



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

CIUDAD DE MEXICO
Servicios de Salud
DDF



11202
37

24

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS DE SALUD
DEL DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL

DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
DEPARTAMENTO DE POSTGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN

FALLA DE ORIGEN ANESTESIOLOGIA

RELAJACION NEUROMUSCULAR CON ATRACURIO
EN DOSIS UNICA Y DOSIS FRACCIONADA

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A:

DR. HUMBERTO PEDRO JUAREZ DEHESA

PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS: DR. JAIME RIVERA FLORES

1 9 9 5



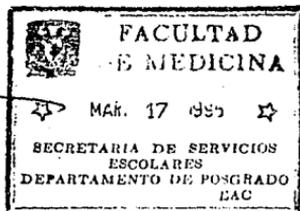
UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

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.

VO. BO. DR. JORGE F. CUENCA DARDON
TITULAR CURSO ANESTESIOLOGIA



Vo. Bo. DR. BENJAMIN SOTO DE LEON
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DIREC. GRAL. SERV. DE SALUD
DEL DEPARTAMENTO DEL D.F.,
DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

Dedicado a mis padres que siempre
me han apoyado en la desición de
realizar estudios en Medicina
A mi madre en especial por su cariño
y comprensión en mis momentos de
flaqueza.

Dedicado al Dr Jorge Cuenca Dardón
por su paciencia y dedicación para
lograr alcanzar mi formación como
especialista en Anestesiología

A todos los médicos adscritos quienes
tambien me lograron trasmitir sus
conocimientos y experiencias
Gracias a todos.

INDICE

I.-INTRODUCCION	1
II.-ANTECEDENTES	4
III.-PROBLEMA PLANTEADO	7
IV.-HIPOTESIS	7
V.-MATERIAL Y METODO	8
VI.-RESULTADOS	10
VII.-DISCUSION Y COMENTARIO	14
VIII.-BIBLIOGRAFIA	16

I.- INTRODUCCION.

Uno de los objetivos que el anesthesiólogo busca en un procedimiento anestésico es el de lograr una adecuada relajación muscular, que es uno de los componentes de una técnica anestésica óptima, para la realización de un procedimiento quirúrgico. Actualmente se lleva a cabo la búsqueda de nuevos agentes relajantes musculares no despolarizantes que posean el menor número de efectos farmacológicos indeseables.

Un relajante muscular ideal debe estar provisto de una acción bloqueadora de la función neuromuscular, de duración corta, con un rápido inicio de acción y recuperación de la contractilidad en forma breve, sin efectos acumulativos y que permita la reversión de su acción con un antagonista apropiado. Además debe poseer mínimos efectos cardiovasculares (autónómicos y hemodinámicos). Dicha droga debe ser nueva y diferente a las empleadas en la actualidad.

Savarese hace diez años formulo la hipótesis de que se requerían tres nuevos tipos de relajantes musculares no despolarizantes, los cuales pudieran proveer significativas ventajas.

El primer grupo denominadas Drogas tipo A, eran relajantes musculares no despolarizantes de corta duración, sus ventajas han sido discutidas, sin embargo, este tipo de drogas pudiera reemplazar a la succinilcolina cuando su empleo esta contraindicado.

El segundo grupo Drogas tipo B, eran relajantes musculares no despolarizantes de acción intermedia, la cual pudiera

abarcara una duración de acción adecuada para procedimientos cortos (menos de una hora), carecer de efectos acumulativos y que por lo tanto se pueda administrar en forma repetitiva a intervalos constantes, una recuperación rápida (15 a 20 minutos), sin la necesidad de revertir sus efectos al término del procedimiento quirúrgico, disminuyendo así el riesgo de curarización residual en el postoperatorio.

El tercer grupo Drogas tipo C, relajantes musculares no despolarizantes de acción prolongada. Este tipo de drogas pudiera no ofrecer ninguna ventaja con respecto a la duración de su acción; sin embargo, la falta de efectos colaterales escar cardiovasculares, harían de ellas, las drogas de elección en pacientes con enfermedad cardiovascular. Con el advenimiento de relajantes como el Pancuronio se ha eliminado el problema de hipotensión secundaria a la liberación de histamina o al bloqueo ganglionar autonómico. Por otro lado los efectos vago líticos del Pancuronio, producen taquicardia que a menudo tie ne efectos deletéreos en pacientes con cardiopatía isquém ca e hipertensión arterial.

