

11202
20134



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGIA

ACORTAMIENTO DEL TIEMPO DE LATENCIA DE LOS
RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES
MINISTRADOS A DOSIS FRACCIONADAS

Vozza
Manage

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA EL C.
DR. MARTIN GUTIERREZ MOEDANO



Manage



DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
C. M. LA RAZA
MEXICO, D. F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1986



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

ACORTAMIENTO DEL TIEMPO DE LATENCIA DE LOS RELAJANTES MUSCULARES NO
DESPOLARIZANTES MINISTRADOS A DOSIS FRACCIONADAS.

- * DR. MARTIN GUTIERREZ MOEDANO
- ** DRA. BLANCA ZETINA VELEZ
- ** DR. MARTIN D. LUGO SANCHEZ
- *** DR. LUIS PEREZ TAMAYO

La tendencia actual en la investigación de los bloqueadores neuromusculares, es encontrar el relajante muscular ideal. Un relajante muscular ideal sería aquel que fuera: potente, no despolarizante y que no produjera efectos secundarios cardiovasculares (autonómicos ni histaminérgicos), además, debería actuar rápidamente y ser de corta duración¹.

En este afán han surgido drogas nuevas, así como técnicas en la administración de B. Nm. N.D. (bloqueadores neuromusculares no despolarizantes) para reducir su tiempo de latencia así como las dosis requeridas para lograr condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal. La administración de

Hospital de Especialidades Centro Médico "La Raza" I.M.S.S. Departamento de Anestesiología y Terapia Respiratoria.

- * Médico Becario (RII)
- ** Médico de Base
- *** Jefe del Departamento

una dosis subefectiva de un B. Nm. N.D., aumenta el efecto neuromuscular de una dosis subsecuente del mismo u otro B. Nm. N.D. In vivo In vitro. Este método permite disminuir la dosis total de B. Nm. N.D. requerida para lograr condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal; y por lo tanto disminuir la aparición de efectos colaterales que conlleva la utilización de grandes dosis 2,3,4,5.

Este nuevo método para disminuir el tiempo de latencia y facilitar la intubación se basa en dos observaciones: la primera es que hace falta que el 70% de los receptores colinérgicos se encuentren ocupados por el B. Nm. N.D. para que aparezca alteración de la transmisión neuromuscular. Requiriendo algunos músculos esqueléticos un porcentaje más alto de ocupación del receptor antes que se hagan patentes los signos de paresia. Por ejemplo, el diafragma músculo resistente, que requiere 90% de ocupación antes de que su función comience a fallar. La segunda es que la administración de pequeñas dosis de pretratamiento no provocan cambios perceptibles en la contracción muscular y por consiguiente no tienen efectos desagradables sobre el paciente despierto 3,5,6,7.

En este mismo afán se han empleado también grandes dosis de B. Nm. N.D., que producen un inicio más rápido del bloqueo neuromuscular máximo y condiciones aceptables para la intubación endotraqueal, pero con mayor riesgo de efectos colaterales indeseables (ejem. bloqueo de ganglios simpáticos, liberación de histamina) 8,9,10.

El objetivo del presente estudio es determinar si el utilizar una dosis pequeña (subclínica) de B. Nm. N.D. seguida por una segunda dosis terapéutica produce un grado de bloqueo neuromuscular (80-90%) óptimo para llevar a cabo la intubación endotraqueal, que difiera en cuanto a tiempo de inicio del

resultante de una inyección en un solo bolo y a dosis mayores del mismo B. Nm. N.D.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron cuarenta pacientes seleccionados al azar, programados para cirugía electiva.

Se excluyeron del estudio aquellos pacientes con patología renal ó hepática, así como los que se encontraban bajo tratamiento con fármacos que en un momento dado interfirieran con la transmisión neuromuscular.

Todos los pacientes fueron medicados con aminóxido de atropina 1 mgr. y diazepam 10 mgr. i.m. treinta minutos previos a la inducción. Se utilizó narcosis basal a base de citrato de fentanyl a una dosis de 2 mcgr/kg de peso.

