

11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL "LA RAZA"

109
Zef-

**DURACION DEL BLOQUEO
NEUROMUSCULAR DEL BESYLATO DE
ATRACURIO EN CIRUGIA GENERAL CON
ENFLURANO VS. ISOFLURANO**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. SONIA MARLENE VALADES MORALES

240917



IMSS

MEXICO, D. E.

FEBRERO DE 1988

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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 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.

**DURACIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR DEL BESYLATO
DE ATRACURIO EN CIRUGÍA GENERAL
CON ENFLURANO VS ISOFLURANO.**

No. DE REGISTRO DE PROTOCOLO. 98-690-0018

DR ARTURO ROBLES PÁRAMO. 

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN MÉDICAS.

DR JUAN JOSÉ DOSTA HERRERA. 

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ANESTESIOLOGÍA.

DRA SONIA MARLENE VALADEZ MORALES. 

RESIDENTE DE TERCER AÑO DE ANESTESIOLOGÍA



DEDICATORIAS

A mis Padres y Hermanos

Por su apoyo y comprensión durante estos años de difícil formación.

A mis Maestros

Especialmente al Dr Juan José Dosta Herrera y al Dr. Daniel Flores López, que me brindaron su apoyo para este trabajo.

A mi Asesor

Dr José Calzada por su colaboración y asesoría.

A mis Amigos

Que hicieron más fácil y llevadera mi estancia en la especialización.

RESUMEN.

Se ha observado que con el uso de anestésicos de inhalación se potencializa el efecto de los relajantes musculares, esta potencia resulta relevante clínicamente durante una anestesia, lo cual nos hace reducir de manera importante nuestros requerimientos para el mantenimiento anestésico. El objetivo del estudio fue evaluar la duración del bloqueo de atracurio en cirugía general con enflurano comparado con isoflurano.

MATERIAL Y MÉTODOS. Se estudiaron 40 pacientes sometidos a cirugía general, ASA I-III, se dividieron en forma aleatoria en 2 grupos (n= 20); se incluyeron aquellos pacientes derechohabientes de edad 20 a 50 años con un peso corporal ideal +/- 10 kilos al grupo 1 se le administró diazepam, fentanil, propofol, atracurio y (enflurano), al grupo 2, los mismos medicamentos más isoflurano. Se eliminaron aquellos pacientes que presentaron alteración a nivel de membrana, renales hepáticos y así mismo que presentaron complicaciones durante el evento quirúrgico (choque hipovolémico). Ambos grupos se les monitorizó la relajación muscular.

RESULTADOS: Se encontró una prolongación de la relajación en el grupo 1 (enflurano) 50%, y en el grupo 2 (isoflurano) un 36% encontrándose un valor de $p < 0.005$ siendo estadísticamente significativa.

CONCLUSION: Existe una prolongación del bloqueo neuromuscular del atracurio cuando se utilizan ambos anestésicos, enflurano e isoflurano, con predominio del enflurano.

PALABRAS CLAVE.

Diazepam, fentanil, propofol, atracurio, relajación muscular, enflurano, isoflurano.

SUMMARY

Inhalation anesthetics potentiate the effect of the neuromuscular relaxants, this finding is very important clinically in anesthesia, this reduce our requeriments anesthetics. The **OBJECTIVE** was evaluate the duration of atracurium besylate on general surgery with enflurane versus isoflurane.

MATERIALS AND METHODS: 40 general surgical patients, ASA I-III, randomly assigned in two groups (n=20); age 20-50 yr, weight \pm 10 kg. The group 1 received diazepam, fentanyl, propofol, atracurium and enflurane. The group 2 the same medicaments more isoflurane. Patients with membrane, renal, hepatic dysfunction were excluded and patients with surgical complications (hipovolemic shock). The muscle relaxation were measured in both groups.

RESULTS: We found, prolonged of muscle relaxation in group 1 (enflurane) 50% and group 2 (isoflurane) 36%; $p < 0.05$ was statistically significant.

CONCLUSION: Exist a prolongation of the neuromuscular blockade of atracurium with both anesthetics (enflurane and isoflurane) with enflurane predomination.