Las anteriores drogas, según las predicciones hechas por Savarese, estarán presentes entre los medicamentos utilizados por el médico anestesiólogo.

Actualmente varias de estas drogas que poseen las propie dades deseables hipotéticas mencionadas, han sido desarrolla das encontrándose estos nuevos relajantes, los cuales tienen una duración de acción de aproximadamente un tercio de la del Pancuronio, escasa tendencia a la acumulación y reducidos

efectos cardiovasculares. Estos nuevos relajantes son el BW 33A (Besilato de Atracurio) y el BW 444, los cuales corresponden a Drogas tipo B de la clasificación de Savarese, relajantes musculares no despolarizantes de acción intermedia.

Con el advenimiento de estas drogas nuevas y su introducción en la práctica clínica, amplían al anestesiólogo su armamentario de medicamentos en el cuidado de los pacientes.

Este trabajo se realiza para incrementar la información sobre las características clínicas del Besilato de Atracurio como es, la duración de acción bloqueadora muscular y como puede verse alterada por dos variantes de su administración.

II.-ANTECEDENTES.

El Besilato de Atracurio, es un nuevo agente relajante muscular de tipo no despolarizante, que tiene una duración de acción intermedia entre la succinilcolina y el pancuronio.

Una de las técnicas empleadas para el desarrollo de relajantes musculares de duración de acción corta, es la de sintetizar agentes bloqueadores que se degraden espontáneamente en productos inactivos, esta técnica fué la que se empleó para desarrollar la fórmula del Besilato de Atracurio. Este compuesto de amonio cuaternario, se degrada en ausencia de enzimas plasmáticas a través de la eliminación de Hofmann y en grado mínimo a una hidrólisis estérica. La eliminación de Hofmann es un método no biológico de degradación el cual se lleva a cabo a un pH y Temperatura fisiológicos. La hidrólisis éster no requiere de las pseudocolinesterasas plasmáticas y es facilitado por un pH ácido. El principal producto de degradación es la Laudanosina y un ácido cuaternario relacionado, ninguno de los cuales tiene efectos relajantes musculares comprobados. 2

El Atracurio es menos potente que el Pancuronio y la relajación de su potencia esta en el rango de 0.25 a 0.35 (3).

Cuando se construyen las curvas de dosis respuesta, se determina la Dosis efectiva 90 (DE90) ó la Dosis Efectiva (DE95) que representan las dosis de un relajante muscular que deprime la contracción en un 90 ó un 95 por ciento, respectivamente. En realidad no existe una diferencia clínica significativa entre la DE90 y la DE95, sin embargo, algunos investigadores

res reportan sus trabajos con alguna de las dos dosis efectivas. La DE90 para el Atracurio varia de 0.10 a 0.25 mgs/kg. 4

El método para construir una curva Dosis-Respuesta, consiste en administrar una dosis única en bolo del relajante muscular y cuantificar el grado de bloqueo neuromuscular resultante. Una dosis se administra a cada uno de los pacientes. Otro método que requiere de una reducida cantidad de pacientes es determinar las curvas de Dosis-Respuesta acumulativas. Con este método, una pequeña dosis adicional se administra secuencialmente y su efecto es cuantificado. Dosis adicionales del relajante se administran hasta que la respuesta es deprimida en más del 90 por ciento. Si se dan tres o cuatro dosis, entonces puede construirse una curva completa de dosis respuesta para cada paciente. Para los relajantes musculares de larga acción como el Pancuronio los métodos de administrar una dosis única o dosis acumulativas para construir las curvas de Dosis-Respuesta producen resultados idénticos. 5 Sin embargo, para el Atracurio, el método de Dosis-Respuesta acumulativa da como resultado valores más grandes de la DE90 que cuando se utiliza el método de dosis única. 4

El tiempo de inicio de acción del Besilato de Atracurio - va de 4 a 8 minutos. Cuando se administran grandes dosis hay un bloqueo completo y el inicio de acción puede ser más rápido, por ejemplo, cuando se administra una dosis tres veces mayor que la DE95 el Atracurio tiene un tiempo de inicio de 1.2 minutos 3. La duración de acción varia de 15-30 minutos. Cuando se administran dosis tres veces mayores la duración de acción

puede variar de 51 a 76 minutos^{3,6}, el Atracurio no tiene efectos acumulativos.

El Besilato de Atracurio puede liberar histamina, pero lo hace en menor grado que otros relajantes como la D-tubocurarina.

