



11202
20/34

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Postgrado
HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ" S. S. A.

ATRACURIUM EN INFUSION CONTINUA

T E S I S
Que para obtener el título de:
A n e s t e s i ó l o g o
p r e s e n t a :
Francisco Antonio Moscote Moscote

Asesor de Tesis
Dr. Marco Antonio Arellano Ortiz

REGISTRO DE TESIS CON
FALTA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

	Pagina
Introducción.....	6
Historia.....	7
Química.....	9
Fisiología de la Unión Neuromuscular.....	10
Figura No. 1 "A".....	11
Figura No. 1 "B".....	12
Figura No. 2.....	14
Farmacología.....	15
A. Sitio de Acción.	
Figura No. 3.....	16
Farmacocinética.....	17
Metabolismo.....	18
Figura No. 4.....	21
Farmacodinámia.....	22
Acción sobre Aparatos y Sistemas.	
Sistema Nervioso Central.	
Sistema Cardiovascular.....	23
Aparato Respiratorio.....	
Aparato Digestivo.....	24
Liberación de Histamina.	
Acción de los Anestésicos sobre los Relajantes Musculares....	25
Monitorización de la Función Neuromuscular.....	28
Material y Método.....	33
Resultados.....	35
Cuadro No. 1.....	37
Cuadro No. 2.....	38
Cuadro No. 3.....	39
Cuadro No. 4.....	40
Discusión.....	41
Conclusiones.....	44
Bibliografía.....	45

INTRODUCCION.

Los relajantes musculares han jugado un papel determinado en el progreso de la anestesiología.

El conocimiento cada vez mayor de la farmacología, la farmacocinética y farmacodinamia y el metabolismo de estos fármacos han permitido lograr un mayor control sobre su acción en los pacientes a los cuales se les administra.

En la actualidad, son muy amplias y variadas las maneras de administrarse, lo que depende primordialmente de la experiencia de los médicos anestesiólogos quienes son los que los usan: sin embargo es importante tratar de disminuir las dosis requeridas, para tener un mejor control de sus efectos.

Así, el motivo por el cual se realizó el siguiente estudio, es el de determinar las dosis optimas a utilizar con el único fin de alcanzar un grado máximo de relajación con un mínimo de medicamento, lo que repercute directamente en el bienestar del paciente.

HISTORIA.

Es de importancia destacar que la introducción de los relajantes musculares en la práctica clínica es relativamente reciente, pese a ser conocidos en el mundo civilizado desde el siglo XVI.(1)

En 1516, Monardes, médico español fué el primero en investigar una sustancia que al ser aplicada en animales o en humanos, producía parálisis de la superficie corporal. Esta sustancia era extraída de plantas vegetales por los indigenas que habitaban la cuenca de los ríos Amazonas y Orinoco, en Sur America y recibía el nombre de "VENENO". Posteriormente publicó su trabajo pero careció de enfoque científico. En el mismo año, Sir Walter Ral-
leigh, publicó su trabajo de investigación sobre la misma sustancia y le dió el nombre de curare, posteriormente Von Humbolt, en 1755, dió a conocer sus investigaciones através de un artículo titulado "Las Fuentes Botánicas del Curare", el cual tuvo gran aceptación e impulsó a mayores investigaciones científicas. Benja-
min Brodie, en el año de 1812, fué el primero en darse cuenta que los animales sometidos a ventilación mecánica, bajo efectos del curare, no morían y que después de cierto tiempo terminaba su acción, pudiéndosele retirar del ventilador. Posteriormente, Claudio Bernard, publicó sus estudios en 1857, estableciendo que la droga actuaba independiente del sistema nervioso central y aseguraba que no afectaba al músculo en forma directa, ni inter-

fería con la sensibilidad ya que bloqueaba la conducción del estímulo nervioso al músculo estriado. Las investigaciones sobre relajantes musculares continuaron y en 1906, es descubierta la succinicolina por Hunty y Tauzau, pero no es aceptada para el uso en la táctica clínica. pasado algún tiempo, Dale, en 1934 le dió interpretación bioquímica a los hallazgos de Claudio Bernard, la descubrir la naturaleza de la acetilcolina, como intermediario químico en la sinápsis y su actividad nicotínica y muscarínica. Ya en 1932, West, había utilizado fracciones altamente purificadas de curare como tratamiento en pacientes con tétanos y enfermedades musculares espásticas, obteniendo buena relajación. Bennett, en 1940 utilizó en curare como auxiliar en el tratamiento del electroshock, en pacientes psiquiátricos. (1.2.3.)

La primera prueba del empleo del relajante muscular en la práctica anestésica la realizarón Griffigt y Johnson, en 1941, en el Hospital homeopático de Montreal, pero fué sino hasta 1949, en que se descubrieron las propiedades químicas de la succinilcolina, en forma sucesiva por investigadores de Italia, Gran Bretaña y Estados Unidos. En el mismo año Bovet, descubrió las propiedades farmacológicas de la gallamina, introduciendola en la práctica clínica. Hoppe en 1950 descubrió el benzoquinonio con ciertas propiedades despolarizantes competitivas y gran actividad antico-

linesterásica. El bromuro de pancuronio fué sintetizado por Savage en 1964, pero fué introducido en la práctica clínica hasta -- 1968. Posteriormente J.J. Savarase, en 1973 sintetizó el bezilato de atracurium, el cual se empezó a usar en la clínica, en diciembre de 1982, siendo de gran aceptación en Inglaterra y Estados Unidos por los anesthesiólogos, ya que posee algunas propiedades farmacológicas que hasta ese momento, ningún relajante no despolarizante tenía, como son su acción intermedia, nulo efecto autonómico, cardiovascular y ninguno sobre el sistema nervioso central. además, la propiedad de poderse metabolizar y eliminar independientemente de las vías renal y hepáticas, por hidrólisis en las esterases plasmáticas no específicas y por la eliminación de Hofmann. Este último mecanismo es conocido gracias al profesor J.B. Steblake, de la Universidad de Glasgow, quien tuvo la idea de incorporar esta característica a la estructura química de la atracurium. (2.3.4.).

QUIMICA.

El atracurium es un relajante neuromuscular derivado del amonio cuaternario. Posee en su estructura dos átomos de nitrógeno cuaternario con cargas positivas en estos lugares de la molécula, lo cual lo asemejan al transmisor de acetilcolina, y constituyen la principal causa de atracción de sus moléculas por el receptor

colinérgico. Estos receptores se localizan no sólo en la unión neuromuscular sino también en otros lugares de acción fisiológica de la acetilcolina. Las cargas positivas que tienen en su estructura están separadas por cadenas puentes a una distancia de 18 Å, lo que está muy relacionado con su potencia. (Fig. No. 1).