Se formaron cuatro grupos de diez pacientes cada uno. En los grupos I y II (grupos control) se emplearon como B. Nm. N.D. el bromuro de pancuronio (100 mcg/kg) y atracurio (600 mcg/kg) respectivamente. En el grupo III se utilizó inicialmente el 10% de la dosis total calculada (dosis subclínica de pretratamiento) de Bromuro de pancuronio (70 mcg/kg); se esperó un lapso de tres minutos para la administración de la dosis total del relajante. Al grupo IV se le administró atracurio una dosis inicial (pretratamiento) de 75 mcg/kg y cinco a seis minutos después una segunda dosis (terapéutica) de 250 mcg/kg).

Inmediatamente después de la administración de los B. Nm. N.D. en la forma antes mencionada se realizó la inducción con tiopental a dosis de 3-5 mg/kg.

El monitoreo de la relajación muscular en todos los grupos se realizó de la siguiente manera: la mano y el antebrazo se inmovilizaron con una férula con la cara palmar hacia arriba, midiéndose la fuerza de contracción de los músculos flexores de los dedos de la mano, con un dinamómetro ajustado a la primera falange del dedo anular, siendo la lectura en gramos. Se colocó el

electrodo del estimulador de nervios periféricos en el trayecto del nervio cubital a nivel de la corredera bicipital, aplicando un estímulo con una intensidad de 18 amperes y una duración de 0.2-0.3 milisegundos.

Se realizó la primera evaluación de la contracción muscular en el momento en que se obtuvo un estado de narcosis, y posteriormente se realizó cada treinta segundos hasta la producción del máximo bloqueo neuromuscular.

Los resultados se analizaron por el método estadístico de T Student's.

El dinamómetro empleado es un dispositivo diseñado por Pacheco M.A. et. al 9.

El estimulador de nervios periféricos que se utilizó, fue diseñado por el Dr. Gustavo A. Félix Cabanillas.

RESULTADOS

Se estudiaron cuarenta pacientes sometidos a cirugía electiva; los tipos de intervención quirúrgica fueron: cirugía reconstructiva, cirugía de cuello, neurocirugía, vascular periférico y cirugía general.

La distribución en cuanto al sexo, edad, peso y riesgo anestésico quirúrgico (R.A.Q.) de los pacientes en cada uno de los grupos es mostrada en los cuadros 1, 2, 3 y 4.

La dosis total de B. Nm. N.D. empleada en los pacientes de cada uno de los grupos se indica en el cuadro No. 5.

El máximo bloqueo neuromuscular, la máxima depresión de la contracción y las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal (80-90% de relajación), así como su tiempo de inicio en cada uno de los grupos son mostrados en los cuadros 6,7,8 y 9.

La pequeña dosis subclínica de pretratamiento de ambos B. Nm. N.D., no provocó cambios perceptibles en la contracción basal, ni efectos desagradables

sobre el paciente despierto, durante el lapso de tiempo transcurrido entre la administración de las dos dosis.

Ambos B. Nm. N.D. ministrados en forma fraccionada provocaron un inicio más rápido en la depresión de la contracción, que su administración en un solo bolo y a dosis mayores, lo cual fue significativo estadística y clínicamente. Fig. 1, 2, 3 y 4.

En los pacientes del grupo I (B. de pancuronio 100 mcg/kg un solo bolo) las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal se obtuvieron entre los 180 y 240 seg. ($\bar{X}=210$). En el grupo III (B. de pancuronio 70 mcg/kg dosis fraccionada) se obtuvieron entre los 150 y 180 seg. ($\bar{X}=165$). En estos grupos encontramos significancia estadística hasta los 270 seg. Es importante hacer notar que en el grupo III, 7 de los 10 pacientes estudiados presentaron condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal a los 150 seg.; en tanto que ~~en el grupo I~~ el mismo número de pacientes se logró hasta los 210 seg.