Dosis de Atracurio por arriba de 0.4 mg. por kg. por via intravenosa, no producen cambios significativos en la presión arterial, frecuencia cardiaca, cuando se han empleado diferentes técnicas anestésicas. 8

Se tiene la idea de que la potencia de los relajantes musculares de acción intermedia como el Besilato de Atracurio es mayor cuando se emplean para su administración el método - en bolo y en una sola dosis, que cuando se emplean técnicas de dosis acumulativas⁹. Las DE95 reportadas para el Besilato de Atracurio varía de 200 a 279 mcgrs. por kg. Esta última idea - es la base que sustenta esta investigación.

III.-PROBLEMA PLANTEADO.

El Besilato de Atracurio administrado en bolo y en una dosis única ¿producirá un bloqueo neuromuscular más intenso y más prolongado que cuando se administra en dosis acumulativa?

IV.-HIPOTESIS.

Nosotros creemos que el Besilato de Atracurio administrado en una sola dosis única en bolo, produce un bloqueo neuromuscular más intenso y quizá de mayor duración, que cuando se administra en dosis acumulativa. La base para pensar en ello es que el Atracurio al tener un tipo de degradación espontánea a través de la eliminación de Hofmann a pH y Temperatura fisiológicos, al administrarse en fracciones acumulativas, se degrade mas rapidamente.

Por otro lado los principales productos de degradación del Besilato de Atracurio, como son la Laudanosina y un ácido cuaternario relacionado, no tienen efectos bloqueadores neuromusculares?

Por lo tanto, consideramos, que pequeñas dosis repetidas de la droga pueden conducir a un rápido metabolismo y por lo tanto a una disminución del grado de relajación muscular.

V.-MATERIAL Y METODOS.

A)Criterios de Inclusión: Pacientes adultos de edad comprendida entre 18 a 40 años cada uno, programados para cirugía con -- Riesgo Anestésico Quirúrgico (RAQ) según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) I y II, sometidos a procedimientos quirúrgicos electivos de cirugía general que requieren relajación muscular para realizarlos

B)Criterios de no inclusión: Pacientes con edades menores de 18 años y mayores de 40 años, con Riesgo Anestésico Quirúrgico (RAQ) III, IV Y V según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA).

C)Criterios de exclusión: Pacientes que la cirugía con duración menor de una hora, pacientes que requieran cirugía de urgencia, pacientes con fiebre.

D)Ubicación Temporo-Espacial. Pacientes adultos programados para procedimientos quirúrgicos de Cirugía General en el Hospital de Balbuena de la DGSSDDF durante el período comprendido entre los meses de Agosto a Noviembre de 1993.

E) Tamaño de la muestra: se estudiarán 40 pacientes ,divididos en dos grupos de 20 cada uno, los cuales fueron adultos entre 18 y 40 años de edad. Al grupo I como relajante de base, en el transoperatorio se utilizó el Besilato de Atracurio administra

do en una dosis única, en bolo, a razón de 200 mcgs por kg (esta dosis es representativa de la DE95 determinada previamente en el humano^{4,6}).

En el grupo 2 se realizó el estudio con las características idénticas al anterior excepto que: una vez alcanzado el control de respuesta supramáxima, se administró el Atracurio a una dosis inicial de 50 mcgs por kg y se estimuló el nervio cubital cada minuto con descargas consecutivas y cuando no obtuvimos respuesta máxima del bloqueo dejamos de estimular. Cada minuto una dosis más de 50 mcgs hasta llegar a la dosis efectiva (DE95) que es de 200 mcgs por kg una vez que alcanzamos el efecto bloqueador máximo, la estimulación nerviosa se realizó cada diez minutos, para determinar el tiempo de duración de la acción del Atracurio.

Para la medición del grado de relajación y la duración del bloqueo neuromuscular se utilizó un estimulador de nervios periféricos con electrodos de superficie, de fabricación doméstica, que usa una batería de 9 voltios, y proporciona una corriente de 50 miliamperes, con una frecuencia de dos estímulos por segundo. Los electrodos se colocaron en el trayecto del nervio cubital del brazo derecho, en la cara anterior de la muñeca y una vez que había pasado el efecto de la succinilcolina se realizaron estimulaciones eléctricas del nervio hasta obtener la respuesta supramáxima de abducción de los dedos de la mano. Para esto las respuestas de abducción fueron medidas en una escala de 0 a 4 cruces, en la que 4 cruces indica un bloqueo completo.