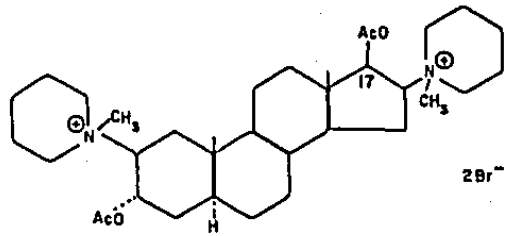
Es una sustancia hidrosoluble debido a las cargas positivas que tiene, las que le confieren propiedades fisicoquímicas de cationes en medio acuoso, como el plasma y la orina. Otra característica química que potencia su hidrosolubilidad, sus propiedades hidrofílicas o ambas, es la presencia de diversos grupos que contienen oxígeno en las uniones ésteres. Su hidrosolubilidad también dificulta su paso a través de las barreras membranosas lipídicas, como la hematoencefálica y la placentaria. (3.4.).

FISIOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.

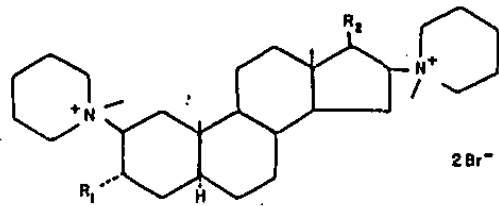
Las moléculas simples como la colina y el acetato se obtienen de las proximidades de una terminación nerviosa; la primera por un sistema especial que la transporta desde el líquido extracelular al citoplasma y el segundo, en forma de acetilcoenzima de la mitocondria. Los dos sustratos reaccionan con la enzima colina-acetiltransferasa para formar acetilcolina. La acetilcolina sintetizada se almacena en el citoplasma hasta que es transportada

FIGURA I

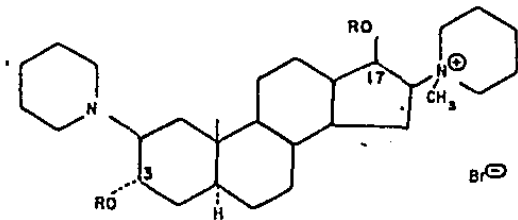
"A"



ESTRUCTURA DE LA ACETILCOLINA



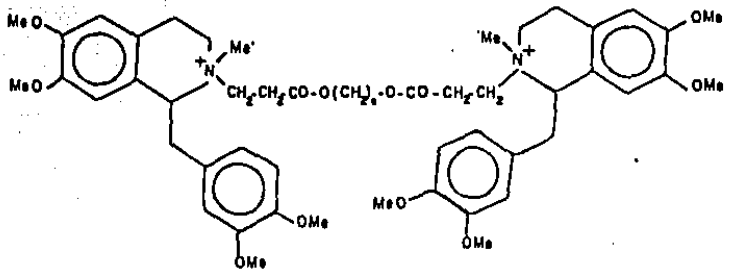
ESTRUCTURA DEL PANCURONIUM



ESTRUCTURA DEL VECURONIUM

FIGURA I

"B"



ESTRUCTURA DEL ATRACURIUM

dentro de las vesículas que se mueven hasta la posición de liberación. (Fig. No.2).

La llegada del potencial de acción, despolariza la terminación nerviosa y permite la entrada de calcio. Esto provoca que las vesículas se muevan y se fundan en la membrana celular expulsando acetilcolina en los pliegues postsinápticos. La acetilcolina liberada activa los receptores de la placa motora y es hidrolizada por la acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica. Una parte de la colina es recaptada por la terminación nerviosa y el resto se difunde. (4,5.).

El calcio de la terminación nerviosa es capturado en el retículo endoplásmico y secuestrado, hasta que es movilizado del nervio por el antitransportador sodio/calcio o por la ATPasa.

La estimulación de un nervio por un potencial de acción provoca la migración de la acetilcolina del lugar donde fué sintetizada y se almacena en forma de vesícula, hacia la hendidura sináptica que separa la terminación nerviosa del músculo estriado la cual tiene un diámetro de 20nm, encontrándose allí, los receptores nicotínicos, que tienen afinidad por la acetilcolina.

Los relajantes musculares actúan en un conjunto de sitios dentro y fuera de la unión neuromuscular. Se cree que el receptor nicotínico que se encuentra sobre la placa terminal motora es una

FIGURA 2

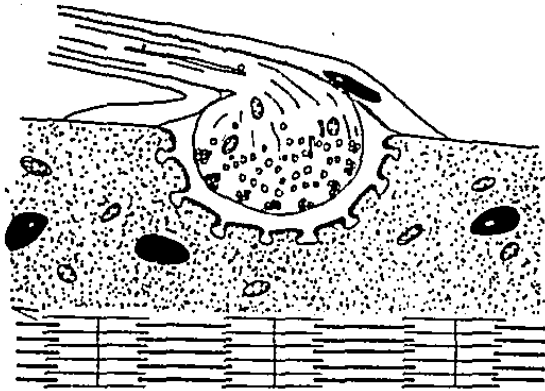


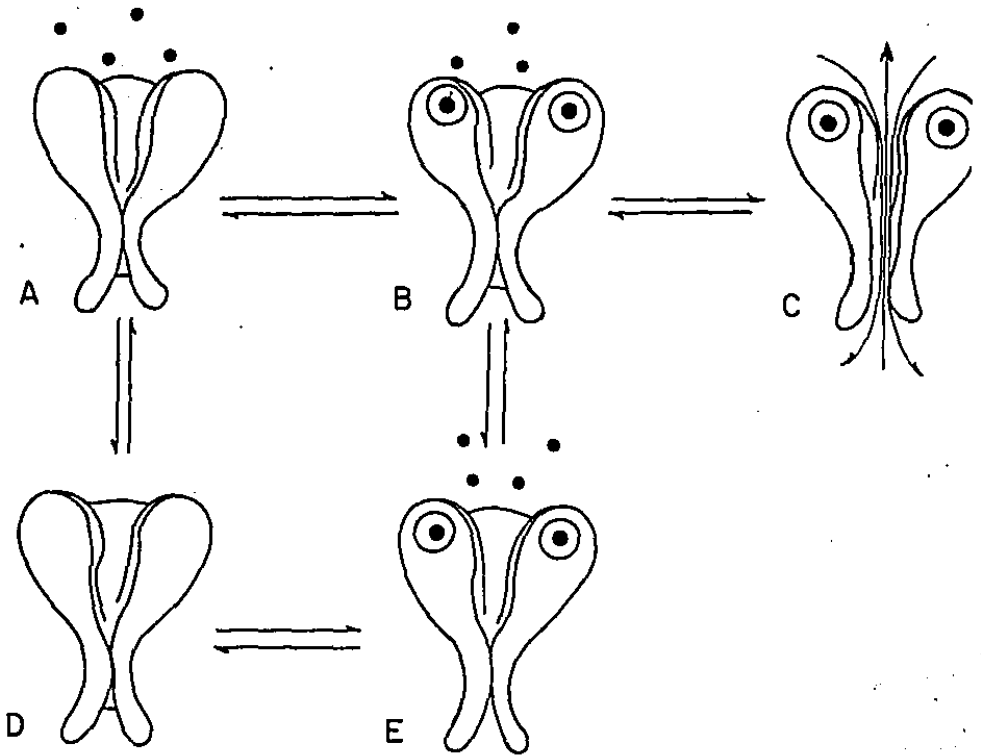
DIAGRAMA REPRESENTATIVO DE LA
FUNCION NEUROMUSCULAR

proteína grande integrada por 5 subunidades colocadas en un anillo o roseta, que constituye un ionóforo en forma de tubo que penetra en la membrana y permite el paso de los iones. En ese sitio existe la unión de acetilcolina sobre cada subunidad de 40.000 daltons de la proteína receptor-ionóforo y cuando una molécula de acetilcolina une a ambos, el tubo se abre. Este mecanismo permite que los iones de sodio y calcio fluyan dentro de la célula, mientras que el potasio sale de la misma. Así los flujos iónicos crean el potencial de placa terminal que causa la contracción muscular (3.4.).