KEY WORDS: Diazepam, fentanyl, propofol, atracurium, muscle relaxation, enflurane, isoflurane.

INTRODUCCION.

La introducción de los relajantes musculares es prácticamente reciente, pese a ser descubiertos desde el siglo XVI. En Europa el curare fué conocido como el "terrible veneno", utilizado en las cuencas de Orinoco y Amazonas, usado en las puntas de las flechas para defensa de sus enemigos o para caza de animales, provocando parálisis y muerte.

Actualmente el descubrimiento de los relajantes es de gran utilidad en anestesiología para atenuar o abolir el tono muscular de la mayoría de los procedimientos quirúrgicos. Se puede producir bloqueo clínicamente de la transmisión neuromuscular por dos mecanismos; persistencia de la despolarización (bloqueo despolarizante) y por antagonismo de ésta (bloqueo competitivo).(6,7).

Los relajantes musculares no despolarizantes pertenecen a dos tipos estructurales básicos, compuestos aminoesteroideos (pancuronio, vecuronio, pipecuronio y rocuronio) y compuestos bencilisoquinolinas "curariformes" (d-tubocuranina, metocurina, doxacurio, mivacurio, cisatracurio, atracurio).(4,5).

El besylato de atracurio es una Bis-bencilisoquinolina. Derivado distante de la d-tubocuranina y sus raíces se remontan hacia el vino de la jungla amazónica. Un nuevo relajante muscular no despolarizante, con características diferentes a los ya existentes con un tiempo de latencia y acción cortos sin efectos cardiovasculares a las dosis terapéuticas, no acumulativo o con vía de eliminación única, al que se llamó Besylato de atracurio, se almacena a 45°C, degradación por vía de Hoffman e hidrólisis éster enzimática, metabolitos: laudanosina, monocrilato cuaternario, su excreción es por

orina y bilis sin efecto acumulativo (7,6,4). La recuperación del 95% de la primera concentración del tren de cuatro en promedio es de 44.1 min, el tiempo de recuperación de 25% a 75% es de 11.0 minutos.

El atracurio puede provocar liberación de histamina en menos de un tercio que la d-tubocuranina (enrojecimiento de piel), puede aumentar discretamente la presión intraocular, sin aumentar la presión intracraneana (5).

En estudios comparativos realizados por Stephen y colaboradores se observó que los anestésicos halogenados potencian los efectos neuromusculares de los relajantes musculares de un 20-50%, esto resulta clínicamente relevante en el transcurso de una anestesia, cuando los agentes volátiles han alcanzado las concentraciones requeridas para dicha interacción (8,9,10,11,12,13).

Se cree que los mecanismos por los cuales se aumenta el bloqueo neuromuscular es por aumento de flujo sanguíneo muscular de manera que una fracción mayor del relajante inyectado puede alcanzar la unión neuromuscular, puede inducir relajación en lugares próximos a la unión neuromuscular de la manera obvia, el Sistema Nervioso Central no disminuye la liberación de Ach en la terminación nerviosa motora, no tiene efecto demostrable sobre el receptor colinérgico, disminuye la sensibilidad de la membrana postsináptica a la despolarización (11,2,1)

Los anestésicos inhalatorios tienen efectos específicos sobre los cuales receptores de la ACh, también son capaces de producir relajación a través de su acción sobre Sistema Nervioso Central con mínimo bloqueo neuromuscular.

Los relajantes musculares pueden tener una evaluación repetida de la transmisión neuromuscular (o simplemente monitoreo neuromuscular).