VI.-RESULTADOS

En el grupo 1 dond  se administró la dosis efectiva 95 (DE 95) de 200 mcg/kg en forma de un solo bolo observamos que el tiempo requerido para obtener el grado máximo de de bloqueo fué de 5 minutos, a los 3 minutos después de haberse administrado el Atracurio el grado de bloqueo alcanzado según nuestra escala fué de 2.6 ± 1.2 , a los 4 minutos fué de 2.1 ± 1.4 y a los 5 minutos fué de 0.73 ± 0.7 (Fig.1). Una vez alcanzado el grado máximo de bloqueo en este grupo se mantuvo durante $11.9 \text{ minutos} \pm 5.6 \text{ minutos}$ y el tiempo requerido para que se restableciera por completo la transmisión neuro-muscular fué de $25.8 \pm 7.5 \text{ minutos}$. (Fig.2)

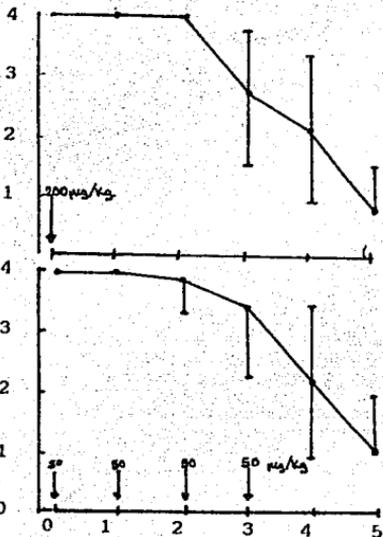
En el grupo 2 en donde se empleó la técnica fraccionada administrada en dosis de 50 mcg/kg/minuto hasta completar 200 mcg/kg, observamos que a los 2 minutos el grado de relajación era de 3.8 ± 0.5 ; a los 3 minutos era de 3.4 ± 1 ; a los 4 minutos de 2.2 ± 1 y a los 5 minutos fué de 1 ± 0.9 . Una vez alcanzado el grado de bloqueo máximo este se mantuvo durante $18.6 \pm 7 \text{ minutos}$, y el tiempo requerido para que se restableciera la transmisión neuro-muscular por completo fué de $34 \pm 9 \text{ minutos}$. (Fig. 2)

El análisis estadístico mediante una t de Student para muestra indepediente no mostró diferencias estadísticamente significativa en cuanto al tiempo requerido para que se instalara el grado máximo de bloqueo en ambas técnicas (P 0.20).

Esto lo podemos atribuir al tiempo mayor que se requiere por la administración de la dosis total.

Es claro que los resultados obtenidos acerca de los relajantes musculares de relativa corta duración como el Atracurio y el Vecuronio son influenciados por la técnica de evaluación y esta parece no suceder con los agentes bloqueadores de larga duración como el Pancuronio y la D Tubocurarina, y quizá por esta razón sea preferible determinar la potencia y duración de estos agentes con la técnica de dosis única, sobre todo porque esta es la manera como los anestesiólogos administran los relajantes musculares, particularmente la dosis inicial.

GRADO
RELAJACION



GRUPO I
Dosis en bolo

TIEMPO EN MIN.

GRUPO II
Dosis fraccionada

TIEMPO EN MIN.

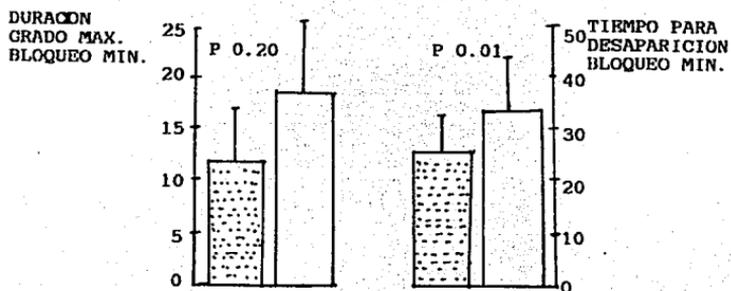


Fig. 2 Promedios y DE
 ■ GRUPO I (bolo) □ GRUPO II (fraccionada)