En los pacientes del grupo II (atracurio 600 mcg/kg un solo bolo) se obtuvieron condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal a los 150 y 180 seg. ($\bar{X}=165$) en tanto que en el grupo IV (atracurio 325 mcg/kg. dosis fraccionada) el tiempo fue de 120-150 seg. ($\bar{X}=135$). En estos grupos se obtuvo significancia estadística hasta los 150 seg., y una disminución en el tiempo de inicio de 30 seg. con la dosis fraccionada en relación con la dosis en un solo bolo.

Con el bromuro de pancuronio administrado en dosis fraccionadas se obtuvo el mismo tiempo de inicio en las condiciones favorables para la intubación que con el atracurio utilizado en un solo bolo y a dosis mayores.

El máximo bloqueo neuromuscular fue más o menos el mismo en todos los grupos, pero se desarrolló en una forma más rápida en los grupos en los cuales los B. Nm. N.D. fueron administrados en forma fraccionada.

CUADRO 1**SEXO**

Dosis Sexo	GRUPO I Control B. Pancuronio (100 Mcg x Kg)	GRUPO II Control Atracurio (600 Mcg x Kg)	GRUPO III B. Pancuronio (70 mcg x Kg) Fraccionada	GRUPO IV Atracurio (325 Mcg x Kg) Fraccionada
M	5	10	3	6
F	5		7	4

CUADRO 2**EDAD (años)**

Dosis Edad	GRUPO I Control B. Pancuronio (100 Mcg x Kg)	GRUPO II Control Atracurio (600 Mcg x Kg)	GRUPO III B. Pancuronio (70 Mcg x Kg) Fraccionada	GRUPO IV Atracurio (325 Mcg x Kg) Fraccionada
\bar{X}	46.4	40.1	37	31.3
S \pm	14.878	15.02	15.670	10.914
R	27-65	18-63	20-60	17-47

CUADRO 3**PESO (kg)**

Dosis Peso	GRUPO I Control B. Pancuronio (100 Mcg x Kg)	GRUPO II Control Atracurio (600 Mcg x Kg)	GRUPO III B. Pancuronio (70 Mcg x Kg) Fraccionada	GRUPO IV Atracurio (325 Mcg x Kg) Fraccionada
X	62	73	58.5	63.07
S±	6.324	4.830	6.416	15.212
R	50-70	70-80	50-70	47-86

CUADRO 4**RIESGO ANESTESICO QUIRURGICO
(RAQ)**

Dosis RAQ	GRUPO I Control B. Pancuronio (100 Mcg x Kg)	GRUPO II Control Atracurio (600 Mcg x Kg)	GRUPO III B. Pancuronio (70 Mcg x Kg) Fraccionada	GRUPO IV Atracurio (325 Mcg x Kg) Fraccionada
E I B			3	4
E II B	1	2	4	6
E III B	6	8	3	
E IV B	3			

CUADRO 5

DOSIS TOTAL
R.M.N.D.

	GRUPO 1 Control B. Pancuronio (100 Mcg x Kg)	GRUPO 3 B. Pancuronio (70 Mcg x Kg) Fraccionada	GRUPO 2 Control Atracurio (600 Mcg x Kg)	GRUPO 4 Atracurio (325 Mcg x Kg) Fraccionada
\bar{X}	6.2	4.12	43	21.5
S_{\pm}	0.632	0.418	4.830	4.648
S_2	0.399	0.174	23	21
R	7-5	49-3.5	50-40	28-15
P	=	<0.001	=	<0.001

CUADRO 6

**PORCENTAJE DE RELAJACION
GRUPO I**

Tiempo % Relajación	30"	60"	90"	120"	150"	180"	210"	240"	270"	300"
	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o
Caso No.										
1	11	11	55.5	88	94	95y+				
2	11	16	44	55.5	77	88	95y+			
3	33	50	83	95y+						
4	5	10	25	35	50	60	75	85	92	95y+
5	9	18	22	27	36	45	54	72	90	95y+
6	14	28	57	71	92	95y+				
7	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95y+
8	11	16	38	55	72	83	88			
9	50	90	95y+							
10	6	16	26	33	66	80	90	93	95y+	
\bar{X}	16	27.5	48	60	73	80.9	87	93	96.8	