FARMACOLOGIA: El besilato de atracurium es un relajante muscular no despolarizante, sintético, de acción intermedia, el cual tiene un tiempo de latencia de 90 a 120 segundos y un tiempo de acción promedio de 25 minutos, con una recuperación espontánea total de 35 a 40 minutos, con la posibilidad de revertir sus efectos, en caso que así se requiera, con fármacos como la neostigmina.(4).

A. Sitio de Acción. La acción clásica de los relajantes musculares no despolarizantes ocurre en los sitios de unión de la Acetilcolina donde compite con el atracurium. Cuando el besilato de atracurium ocupa el sitio, evita que el acetilcolina se una al receptor y se abra el canal, lo que reduce el flujo iónico y el potencial de acción de la placa neuromuscular. (Fig. 3).

FIGURA 3



Recientemente se ha conocido que el atracurium tiene otra acción sobre el receptor ionófono; entra y bloquea el canal abierto. Cuando el canal está bloqueado con una molécula de atracurium, otros iones no pueden fluir a través de él, para que la membrana se despolarice. El resultado del bloqueo del canal, es un bloqueo no despolarizante de la transmisión neuromuscular, el cual a diferencia de la acción clásica sobre los sitios del receptor, no es competitivo. En vista de que sólo los canales abiertos son ocupados, el efecto tiene un retraso al inicio y el bloqueo es mayor en los músculos estimulados. (4.7).

Los relajantes no despolarizantes actúan en la pre-unión y en la post-unión; en la primera el efecto predominante es sobre los canales y en la segunda, las dosis de las drogas tienen un efecto predominante sobre los receptores de la Acetil-colina y las dosis altas, sobre los canales. (8).

B. Farmacocinética. El besilato de atracurium es un relajante muscular no despolarizante, muy hidrosoluble, que debe administrarse por vía subcutánea o intramuscular. Administrado por vía oral tiene efectos mínimos o nulos, debido a que no se absorbe en el tracto intestinal.

El atracurium al ser aplicado tiene una fase de desaparición rápida

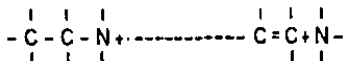
que dura aproximadamente 2 minutos y una fase de desaparición lenta que es, en promedio, de 30 minutos. La primera se debe a la distribución en los tejidos y la segunda a la excreción.

Su vida media de distribución es de aproximadamente 5 minutos, teniendo una vida media de eliminación de 20.6 ± 1.2 minutos y su aclaramiento en el compartimiento central es de 60 ± 6 mililitros por kilogramo de peso, además su volumen de distribución es de 180 ± 12 mililitros por kilogramo de peso y un volumen de aclaramiento total de 6.1 ± 0.3 ml/kg minuto. Tiene un ED 95 de 0.15 a 0.3 mg/kg con ED50 de 0.8 a 0.12 mg/kg, su PH es de 3.25 y su fijación a proteínas de 82% aproximadamente siendo en mayor proporción a la albúmina. (9.10.11.).

C. Metabolismo. Los relajantes musculares no despolarizantes por lo general no son metabolizados activamente en el hígado por dos razones:

- a).- La hidrosolubilidad de los relajantes inhibe su captación por los hepatocitos.
- b).- El sistema enzimático oxidativo-citocromo P-450 de los microsomas hepáticos, requieren de sustratos lipofílicos, lo cual, en general excluye a los relajantes musculares hidrofílicos.

Se ha demostrado que el atracurium es metabolizado por dos vías:
La eliminación de Hoffman, el cual es un proceso puramente químico por el que se pierden las cargas positivas por fragmentación molecular hacia laudanosina (amina terciaria) y un acrilato mono-cuaternario. Esto ocurre a través del desdoblamiento de un carbon en uniones de nitrógeno; existe una pérdida concomitante de un átomo de hidrógeno como un patrón del carbón próximo al átomo carbonilo del carbón hasta el desdoblamiento de la unión C-N para una doble ligadura oleofílico como se muestra en seguida:



En condiciones químicas adecuadas, estos productos metabólicos pueden sintetizarse para utilizar el producto original. No tienen efectos neuromusculares ni cardiovasculares de importancia clínica el proceso de eliminación de Hoffman no es biológico, por lo que no requiere ninguna función renal, hepática ni enzimática. Este proceso se produce a un pH y temperatura fisiológicos, acelerándose cuando éstos aumentan así como, con la alcalosis y retardándose cuando disminuyen. Por otra parte el atracurium es estable a pH de 7.4 y a 4° C, volviéndose inestable cuando se inyecta en el torrente sanguíneo. El atracurium se metaboliza por esta vía en un 40%, dando como metabolito final la laudanosina.