Por lo anterior nosotros decidimos plantearnos el siguiente objetivo: Determinar si la duración de la relajación del besylato de atracurio más enflurano es diferente a la duración de la relajación mas isoflurano.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Previa aprobación del Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico 'La Raza', y consentimiento por escrito de los pacientes, se incluyeron en el estudio 40 pacientes sometidos a cirugía general; se formaron 2 grupos de 20 pacientes cada uno. A todos los pacientes se les realizó la valoración preanestésica un día antes de la cirugía y se verificó que reunieran los criterios de inclusión, la selección del paciente en ambos grupos fue al azar, los pacientes no supieron a que grupo pertenecían, solo el anestesiólogo que realizó el procedimiento. A los pacientes del grupo 1 se les administró atracurio 0.5 mg por kg de peso más enflurano. A los pacientes del grupo 2 se les aplicó atracurio 0.5 mg por kg de peso más isoflurano. A todos los pacientes una vez aplicada la venoclisis (en el dorso de cualquier mano) con punzocat número 17, se les monitorizó tomándoles tensión arterial no invasiva cada 5 minutos, saturación de oxígeno por medio de un oxímetro de pulso, cardioscopio con derivación V2, capnógrafo y aplicación de estetoscopio precordial, se limpió la mano izquierda o derecha del paciente en el trayecto del nervio cubital se colocaron dos electrodos, el transductor se colocó en el pulgar, y el termistor-sensor térmico, colocando sobre la eminencia tenar y fue fijada la mano extendida de tal modo que no tuviera movimiento durante el procedimiento anestésico.

Previa oxigenación con mascarilla facial administrándose oxígeno de 3-4 litros por minuto, administrando a todos los pacientes diazepam 2 mgr , narcosis basal con citrato de fentanilo a dosis de 2 a 3 mcg por kg de peso, seguido del hipnótico propofol

a dosis de 2 mgr por kg de peso, al perder la conciencia el paciente aún ventilándose con mascarilla, se aplicaba un estímulo basal de tren de cuatro con el neuroestimulador, el cual nos daba un 0% de relajación.

Después de la administración del relajante muscular (atracurio) a dosis de 0.5 mg. por kg de peso se intubaba al paciente en tiempo promedio de 3 minutos cuando el neuroestimulador nos marcaba un 100% de relajación y verificando con los datos clínicos del paciente, mantenimiento anestésico con oxígeno de 3-4 litros por minuto, y con un agente halogenado : enflurano o isoflurano a concentraciones que mantuvieran la frecuencia cardíaca y tensión arterial $> \pm 20\%$ de sus valores basales, así como dosis subsecuentes de citrato de fentanilo de 1-2 mcg por kg de peso por hora, el paciente se mantuvo con ventilación mecánica controlada, en un sistema semicerrado. Monitorizando la relajación muscular con el neuroestimulador con un estímulo de tren de cuatro tomándose el tiempo de inicio del relajante y la recuperación del 25%, 50%, 75% y 90%, en ambos grupos (enflurano vs isoflurano) al término de la cirugía se corroboró la recuperación de la relajación neuromuscular por arriba del 80% para tener la seguridad de no tener ningún paciente relajado, en ningún caso se tubo que utilizar reversión del relajante.

Al finalizar la cirugía y una vez extubado el paciente se retiraba el neuroestimulador. El paciente recuperado, extubado y despierto se pasaba a la sala de recuperación.

El análisis estadístico proporciones, medias, promedios, varianzas estandar y Ji cuadrada y F, considerando un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Los datos demográficos peso, edad, sexo, talla, estado físico fueron semejantes en ambos grupos sin encontrar diferencias significativas (ver tablas 1,2. Figuras 1, 2, 3).

En ambos grupos se aplicó anestesia general balanceada, 20 pacientes en el grupo 1 de enflurano y 20 pacientes del grupo 2 isoflurano manteniéndose en un MAC que mantuviera frecuencia cardiaca y presión arterial \geq 20% de su valor basal, y en cuanto al tiempo de cirugía se especifican en las tablas 3 y 4.

Posterior a la administración inicial de atracurio (0.5 mg por kg de peso), se obtuvo una depresión del tren de cuadro hasta del 0%, hasta su recuperación paulatina de la relajación. La prolongación observada en el grupo 1, recuperación del 25%: 59.8 minutos, 50%: 70.3 minutos, 75% :87.75 minutos, 90% :94.65 minutos, en el grupo 2 el 25%: 59.8 minutos, 50%: 70.3 minutos, 75%: 80.15 minutos obteniéndose un valor de alfa < 0.05 considerándose estadísticamente significativo (tabla 5).

La recuperación-observada del 25% al 75% en el grupo 1 fué 21 minutos con relación a la basal conocida de 11 ± 2 con aumento de un 90%. En el grupo 2 fué de 20 minutos con un porcentaje de 81% (tabla 6).