CUADRO 7

**PORCENTAJE DE RELAJACION
GRUPO III**

Tiempo % Relajación	30"	60"	90"	120"	150"	180"	210"	240"	270"	300"
	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o	o/o
Caso No.										
1	12.5	25	37.5	50	56	62.5	75	93	95y+	
2	12.5	25	37.5	60	62.5	87.5	95y+			
3	16	33	33.3	33	33.3	50	66	83	95y+	
4	50	58.3	66.6	85	91.6					
5	20	50	60	80	95y+					
6	16.6	33.3	50	70	91.6					
7	12.5	25	33.3	50	87.5					
8	8.3	33.3	50	68	91.6					
9	33.3	50	66.6	93	95y+					
10	12.5	37.5	50	75	93.7					
\bar{X}	19.5	37	48.5	67	80.2	90	94	97.6		

CUADRO 8**PORCENTAJE DE RELAJACION
GRUPO II**

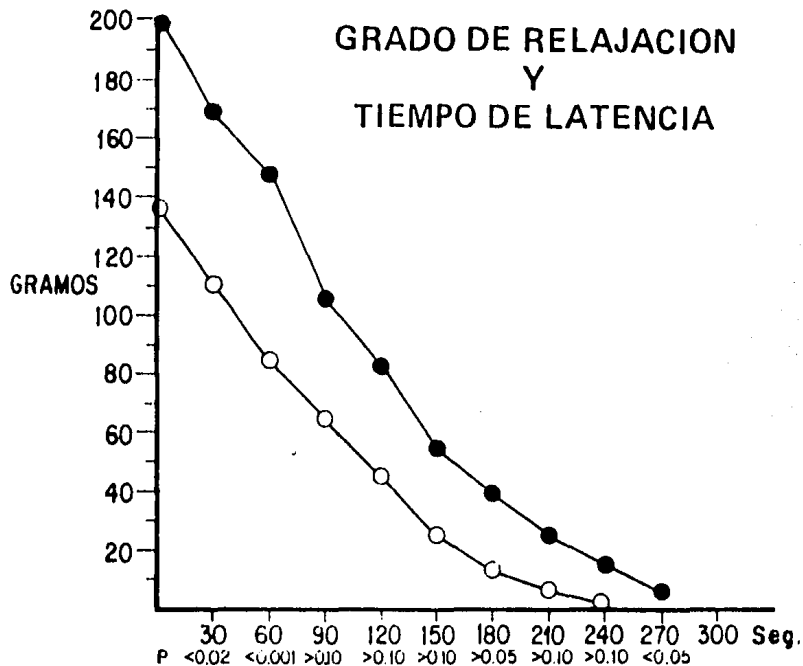
Tiempo % Relajación	30'' o/o	60'' o/o	90'' o/o	120'' o/o	150'' o/o	180'' o/o
Caso No.						
1	14	28	42	57	85	95y+
2	0	16	16	50	75	95y+
3	25	37	62	95y+		
4	0	14	28	42	71	95y+
5	10	30	50	60	70	95y+
6	6	12	37	62	75	95y+
7	28	57	85	95y+		
8	25	25	50	75	95y+	
9	0	16	33	50	66	95y+
10	11	33	55	77	89	95y+
\bar{X}	11.9	26.8	45.8	67.3	83.1	

CUADRO 9

**PORCENTAJE DE RELAJACION
GRUPO IV**

Tiempo / % Relajación	30" o/o	60" o/o	90" o/o	120" o/o	150" o/o	180" o/o
Caso No.						
1	17	34	67	84	95y+	
2	0	8	34	67	84	95y+
3	34	67	92	95y+		
4	43	58	84	95y+		
5	8	30	46	69	84	95y+
6	13	38	75	95y+		
7	15	29	43	72		
8	34	45	67	95y+		
9	34	34	34	34	95y+	
10	67	84	95y+			
\bar{X}	26.5	42.7	64.2	82.1	96.8	