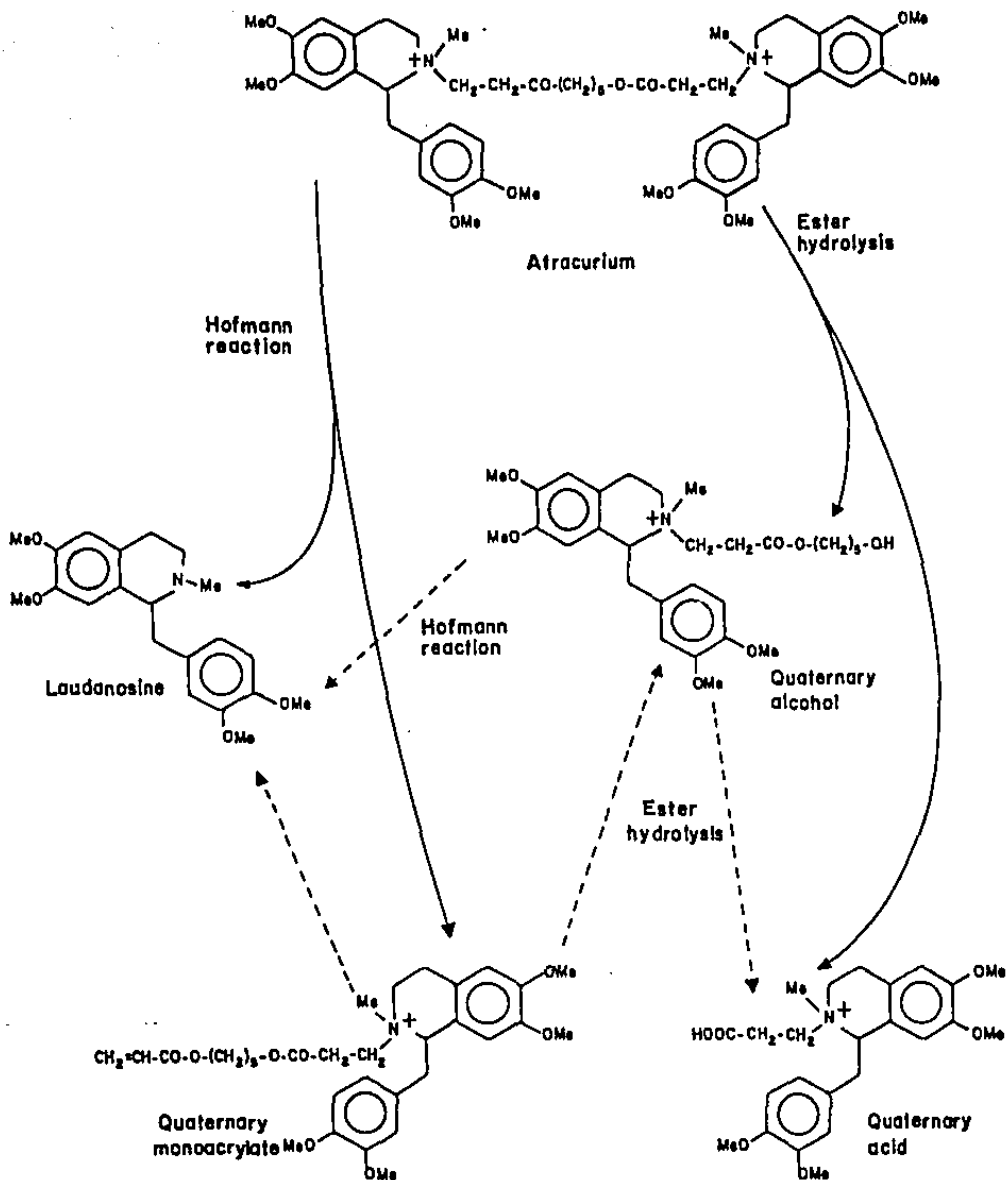
La segunda vía de eliminación del atracurium es por hidrólisis en el plasma por las colinesterasas plasmáticas no específicas, la cual alcanza el 60% y da como metabolito final un ácido cuaternario (ver Fig. No. 4).

La laudanosina se encuentra a nivel plasmático desde los 2 minutos posteriores a la aplicación de un bolo de atracurium y alcanza una concentración "pico" de 0.19 ± 0.04 nanogramos/mililitros luego de la aplicación de una dosis de 400 a 600 microgramos por kilogramos de peso del fármaco. Tiene una vida media terminal de 197 ± 30 minutos con una velocidad de aclaramiento de 10 ± 1 ml/kg/ minutos y su metabolismo es hepático.

El ácido cuaternario lo encontramos a niveles plasmáticos desde los 3 minutos con un pico máximo de 0.49 ± 0.07 nanogramos/ml teniendo una vida media de 26 ± 4 minutos con una velocidad de aclaramiento de 14 ± 3 mililitros por kilogramo por minuto, y se elimina en su estado original por vía renal.

Datos recientes no publicados indican que importantes cantidades de atracurium pueden eliminarse por otras vías distintas a éstas.
(4.14.16.17.)

FIGURA 4



VIAS DE DEGRADACION DEL ATRACURIUM

D. Farmacodinamia: Se menciona que en los recién nacidos normales y prematuros, la unión neuromuscular no se encuentra completamente desarrollada, por lo que los relajantes musculares no despolarizantes no deben administrarse hasta que el paciente sea mayor de 2 meses de edad, tiempo en el cual se considera que ha madurado la placa neuromuscular; a partir de la edad pre-escolar en adelante no obstante que los niños tienen un volumen de distribución mayor que el adulto, las dosis no difieren tanto para la aplicación "bolo" como en infusión continua. En pacientes geriátricos el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico no difiere comparado con la del adulto joven. Además se ha demostrado que la hipotermia alarga en forma pronunciada el bloqueo neuromuscular siendo disminuida por la hipertermia, así como también es afectado la eliminación de Hoffman por la alcalosis y la acidosis. (19).

En los pacientes con disfunción renal o hepática, el metabolismo y la eliminación del atracurium no se afecta de manera importante. (18).

E. Acción sobre Aparatos y Sistemas:

a).- Sistema Nervioso Central: El atracurium como farmaco en sí, no cruza la barrera hematoencefálica, pero la laudanosina

(su metabolito principal) la cruza libremente produciendo estimulación de las células cerebrales; para que ésto tenga implicaciones clínicas se necesitan concentraciones muy altas del metabolito a nivel plásmatico de 17.4 microgramos por mililitros, lo cual requiere de la administración de 15.6 mg/kg de peso de atracurium en bolo. Se ha demostrado que la estimulación del sistema nervioso central aumenta los requerimientos anestésicos en un 30%, y el patron del encefalograma se modifica dando un trazo semejante al paciente no anestesiado. (4.25.26.27.).

b).- Sistema Cardiovascular: El atracurium no tiene ningún efecto sobre el músculo cardíaco. Cuando se administran dosis 3 veces superiores a su ED95, se produce liberación de histamina la cual se manifiesta por vasodilatación periférica e hipotensión, que puede ir desde 13.3 a 21.5% y aumento de la frecuencia cardíaca, desde 5.5. a 8.3 %; estos cambios son transitorios y se presentan entre 60 y 90 segundos después de la administración de un bolo, desapareciendo antes de los 5 minutos. (21.28.).

C. Aparato Respiratorio: Los cambios en la respiración guardan relación directa con el grado de inhibición de la acción de los músculos de la respiración y de una interrelación entre una relajación importante de los músculos abdominales con la relajación del diafragma.

No tiene acción directa sobre la musculatura bronquial a dosis terapéuticas, pero con dosis superiores a 0.5 mg/kg produce liberación de histamina existiendo la posibilidad de espasmo en pacientes con antecedentes de asma; tampoco estimula la secreción de moco. (4.5.6.).

D.- Aparato Digestivo.- Se ha demostrado que la administración de atracurium a dosis terapéuticas relaja la musculatura lisa del aparato intestinal e inhibe el tono y la motilidad en forma semejante a la atropina. (2).