VII.-DISCUSION Y COMENTARIO

Donlon y colaboradores han demostrado que las curvas dosis respuesta para relajantes musculares de relativa larga duración como el Pancuronio y la D Tubocurarina difieren cuando se emplean en dosis acumulativas. El presente estudio muestra que el Atracurio una droga relajante muscular con una duración de acción relativamente corta con el Pancuronio y la D Tubocurarina produce una intensidad de bloqueo ligeramente mayor durante los primeros 5 minutos después de su administración estos hallazgos concuerdan con los de Gibson y los de Gramstad y Lilleasem, sin embargo no encontramos diferencias significativas (P 0.20) en cuanto al grado de relajación muscular alcanzado en ambos grupos durante los primeros 5 minutos. esto lo atribuimos a que la DE95 para la técnica mediante bolo unico han sido determinadas en 200 mcg/kg en estudios anteriores, no se había medido el tiempo de duración del grado máximo de bloqueo alcanzado, y aunque aparentemente duró mas con la -- técnica de dosis fraccionada no encontramos diferencia significativas. El tiempo requerido para que se restableciera la función neuromuscular por completo fué mayor cuando se utilizó la técnica fraccionada (P 0.10)

Cuando se emplea la técnica de dosis unica en bolo durante los primeros 5 minutos después de la administración el gra-

do de bloqueo alcanzado fué ligeramente mayor cuando se lo compara con la técnica de dosis fraccionada, sin embargo, estadísticamente esta diferencia no fué significativa.

En cuanto a la duración en minutos que duró el grado máximo de bloqueo, no se encontró diferencia entre ambos grupos (P 0.20). En cuanto al tiempo para que se restableciera la función neuro-muscular por completo se observó que fué mayor con la técnica de dosis fraccionada, encontrando diferencia estadísticamente significativa (P 0.10).

- 1.- Stenlake, J.B; Waigh, R.A; Urwin, J. Acwar, G.H; and Coke, G.G
Atracurium. Conception and inception. Br.J. Anaesth 55(Suppl
35-105, 1988.
- 2.- Chapple, A.J; Clark, J. S; Pharmacological action of breakwn
products of atracurium and related substances. Br. J. Anaesth
55 (Suppli 1): 11S-15 ss 1987.
- 3.-Staan p., Eriksson L.I, Cederholm I. and Lennmarcken C.
(1989) Clinical experieic with atracurium during prolonged
anaesthesia. Anaesthesia and Intensive Care, 17:280-284.
- 4.- Nilsson A., Tamsen A. and Porsson M.P. (1987):Atracurium
infusion in total intravenous anaesthesia. Acta Anaesth Scand,
31: 205-207
- 5.- Bowman W.C. (1989): Non-relaxant properties of neuromuscular
blocking drugs. Br J Anaesth, 52: 147-160.
- 6.- Payne, J. P., Huges, H: Evaluation of atracurium in anaesthe
sia man. Br. J. Anaesth 53: 45-54. 1985
- 7.- (1988): Recent developments in muscle relaxation: atracurium
in perspective. In: Jones, R.M. and PAYNE, J.P. (eds), International
Congress and Symposium Series no. 131. London/New York: Royal
Soc. Med. Serv., pp 63-64
- 8.- Griffiths, R.B., Hunter, J.M. and Jones, R.S. (1986): atracurium
infusions in patients with renal failure on an ITU. Anaesthesia
42:375-81
- 9.- Katz, R.L., Stint, J. and Lee, C.: Neuromuscular effects of
Atracurium in man: Anaesth Analg 61: 730-31. 1985
- 10.- Denlon, J.V. Jr, Saverase, J.J: Human dose-response curves
for neuromuscular blocking drugs. Anaesthesiology 53: 161-
166, 1982.
- 11.- Hughes R. Chapple: The pharmacology of Atracurium: A new
competitive neuromuscular blocking agent. Br J Anaesth 53:
31-44, 1981.
- 12.- Basta S, Savarese JJ, Ali, et al: Clinical pharmacology of
Atracurium. A new intermediate acting neuromuscular blocking
drug. IARS Abstracts, San Francisco, 1982.
- 13.- Basta, S.J., Saverase JJ., Ali HH, et al: Histamine releasing
potencies on Atracurium Besylate (BW 33A), Metocurarine, and D
Tubocurarine. Anesthesiology 57: 257-261, 1982.

14.-Rupp S.M., Faney MR , and Miller RD: Neuromuscular and cardiovascular effects of Atracurio during nitrous oxide-fentanyl and nitrous oxide-isofluorane anaesthesia. Br J Anaesth 55 (Suppl 1): 67S-70S, 1983.

15.-Fisher DM, Faney MR. and Miller: Potency determination for Vecuronium (Org NC 45) comparasion of cumulative and single dose techniques. Anesthesiology 57: 307-309, 1983.