FIGURA I



B. DE PANCURONIO

● GRUPO I (Control 100 mcg x kgr.) 1 Solo Bolo

○ GRUPO III (70 mcg. x kgr.) Fraccionada

FIGURA II

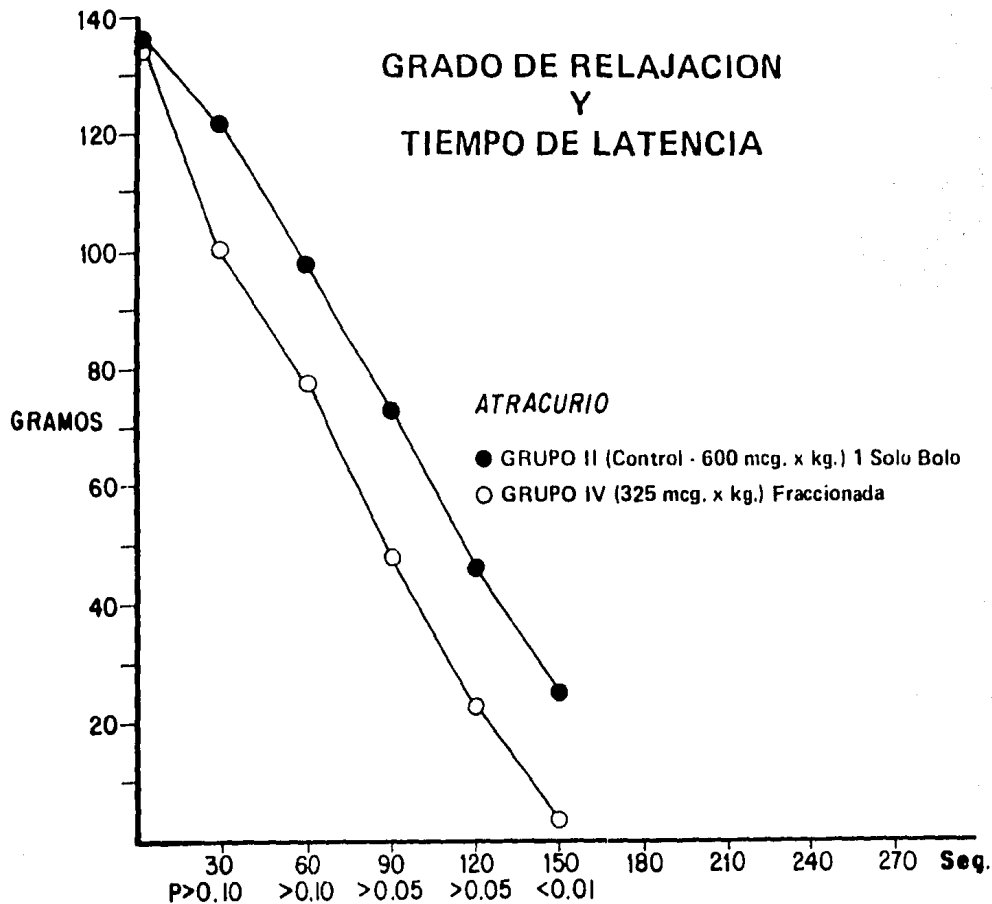
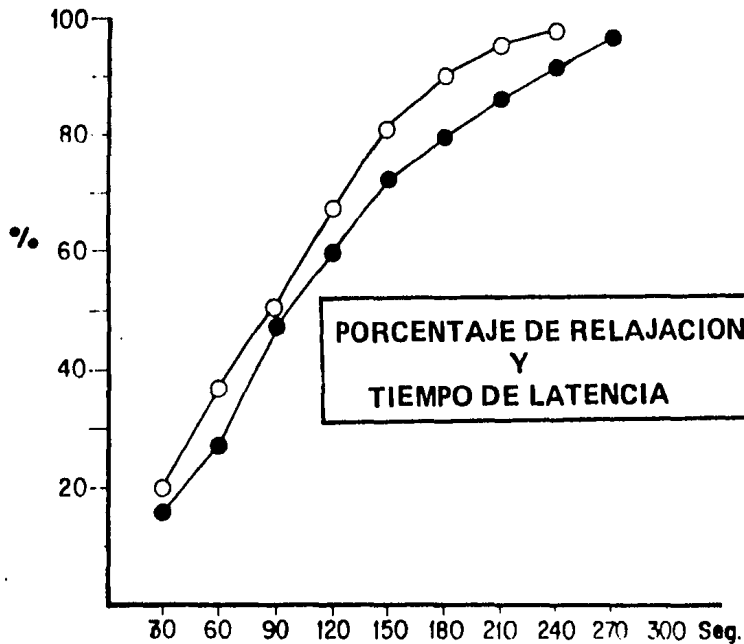