E.- Liberación de Histamina: Un incremento de los niveles de histamina en el plasma de 200 a 300 % de los valores basales causa una breve disminución de la presión arterial, aumento de la frecuencia cardíaca y un eritema a nivel de cara, cuello y tórax.

Esto se puede presentar cuando se aplican dosis mayores de 0.5 mg/kg lo cual es representativo de 2 a 3 veces su ED95; así pues el margen de seguridad para que se produzca tal efecto colateral es aproximadamente 3 veces mayor a la dosis necesaria para lograr una relajación adecuada, aunque está primordialmente relacionado a la velocidad con que se aplique el medicamento, la cual no debe ser mayor de 30 segundos, pudiéndose hacer profilaxis con la administración previa de un antihistamínico (son necesarios

los dos tipos de bloqueadores H1 y H2). (4.28.29.30.).

Acción de los Anestésicos sobre los Relajantes Musculares.

Los anestésicos inhalatorios aumentan el bloqueo neuromuscular de los relajantes musculares no despolarizantes en la siguiente proporción: Isoflurano 30%, Enflurano 20% y el Halothano se dice que va de 0 a 10%; en cambio con el óxido nitroso, los barbitúricos y los apiáceos no existe aumento alguno.

Se ha propuesto que algunos mecanismos por los cuales los anestésicos inhalatorios pueden producir y aumentar relajación muscular, son los debidos a la capacidad de los anestésicos inhalatorios para:

- 1) Aumentar el flujo sanguíneo muscular, de modo que llegue mayor cantidad de relajante a la unión neuromuscular, un factor que probablemente sólo sucede con el enflurano.
- 2) Inducir relajación en lugares más proximales a la unión neuromuscular.
- 3) No disminuir la liberación de Acetil-colina en la terminación nerviosa motora.
- 4) Tener un efecto no demostrado sobre el receptor colinérgico.
- 5) Disminuir la sensibilidad de la membrana post-sináptica a la despolarización.
- 6) Actuar posiblemente sobre una zona distal al receptor colinérgico y a la membrana post-sináptica como a la muscular. (4).

Conceptualmente la mayoría de los anestésicos inhalatorios como el halothano, no disminuyen la respuesta contráctil, sino que reducen el margen de seguridad de la transmisión neuromuscular. Waud indicó que el halothano actúa en un lugar fuera del receptor colinérgico quizá por conductibilidad o liberación del calcio en la despolarización, lo cual podría interferir en la contracción muscular. (31).

Una revisión excelente de Ngai hace incapié en que los anestésicos inhalatorios pueden a través de su acción sobre el SNC, producir relajación con bloqueo neuromuscular mínimo. Así pues, pueden existir condiciones quirúrgicas adecuadas sin un bloqueo neuromuscular completo, cuando se administran vapores anestésicos potentes. Algunos anestésicos potentes como el isoflourano aumentan el flujo sanguíneo muscular; al desviar una porción importante del gasto cardíaco al músculo, una mayor proporción de relajante alcanzará al mismo.

Este mecanismo se ha propuesto como un factor para explicar por qué el efecto de potencialización del isofluorano es mayor al del halothano. Evidentemente el mecanismo más importante es que los anestésicos inhiben la despolarización de la placa motora; dicho efecto esta directamente relacionado con la concentración del anestésico.

De acuerdo con las teorías actuales, que incluyen la expansión de la membrana en la acción de los anestésicos y el aumento de la fluidificación de las membranas lipídicas; las moléculas de los anestésicos pueden disolverse en los lípidos de la placa motora en la vecindad de las cadenas iónicas e interrumpir las funciones del canal, reduciendo así a este nivel la conductancia al calcio, sodio y potasio. Probablemente también se efectúan a otros canales iónicos de la membrana muscular y del nervio terminal.

No se han analizado estas posibilidades, pero debemos señalar que, probablemente contribuyan al aspecto potenciario.

El efecto de la reducción del canal (inhibición de la despolarización de la placa motora) es agregado con la acción de los relajantes no despolarizantes. Los anestésicos quizá no compitan directamente con los lugares de reconocimiento de la Acetil-colina (receptores) que controlan la función de los canales de la placa motora, pero pueden causar una reducción inespecífica de la función del canal por medio de la perturbación de los lípidos (expansión, interrupción del "gel" o incremento de la fluidificación) en la vecindad de los canales.

A pesar de las modificaciones de los flujos sanguíneos regional,

renal y hepático que producen los anestésicos inhalatorios, estos cambios tienen nulo o escaso efecto en la farmacocinética de los relajantes musculares en el hombre.

La capacidad de los anestésicos inhalatorios de aumentar un bloqueo neuromuscular no despolarizante es de tipo farmacodinámico; es decir, los anestésicos inhalatorios disminuyen la concentración sanguínea de los relajantes musculares necesaria para producir parálisis. Algunos autores han sugerido que la rapidez del halothano consigue sus efectos máximos sobre la placa neuromuscular debido a que actúa en el tejido nervioso en donde el flujo sanguíneo es más alto.

Así mismo se especula con el enflurano que además de actuar sobre la unión neuromuscular, también lo hace sobre el músculo esquelético donde el flujo sanguíneo es menor; por lo tanto, será necesario mayor tiempo para que la acción potenciadora del bloqueo neuro muscular del enflurano sea máxima. (4.31.32).

Monitorización de la Función Neuromuscular: El mejor método de monitorización de la función neuromuscular, es la estimulación de un nervio motor periférico, accesible y la valoración de la respuesta del músculo esquelético inervado por él.

Este método es importante durante y después de la anestesia, ya que proporciona información clínica valiosa, la cual, permite la utilización de los relajantes musculares de una manera más predecible. (4.5).

Estimulación de Tren de Cuatro.- La estimulación cuantitativa del grado de relajación neuromuscular es deseable y cuantitativamente ventajosa. Esta se puede conseguir mediante una sucesión corta de estímulos supramáximo a una frecuencia relativamente baja de 2 Hz cada 2 seg. (4 estímulos en 2 seg.), de ahí el nombre de tren o sucesión de cuatro, con una duración individual de cada estímulo de 0.2 mseg. cada tres, se repite con una frecuencia no inferior de 10-12 segundos de modo continuo o intermitente. La proporción de amplitud a la respuesta evocada por el cuarto estímulo respecto a la del primero en el mismo tren, pareció proporcionar una valoración adecuada del grado de bloqueo neuromuscular.

Se escogieron cuatro estímulos basándose en los hallazgos cuantitativos con frecuencias entre 1 y 10 Hz; durante la curarización parcial, se comprobó que la cuarta respuesta estaba deprimida al máximo, la cual, se mantenía o aumentaba ligeramente de amplitud.

El tres de cuatro no exige que se establezca previamente la respuesta control.

