracurium Conception and Inception  
Atracurium Symposium-The Royal College of surgeons of London -  
Julio 1982
- 59.- Stenlake D. Waigh H. Dewar  
Biodegradable neuromuscular blocking agent  
Eur J. Med Chems 1981 16/6 515-524
- 60.- Strichartz  
Use dependent Conduction Block produced by Volatile general --  
Anesthetic agents-Acta Anaesth Scand 1980 24 402
- 61.- Tammisto M. Salmenpera  
Neuromuscular Blocking proprieties of Dioxonium  
Acta Anaesth Scand 1980 24-439-443
- 62.- Thompson R.A. Merrett  
In Vitro Degradation of Atracurium  
Atracurium Symposium-Julio 1982
- 63.- Twing S. Ward I.M. Corall  
Intubating Conditions with Atracurium and pancuronium  
Atracurium Symposium-Julio 1982.

- 64.- Utting J.M. Hunter  
Atracurium in Renal Failure  
Atracurium Symposium- Julio 1982.
- 65.- Ward E.A. Neill  
Pharmacokinetics of Atracurium in Acute hepatic failure with --  
acute renal failure  
Br J. Anaesth 1983 55 1169
- 66.- Ward Wright M. Nell  
The Pharmacokinetics profile of atracurium in normal patients  
Atracurium Symposium-The Royal College of surgeons of London  
Julio 1982.
- 67.- Williams B.C. Weatherley  
Theoretical aspects of the kinetics and dynamics of intravenously  
administered atracurium  
Atracurium Symposium-Julio 1982.
- 68.- Yang C. Lee B. Tran  
Optimum dose of edrophonium for reversal of atracurium neuromuscular  
block-Anesth Analg-1984 63 175-284