FIGURA III

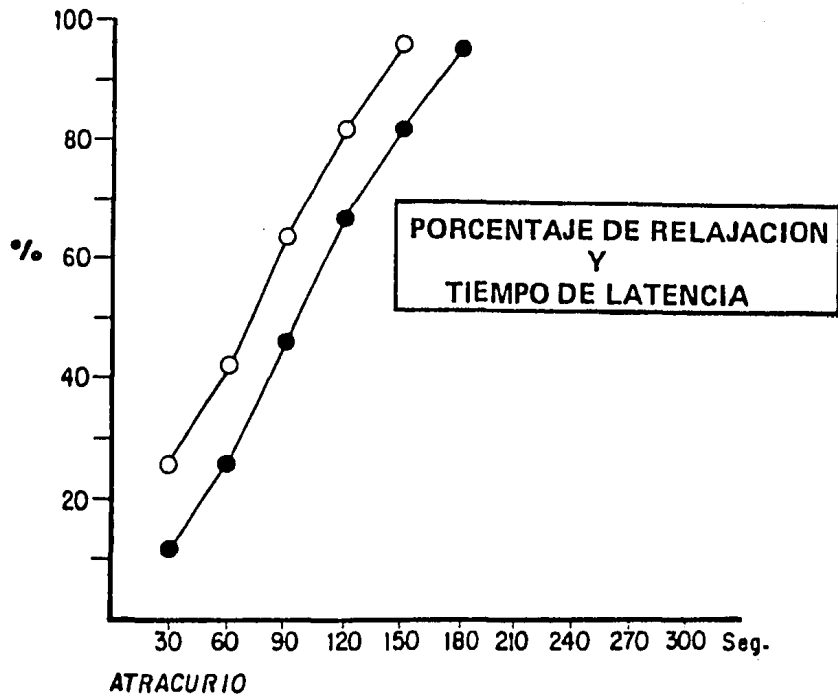


B. DE PANCURONIO

● GRUPO I (Control 100 mcg. x kg.) 1 Solo Bolo

○ GRUPO III (70 mcg. x kg.) Fraccionada

FIGURA IV



● GRUPO II (Control 600 mcg. x kg.) 1 Solo Bolo

○ GRUPO IV (325 mcg. x kg.) Fraccionada

DISCUSION

La falta de cambios perceptibles en la contracción, así como de efectos desagradables sobre el paciente despierto con la pequeña dosis (subclínica) de pretratamiento encontrados en el presente estudio, concuerda con lo reportado por otros autores ^{3,4,5}.

No obstante, Ramsey et. al. utilizaron una pequeña dosis de atracurio para pretratamiento (50 mcg/kg) porque en un estudio previo, 60 mcg/kg de atracurio causaron efectos clínicos significativos en dos de cinco pacientes, opinando que las grandes dosis usadas por otros autores podrían desencadenar efectos indeseables en un porcentaje significativo en los pacientes despiertos.