Durante la instauración del bloqueo neuromuscular, la cuarta respuesta del tren desaparece aproximadamente a un 75% de depresión de la primera respuesta, respecto de la respuesta de control. La tercera u cuarta respuesta son abolidas a un 80% de supresión de la primera respuesta. Además la segunda contracción es indetectable cuando existe un 90% de depresión respecto de la primera respuesta. Por ello y con fines prácticos, simplemente contando el número de contracciones de la respuesta a la estimulación de tren de cuatro en la ducción del pulgar, se puede cuantificar el grado de bloqueo y las dosis de atracurium. La relajación clínica se define como el intervalo de altura de la contracción única entre el 5% y el 25% (es decir 95% y 75% de inhibición de la contracción o de bloqueo). A un 25% de recuperación de la contracción (tres respuestas detectables en el tren de cuatro) puede precisarse una dosis suplementaria de relajante muscular no despolarizante para mantener una relajación clínica. Esto es importante sobre todo con los nuevos relajantes de duración intermedia como el atracurium.

Si se consideran otros movimientos de los dedos, puede sobrevalorarse el grado de bloqueo y, en consecuencia, la sobredosis será inevitable.

El tren de cuatro ha demostrado ser de gran utilidad clínica en la detección y seguimiento del curso cambiante del bloqueo neuromuscular.

(levantar la cabeza) con un cociente por encima del 60%. Los pacientes fueron capaces de mantener la cabeza levantada durante tres segundos o más.

Con un cociente medio (el signo más o menos DE) de 74-5%, la relación de los signos clínicos de recuperación adecuada del bloqueo con atracurium fué correcto.

Durante la administración de los relajantes no despolarizantes se puede averiguar, dentro de límites estrechos, si la profundidad del bloqueo es adecuada para ciertas maniobras clínicas; por ejemplo la relajación es insuficiente para la mayoría de situaciones si las cuatro respuestas son claramente visibles durante la monitorización del estímulo en tren de cuatro. (5.6.7.11.).

Si se observan dos o tres respuestas, la relajación sera suficiente para cirugía abdominal durante la administración de anestesia inhalatoria. Si sólo se observa una respuesta, la relajación sera suficiente para permitir la intubación endotraqueal o para mantener una relajación abdominal y poder realizar una cirugía amplia. (4.5).

Vía de Administración: El besilato de atracurium debe administrarse endovenosamente.

Dosificación. La aplicación en bolos es de 400 a 500 microgramos - por kilogramos de peso. La administración por infusión continúa

es de 3 a 7 microgramos por kilogramos, por minuto. (9.10.24).

Toxicidad. Al besilato de atracurium no se le conoce efectos tóxicos ni teratogénicos en estudios realizados en animales tales como ratas, perros monos, gatos y conejos, aún aplicándose en dosis supramáximas. Además no cruza la barrera placentaria. (32).

El objetivo del presente trabajo es encontrar en nuevo esquema en manejo anestésico, empleando el atracurium con relajante muscular en forma de infusión continua a fin de obtener una buena relajación con la nueva dosis requerida, para lo cual se emplearon dos diferentes grupos de estudio.

MATERIAL Y METODO.

La siguiente investigación se llevo al cabo en el Servicio de Anestesiología del Hospital General Dr. Manuel Gés González. Se estudiaron 36 pacientes con una clasificación ASA, I-IV B, de ambos sexos, de edad variable entre los 18 y 85 años, sometidos a cirugía electiva abdominal y que requirieron Anestesia General con relajación muscular durante el transoperatorio.

Se conformaron dos grupos de 18 pacientes cada uno. El grupo A: HLOTANO y el grupo B: ENFLUORANO. Ambos grupos se premedicaron con atropina a dosis de 0.01 miligramos por kilogramos de peso corporal y diazepam a dosis de 0.1 miligramos por kilogramo de peso corporal, por vía endovenosa, 30 minutos previos al inicio del procedimiento anestésico.

La inducción se realizó con diopental a dosis de 7 miligramos por kilogramos de peso corporal o etiomidato a dosis de 0.3 miligramos por kilogramo de peso corporal por vía endovenosa y el mantenimiento se llevo a cabo con Halotano o Enflurano + Oxígeno + Oxido Nitroso al 60% + Fentanyl a requerimientos.

La relajación muscular se efectuó con un bolo de besilato de Atracurium a dosis de 0.3 a 0.5 miligramos por kilogramos de peso corporal por vía endovenosa. Sesenta a segundos minutos después se procedió a intubar al paciente.

Minutos después se colocó el neuroestimulador convencional I.B.S.A. 2902 de nervios periféricos valorandose la respuesta neuromuscular a la estimulación cubital en tren de 4, con un valor cualitativo de 4-0 cruces de acuerdo al grado de contracción obtenido, interpretado de la manera siguiente:

Una contracción leve indicara una recuperación de la función neuromuscular de 0-10 %, dos contracciones leves la recuperación neuromuscular va de 11-20 %, tres contracciones leves tienen un valor de 2u - 25 % y si es de mayor intensidad la contracción indica que la recuperación es mayor del 25%. La estimulación se práctico cada 3 a 5 minutos y cuando se presento 1 a 2 contracciones leves a la estimulación con el tren de 4, se inicio la infusión continua del besilato de Atracurium.

La infusión utilizada se calculó de la siguiente manera: En una solución glucosa al 5 % de 250 mililitros se agregaron 50 miligramos de Atracurium, quedando a una concentración de 200 microgramos por cada mililitro de solución. El goteo se regulo a una dosis de 6 microgramos por kilogramo de peso corporal por minuto disminuyendo el goteo cuando se alcanzaba una relajación muscular de 90 % (una contracción leve al tren de 4). La infusión se suspendió al momento en que los cirujanos iniciaban el cierre del peritoneo. Para la infusión continua se utilizó una bomba de infusión imed Volumetric 922 pump, la cual sirvió de apoyo para administrar

las cantidades exactas calculadas.

RESULTADOS.

En el grupo A se utilizó Halotano y estuvo formado por 14 pacientes sexo femenino (78%) y 4 pacientes del sexo masculino (22%) con los siguientes promedios:

EDAD: 34.2 AÑOS.

PESO: 59.7 KILOGRAMOS

TIEMPO ANESTESICO: 230 MINUTOS

TIEMPO QUIRURGICO: 208.5 MINUTOS

TIEMPO DE RECUPERACION DE LA FUERZA MUSCULAR: 20.7 MINUTOS

TIEMPO INFUSION: 165 MINUTOS

Los valores promedio obtenidos posterior al cierre de la infusión del relajante muscular fueron los siguientes:

INICIO DE LA VENTILACION ESPONTANEA A LOS 22.7 MINUTOS

TIEMPO DE ESTUBACION: 38 MINUTOS

LA DOSIS TOTAL PROMEDIO DE ATRACURIUM FUE DE 50.92 MILIGRAMOS.

Y LA INFUSION CONTINUA FUE DE 5.5 MICROGRAMOS POR KILOGRAMO DE PESO CORPORAL POR MINUTO.