El inicio más rápido en la depresión de la contracción obtenido con la administración en forma fraccionada de ambos B. Nm. N.D., es también reportado por Doherty et. al.⁷

Los resultados obtenidos en los grupos en que se empleó el bromuro de pancuronio demuestran que el tiempo necesario para obtener condiciones favorables para la intubación endotraqueal puede ser reducido desde unos 45 a 60 seg., mediante su administración en forma fraccionada con respecto a su aplicación en un solo bolo y a dosis mayores, lo cual coincide con estudios previos de diferentes B.Nm. N.D. y del pancuronio mismo ^{2,4}. Existe controversia en cuanto a la explicación de esta modificación en la acción de los B. Nm. N.D. mediante esta técnica que ha sido llamada "principio de preparación". Doherty et. al. menciona que la dosis de pretratamiento probablemente produzca una ocupación parcial de los receptores en la unión neuromuscular, la cual es insuficiente para producir parálisis. La dosis mayor subsiguiente da como resultado la parálisis mediante la ocupación de los receptores vacantes permitiendo un inicio de acción más rápido. Parece más

probable que la dosis inicial produce un efecto condicionante en la unión neuromuscular lo cual la hace más sensible a los relajantes subsiguientes.

En este estudio la administración de una pequeña dosis subclínica de atracurio (75 mcg/kg) 5-6 minutos previos al resto de la dosis para intubación (250 mcg/kg) disminuyó en 30 seg. el tiempo necesario para obtener condiciones favorables para la intubación endotraqueal, en comparación con la administración en un solo bolo de una dosis de 600 mcg/kg de atracurio; lo cual contrasta con lo reportado por Nagashima et. al.³ quien utilizó una dosis similar y encontró una gran efectividad con una dosis primaria de atracurio para acelerar el inicio del bloqueo neuromuscular. Nuestras observaciones son similares a las de Weinber et. al. y Ramsey et. al.^{7,11}. Weinberg no sustenta la noción de sinergismo ó efectiva sensibilización de la unión neuromuscular por una pequeña dosis de pretratamiento.

Folders predijo, y fue recientemente mostrado, que tal pre-tratamiento podría disminuir la dosis total requerida para un grado específico de bloqueo neuromuscular, significando que el efecto del pre-tratamiento es más que un simple aditivo, lo cual coincide con lo encontrado en nuestro estudio.

Las diferencias observadas en los diversos estudios realizados sobre el "principio de preparación" probablemente se deban a las diferentes técnicas de monitorización de la depresión de la contracción (Tren de 4 ó Contracción Única), en el presente estudio se empleó contracción única; así como a las diferentes dosis empleadas que en el caso del atracurio van desde 150 mcg/kg ED75 hasta tres veces la ED95 (600 mcg/kg).

En el presente estudio, es importante establecer que los grupos utilizados no presentaron homogeneidad en cuanto peso, edad, sexo y R.A.Q., lo que probablemente influyó en los resultados obtenidos, ya que la farmacodinamia de

los B. Nm. N.D. es altamente influenciada por el estado físico de los pacientes así como por la edad.

CONCLUSIONES

Con el bromuro de pancuronio administrado a dosis mínimas y fraccionadas se obtuvo una disminución en el tiempo de inicio de condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal en un promedio de 45-60 seg., que aunque no resultó estadísticamente significativo en relación con el grupo control, consideramos que es un ahorro de tiempo bastante importante, en una de las fases más peligrosas de la anestesia que es el tiempo entre la pérdida de la conciencia y la administración de dosis de intubación de un relajante muscular y la intubación, y que por consiguiente, nos permite disminuir el tiempo de exposición a la ventilación con mascarilla, sobre todo en aquéllos pacientes con estómago lleno, o que presenten alguna contraindicación para una ventilación prolongada con mascarilla ó para la utilización de succinilcolina.

Además es importante hacer notar que esta técnica nos permite en un momento dado utilizar dosis menores de B. Nm. N.D., con la consiguiente disminución en la aparición de efectos colaterales que trae consigo la utilización de grandes dosis de B. Nm. N.D.

En el presente estudio utilizamos grupos de pacientes tomados al azar porque consideramos importante incluir también aquéllos pacientes con ciertas características físicas desfavorables; puesto que estas técnicas deben tomarse como una alternativa para aplicarlas en todo tipo de pacientes.

Este y otros estudios reflejan el reciente interés en descubrir una alternativa a la succinilcolina. Sin embargo, a pesar de las nuevas drogas y de las nuevas técnicas en su utilización, no se ha logrado igualar a la S. colina en cuanto a sus propiedades de producir un rápido bloqueo neuromuscular.