En el grupo B se utilizó Enflurano y estuvo formado por 12 pacientes del sexo femenino (66.7%) y 6 pacientes del sexo masculino (33.3%), con los siguiente promedios:

EDAD: 35.8 AÑOS

PESO: 59.8 KILOGRAMOS

TIEMPO ANESTESICO: 201 MINUTOS

TIEMPO QUIRURGICO: 182.7 MINUTOS

TIEMPO DE RECUPERACION DE LA FUERZA MUSCULAR 21.6 MINUTOS.

TIEMPO DE INFUSION 144.7 MINUTOS.

Los valores obtenidos posterior al cierre de la infusión del relajantes muscular fueron los siguientes:

INICIO DE LA VENTILACION ESPONTANEA: 21.7 MINUTOS

SE EXTUBARON LOS PACIENTES A LOS 34.6 MINUTOS

LA DOSIS TOTAL PROMEDIO DE ATRACURIUM FUE DE 38.8 MILIGRAMOS SIENDO LA DOSIS DE INFUSION CONTINUA DE 4.3 MICROGRAMOS POR KILOGRAMO DE PESO CORPORAL POR MINUTO.

A fin de determinar si existian diferencias entre ambos grupos, se utilizó unaproebe de analisis de varianza (T de estudio), obteniendo un valor de .7366 lo que corresponde a un valor de P de .4737.

Por lo tanto se puede inferir que no existen diferencias estadísticas, significativas entre ambos grupos, por lo que se puede utilizar la menor dosis con identicos resultados.

Así mismo se puede deducir que el anestésico tampoco influyó en los resultados.

CUADRO No. 1

PROMEDIO DE EDAD, SEXO Y PESO

	HALOTANO	ENFLUORANO	TOTAL
EDAD	$\bar{X} = 34.2$ a.	$\bar{X} = 35.8$ a.	$\bar{X} = 35$ a.
SEXO	FEM. = 14 (77.7 %) MASC. = 4 (22.3%)	FEM. = 12 (66.6 %) MASC. = 6 (33.4%)	FEM. = 12 (72.15 %) MASC. = 10 (27.15%)
PESO	$\bar{X} = 59.75$ Kg.	$\bar{X} = 59.8$ Kg.	$\bar{X} = 59.77$ Kg.

CUADRO No. I

PROMEDIO DE EDAD, SEXO Y PESO

	HALOTANO	ENFLUORANO	TOTAL
EDAD	$\bar{X} = 34.2$ a.	$\bar{X} = 35.8$ a.	$\bar{X} = 35$ a.
SEXO	FEM. = 14 (77.7%) MASC. = 4 (22.3%)	FEM. = 12 (66.6%) MASC. = 6 (33.4%)	FEM. = 10 (72.15%) MASC. = 4 (27.15%)
PESO	$\bar{X} = 59.75$ Kg.	$\bar{X} = 59.8$ Kg.	$\bar{X} = 59.77$ Kg.

CUADRO No. 2

TIEMPOS PROMEDIOS

	HALOTANO	ENFLUORANO	TOTAL
TIEMPO ANESTESICO	$\bar{X} = 230 \text{ min.}$	$\bar{X} = 201 \text{ min.}$	$\bar{X} = 215.5 \text{ min.}$
TIEMPO QUIRURGICO	$\bar{X} = 208.5 \text{ min.}$	$\bar{X} = 182.7 \text{ min.}$	$\bar{X} = 195.6 \text{ min.}$

ESTA TESIS NO PUEDE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CUADRO No.3

TIEMPOS PROMEDIOS

	HALOTANO	ENFLUORANO	TOTAL
TRFM.	$\bar{X} = 21.67 \text{ min.}$	$\bar{X} = 21.00 \text{ min.}$	$\bar{X} = 21.33 \text{ min.}$
T.I.	$\bar{X} = 165. \text{ min.}$	$\bar{X} = 144.7 \text{ min.}$	$\bar{X} = 154.85 \text{ min.}$
T.V.	$\bar{X} = 22.7 \text{ min.}$	$\bar{X} = 21.4 \text{ min.}$	$\bar{X} = 22.05 \text{ min.}$
T.E.	$\bar{X} = 38 \text{ min.}$	$\bar{X} = 34.6 \text{ min.}$	$\bar{X} = 36.3 \text{ min.}$

T.R.F.M. = Tiempo de Recuperación de la Fuerza Muscular

T.I. = Tiempo de Infusión

T.V. = Tiempo de inicio de la Ventilación espontánea

T.E. = Tiempo de Extubación

CUADRO No.4

DOSIS PROMEDIO ADMINISTRADAS

	HALOTANO	ENFLUORANO	TOTAL
DOSIS TOTAL	$\bar{X} = 50.92 \text{ mg.}$	$\bar{X} = 38.8 \text{ mg.}$	$\bar{X} = 44.86 \text{ mg.}$
DOSIS MCGS/KGS/MIN.	$\bar{X} = 5.5$	$\bar{X} = 4.45$	$\bar{X} = 5.97$

DISCUSION.

La administración de un bolo de besilato de atracurium a dosis de 500 microgramos por kilogramo de peso corporal por vía endovenosa, proporcionó condiciones favorables para la intubación endotraqueal a los 60-90 segundos aproximadamente posteriores a su aplicación, manteniéndose esta relajación sin respuesta a la estimulación del nervio cubital con el neuroestimulador (Respuesta al tren de 4), hasta un promedio en tiempo de 25 minutos, momentos en que se presentó una contracción muscular leve lo cual indicaba una recuperación de la función muscular del 5 al 10% aproximadamente. Estos hallazgos coinciden con aquellos reportados previamente (Payne y Hulghes, 1981; Gramstad y Minaas, 1982; Scott y Goat, 1982; Johns y Utting, 1983; Roudlande, 1984; Flynn, 1985).

En este estudio, la infusión continua fué a una dosis de 4.5 +1.5 microgramos por kilogramo de peso corporal, por minuto, durante un tiempo comprendido entre 118 y 325 minutos, proporcionando buena relajación muscular durante el acto quirúrgico, siendo esta dosis semejante a la empleada en estudios previos, coincidiendo con la respuesta al tres de 4 y con la apreciación de los cirujanos.

Payne y Hughes (1981) señalaron que el uso repetido de bolos de atracurium podrá requerir de una dosis aproximada de 600 a

800 microgramos por kilogramo de peso corporal por hora, para mantener un adecuado bloqueo neuromuscular, mientras que con la infusión continua la dosis utilizada encontramos que era aproximadamente de 300 microgramos por kilogramo de peso corporal por hora. Esta reducción en la dosis, de un 35%-50%, se atribuye principalmente a la ausencia de bloqueo supramaximal, siendo un beneficio para el paciente.

Durante la infusión continua no se presentaron cambios en los índices cardiovasculares que se pudieran atribuir al uso del atracurium.

Una característica de este fármaco según Payne y Hughes (1981) es la rapidez de la recuperación del bloqueo lo cual es favorable al finalizar la cirugía. A pesar de la infusión continua por tiempo prolongado, la recuperación espontánea de la ventilación fue en un tiempo promedio de 22 minutos, después de suspendida la infusión lo cual no es mayor al que se observa después de la aplicación endovenosa de un bolo a dosis de 300-500 microgramos por kilogramo de peso corporal.

La recuperación clínica de la función neuromuscular fue completa en todos los pacientes, con un promedio de tiempo de 34 minutos sin necesidad de revertir al relajante muscular.

El atracurium, debido a su forma de inactivación por la "Eliminación de Hofmann", y por hidrólisis en el plasma resultó ser de gran utilidad para administrarlo en infusión continua durante procedimientos quirúrgicos prolongados.

La infusión continua del atracurium ofrece muchas ventajas sobre la aplicación en bolos de un agente bloqueador de acción prolongada por la predecible y pronta recuperación que ocurre cuando la infusión es suspendida.

Por lo tanto, se puede resumir que:

La administración del bezilato de atracurium por infusión continua brinda una buena relajación muscular, lo que facilita la manipulación quirúrgica además, se obtiene una recuperación de la función neuromuscular rápida y no hubo reaccarización.

CONCLUSIONES.

- 1.- La comparación de las dosis de atracurium utilizadas con ambos agentes anestésicos no mostró diferencias estadísticamente significativas.
- 2.- La representatividad de las dosis de los dos grupos estudiados no presentaron diferencias estadísticamente significativas.
- 3.- Las dosis administradas por este método proporciona relación continua a menores dosis si la comparamos con dosis en bolos.
- 4.- No se requirieron de antagonista, lo que nos brindó menor interacción farmacológica y no se presentaron cambios cardiovasculares.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- J. Antonio Aldrete "Relajantes musculares y sus antagonistas", texto de Anestesiología teórico-práctico. Primera Edición. Vol. I pags. 515-547.1986.
- 2.- Wylie y Chutchill-Davidson "Bloqueadores Neuromusculares". Anestesiología. Tercera Edición. Pags. 653-684.1983.
- 3.- Robert K. Stoelting, M.D."Neuromusculares Blocking Drugs". Pharmacology and Physiology. Primera Edición. Pags. 169-210.1987.
- 4.- Ronald D. Miller. "Fisiología y Farmacología básicas de la unión neuromuscular". Anestesia. Volumen II. Pags. 777-803. 1987. Segunda Edición.
- 5.- Robert K. Miller. "Monitorización de la función neuromuscular". Anestesia. Vol. II Segunda Edición. Pags. 811-823. 1987.
- 6.- J. Viby-Mogensen, et al. "Monitoring of neuromuscular". Br. J. Anesth, 58,685. 1986.
- 7.- Ali, H.H. and Savarese, "Monitoring neuromuscular function" Anesthesiology, 45,216-1976.
- 8.- Ali, H.H. Basta S, Savarese JJ, et al: "Colical pharmacology of atracurium, Anew intermediate acting neuromuscular blocking drug", IARS Abstracts, San Francisco. 1982.
- 9.- D'Hollander AA, Llucryx, Barvais L et al:"Cinical evaluation of atracurium for stable neuromuscular relaxation-

- during surger: Absent relations affects with age". Anesthesiology. 59,237-240, 1983.
- 10.- Hughes R and chapples DJ:"The pharmacology of atracurium A new competitive neuromuscular blocking agent". Br. J. Anaesth. 53:31.1981.
 - 11.- Katz RL, Stert J,"et al: "Neuromuscular affects of atracurium in man", Anasth. Analg. 61:730-734, 1982.
 - 12.- Payne JP, Hughes R: "evaluation of aatracurium in anaesthetized man". Br. J.Anaesth. 53:31-43. 1981.
 - 13.- Stenlake JB:"Atracurium: A contribution to anaesthetic practice". Pharmacology Journal.229/6186. 116.1982.
 - 14.- Chapple DL, Clarck JS. "Phasmacologycal action of breack down products of atracurium and related substances". Br. J. Anaesth, 55, (supl):115.1983.
 - 15.- Basta SJ, Huhges, Savarese JJ. "Clinical Pharmacology of atracurium besilate:Anew non-depolarizing muscle relaxant". Aneste Analg.61.723.1982.
 - 16.- Ward S, Neill AM, Weatherley et al:"Pharmacokinetic of atracurium besylate in healthy patients bolus dose. Br.J. Anesth. 555:113.1983.
 - 17.- Fahey MR, Ronald Miller et al:"The pharmacokinetics of atracurium in patients with and without renal failurs". Anesthesiology.61:699-702.1984.

- 18.- RD. Miller. "Pharmacokinetics of atracurium and other non-depolarizing neuromuscular blocking agents in normal patients and those with renal or hepatic dysfunction". Br.J. Anaesth. 58:115-135.1986.
- 19.- J.C. Chlilgenberg and R.K. Stoeltig. "Haemodynamic affects of atracurium in the presence of potent inhalation agents" Br. J. Anaesth. 58:705-745.1986.
- 20.- R. Huhges. "Atracurium:An oversiew".Br.J.Anaesth. 58:25-55.1986.
- 21.- J. Kaplan."Cardiac Anesthesia". New relaxante and the cardiovascular system. segunda edición.151-171.1987.
- 22.- Ronald miller. "Farmacología de los relajantes musculares y de sus antagonistas".Anestesia.Segunda Edición.Vol.II. 827-868,1987.
- 23.- Stiller RL. Cook DR. "High perfomance liquid chromatographic assay for atracurium and d-tubocurarine".Anesthesiology. 59:A267,1983.
- 24.- Ward S. Neal EAM "Pharmacokinetics of atracurium in hepatic failure. Br. J.Anaesth. 55:1169.1983.
- 25.- Merret RA. Thompson CW et al: "In vitro degradation of atracurium in human plasma". Dr. J. Ansesth. 55:61.1983.
- 26.- Hennis PJ: Fahey MR, et al:"Pharmacology of laudanosine in dogs". Anesthesiology. 61:A303.1984.

- 27.- Lanier WL, Milde JH. "Cerebral effects of atracurium".
Anesthesiology. 61:A361.1984.
- 28.- Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH. "Histamine releasing potency of atracurium". Br. J. Anaesth. 55:1056.1983.
- 29.- R.P.F. Scott, JJ. Savarese, et al: "Clinical Pharmacology of atracurium Give in high dose". Br. J. Anaesth. 58: 834-838.1986.
- 30.- Watkins J. "Histamine and atracurium". Br. J. Anaesth. 58:19-22.1986.
- 31.- Stir JA, Murray, Katz et al: "Atracurium during halothane anesthesia in humans." Anesth. Analg. 65:1375.1986.
- 32.- Hilgenberg JC, Stoelting, al: "Sistemics vascular responces to atracurium during enflurane-N2O- anesthesia in humans". Anaesthesiology. 58.242.1983.