RESUMEN

En cuatro grupos de pacientes escogidos al azar, sometidos a cirugía electiva, se valoró el tiempo de latencia de dos B. Nm. N.D. administrados en dosis mínimas fraccionadas, en relación a su administración a dosis mayores en un solo bolo. Se utilizó un estimulador de nervios periféricos de corriente alterna y un dinamómetro para medir la fuerza de contracción muscular.

Con el bromuro de pancuronio se observó que al utilizar una dosis total de 70 mcg/kg., administrando inicialmente un 10% de esta dosis y esperando un lapso de tres minutos para la administración total del relajante, se obtuvo una disminución en el tiempo de latencia de 45-60 seg., en comparación con una dosis de 100 mcg/kg administrada en un solo bolo.

En los grupos en que se empleó el atracurio, se administró una dosis inicial (pretratamiento) de 75 mcg/kg esperando un lapso de 5-6 min. para la administración de una segunda dosis (terapéutica) 250 mcg/kg obteniéndose una disminución en el tiempo de latencia de 30 seg., en comparación con la utilización de una dosis de 600 mcg/kg administrada en un solo bolo.

SUMMARY

In four groups of patients chosen at random, subject to elective surgery, the time of latency of two B. Nm. N.D. administered in fractioned minimum doses was valued, in relation to its administration to larger doses in one bolus. A peripheral nerve stimulator of alternate current was used and a dynamometer to measure the strength of muscular contraction.

With the pancuronium bromide it was observed that when using a total dose of 70 mcg/kg, administered at the beginning with a 10% of this dose and waiting for a 3 minutes period for the total administration of the relaxing dose, a

decrease in the latency period of 45-60 sec. was obtained, in comparison with a 100 mcg/kg dose administered in a single bolus.

In the groups where the atracurium was used, an initial dose of 75 mcg/kg (pre-treatment) was administered, waiting for a period of 5-6 min for the administration of a second dose (therapeutic) of 250 mcg/kg obtaining a decrease of 30 sec. in the time of latency, in comparison with the utilization of a 600 mcg/kg dose administered in a single bolus.

REFERENCIAS

1. Savarese JJ, Ali HH, Antonio RP: The clinical pharmacology of metocurine, dimethyltubocurarine revised. *Anesthesiology* 47:277-284, 1977.
2. Duncalf D, et. al.: Potentiation of pancuronium, vecuronium and atracurium by d-tubocurarine or metocurine. *Anesthesiology* 59:A292, 1983.
3. Nagashima H. et. al.: Facilitation of rapid endotracheal intubation with atracurium. *Anesthesiology* 61:A289, 1984.
4. Doherty WG, et. al.: Accelerated onset of pancuronium with divided doses. *Canadian Anesthetics Society Journal* 31:S89-90, 1984.
5. Folders FF, et.al.: Rapid tracheal intubation with nondepolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. *Br. J. Anesth.* 56:663, 1984.
6. Churchill-Davidson: Bloqueo neuromuscular. *Anestesiología: Cap. 24-25* pags: 609-626, 1983 tercera edición. Editorial Salvat. Barcelona, España.
7. Weinberg G, et.al.: Singul versus divided doses of atracurium: Does 0.05 más 0.10 equal 0.15?. *Anesthesiology* 64: 3-113, 1986.
8. Katz RI, Stirt J, Murray AI.: Neuromuscular effects of atracurium in man. *Anesth. Analg.* 61:730-734, 1982.
9. Pacheco M.A.: Evaluación de la relajación muscular por medio de un dinamómetro. *Trabajos de investigación Hosp. de especialidades C.M. "La Raza", I.M.S.S.* 4:105-124, 1985.
10. Payne JP, et.al.: Evaluación de atracurio en el hombre anestesiado. *Br. J. Anesth.* 53, 45, 1981.
11. Ramsey FM, et. al.: The priming principle: Ineffectiveness of atracurium pretreatment. *Anesthesiology* 63:A341, 1985.