La recuperación del 90% del bloqueo neuromuscular en el grupo 1 (E) 94.65 minutos con un incremento del 50% sobre sus valores basales, en el grupo 2 (Y) 86.25 minutos con incremento en 36% sobre la basal. (tabla 7).

El porcentaje de la relajación se obtuvo por el estímulo del tren de cuadro registrado en el neuroestimulador TOF GUARD. El predominio de cirugías fue de colecistectomías laparoscópicas, en ninguno de los grupos se utilizó reversión del bloqueo

neuromuscular, ni hubo la necesidad de excluir pacientes del estudio por no reunir los criterios establecidos para éste.

DISCUSION

Los anestésicos volátiles, interactúan con los relajantes musculares no despolarizantes como el besylato de atracurio de diversas maneras (2), prolongándose la duración de los mismos como se ha analizado y reportado en estudios recientes. En sus investigaciones en diversos trabajos concluyen que la relajación muscular durante la anestesia inhalatoria es predominantemente un resultado del Sistema Nervioso Central o depresión del reflejo espinal y bloqueo mioneural.

Yet, Waland y colaboradores refieren que se puede deber a un simple reflejo de efectos de diferencias en concentración y potencia, de ser así el efecto del enflurano e isoflurano sobre la transmisión, no es única, pero representa el resultado de una gran potencialización significativa.

Se ha postulado también que esta prolongación sobre todo observado con enflurano ,que a bajas concentraciones produce prolongación de los relajantes musculares, y que a grandes concentraciones puede llegar a producir relajación quirúrgica tan buena como una depresión del músculo a una respuesta de twitch.

En otros estudios se ha reportado que los requerimientos de los relajantes disminuyen en presencia de enflurano e isoflurano hasta en un 70%. Shanks realizó un estudio con 30 pacientes en los cuales utilizó ambos halogenados encontrando una prolongación del efecto 38% para isoflurano y 40% para enflurano. Como se conoce existen estudios en los que dicha prolongación del efecto relajante se traduce en la disminución de nuevas dosis adicionales.

En nuestro estudio se observó una prolongación importante predominantemente enflurano con una prolongación del 50% e isoflurano del 36% coincidiendo con

estudios previos como el realizado por Wiltavvori que reportó un aumento del 20-50% (13).

Dicha prolongación también fué observada referente a la prolongación en la recuperación del 25% al 75% la cual nos reporta un aumento sobre los tiempos conocidos de acción del atracurio de un 80 a 90%.

Estos resultados que se obtuvieron en nuestro estudio se deduce lo siguiente : no existió influencia de los medicamentos (diazepam, fentanyl, propofol) utilizados en ambos grupos con respecto a prolongar el tiempo de duración del relajante, o que influyera en ello el tipo de cirugía a la cual se sometían los pacientes, ninguno presentó hipotermia, lo cual nos pudo haber modificado nuestros resultados y hasta prolongarnos más la eliminación de nuestro relajante. Se observó prolongación de la relajación en ambos grupos estudiados predominado en el grupo de enflurano.

CONCLUSION:

En nuestro estudio y con este tipo de pacientes encontramos que *sí existe una* prolongación del bloqueo neuromuscular con la utilización de agentes halogenados que varía de un 20-50% semejante a la de otros trabajos, y concluimos que esta prolongación es mayor con el uso del anestésico volátil enflurano. Así como la prolongación del 25 a el 75% que aumentó hasta en un 90%.

BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Mayer M, Doenicke A, Hofmann, Peter K. Onset and recovery of rocuronium (ORG 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1992; 69: 511-512.
- 2.- Rupp SM, Miller RD, Gencarelli PJ. Vecuronium-induced neuromuscular blockade during enflurane, isoflurane, and halothane anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 1984; 60: 102-105.
- 3.- Lebowitz MH, Blitt CD, Walts LF. Depression of twitch response to stimulation of the ulnar nerve during ethrane anesthesia in man. *Anesthesiology.* 1970; 33: 52-57.
- 4.- Basta SJ, Ali HH, Savarese JJ, Sunder N, et al. Clinical pharmacology of atracurium besylate (BW 33A): A new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesth Analg.* 1982; 61: 723-9.
- 5.- Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, et al. Histamine releasing potencies of atracurium, dimethylcurarine, and tubocurarine. *Br J Anaesth.* 1983; 55: 105s-6s.
- 6.- Miller R, Rupp S, Fishr D, et al. Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology.* 1984; 61: 444-53.
- 7.- Diefenbach C, Abel M, Buzello W. Greater neuro muscular blocking potency of atracurium during hypothermic than during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 1992; 75:675-8.
- 8.- Rupp S, Fahey M, Miller R. Neuromuscular and cardiovascular effects of atracurium during nitrous oxide-fentanyl and nitrous oxide-isoflurane anesthesia. *Br J Anaesth.* 1983; 55: 67s.
- 9.- Kansanaho M, Olkkola KT. Quantifying the effect of enflurane on atracurium infusion requirements. *Can J Anaesth.* 1995; 42: 103-6.

10.- Withington DE, Donati F, Bevan DR, Vari F. Potentiation of atracurium neuromuscular blockade by enflurane: time-course of effect. *Anesth Analg* 1991; 72: 469-73.

11.- Sokoll MD, Gercis SD, Mehta M, et al. Safety and efficacy of atracurium (BW33A) in surgical patients receiving balanced or isoflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1983; 58: 450-5.

12.- Stanski DR, Ham J, Miller RD, et al. time-dependent increase in sensitivity to d-tubocurarine during enflurane anesthesia in man. *Anesthesiology* 1980; 52: 483-7.

13.- Wirtavuori K, Meretoja OA, Taivainen T, et al. Time course of potentiation of halothane and isoflurane on mivacurium infusion. *Anesthesiology* 1993; 79: A939.

14.- Rupp SM, Fahey MR, Miller RD, Neuromuscular effects of atracurium during halothane-nitrous oxide and enflurane-nitrous oxide anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1985; 63: 16-9.

15.- Withington DE, Ffarcis MB, Donati F, et al. Potentiation of atracurium neuromuscular blockade by enflurane time-course of effect. *Anesth Analg* 1991; 72: 469-73.

16.- Kansanaho MD, Olkkola KT, Quantifying the effect of enflurane on atracurium infusion requirements. *Can J. Anaesth*; 42. 103-108.

Cuadro 5

Comparación del tiempo de recuperación de la relajación muscular en ambos grupos

% Recuperación	Enflurano	Isoflurano	Estadístico F	P
25 %	66.1 min.	59.8 min.	19.56	0.00006*
50 %	77.35 min.	70.3 min.	14.96	0.0003*
75 %	87.75 min.	80.15 min.	15.61	0.0002*
90 %	94.65 min.	86.25 min.	3.45	0.07*

* significativos con alfa < 0.05

Valores encontrados de $p^* < 0.05$ se consideran estadísticamente significativos.

Cuadro 6

Recuperación del 25 al 75% de relajación.

Relajante	Tiempo calculado del 25 al 75%)	(Tiempo basal reportado	% de prolongación
Enflurano	21 min.		11 min.	90%
Isoflurano	20 min.		11 min.	81%

Cuadro 7

Tiempo transcurrido para recuperación del 90% de la relajación.

Relajante	Tiempo calculado en min	Tiempo basal en minutos (reportado)	% de prolongación
Enflurano	94.65	63	50%
Isoflurano	86.25	63	36%

Cuadro 1**Características clínicas de ambos grupos**

Anestesia	Enflurano	Isoflurano
Sexo (M/F)	8/12	11/9
Edad (promedio) años	40.7 (+/-9.64)	42.8 (+/-7.29)
Talla (promedio) cm	1.59 (+/-0.084)	1.61 (+/- 0.080)
Peso (promedio) kg	61.7 (+/- 8.29)	63.3 (+/- 8.285)

Valores expresados en medias y SD.

Cuadro 2**Clasificación de ASA en ambos grupos**

Clasificación	Enflurano	Isoflurano
1	25% (5)	20% (4)
2	55% (11)	60% (12)
3	20% (4)	20% (4)
$J_i = 0.15$ $P = 0.92$ (no significativos)		

Cuadro 3**Intervenciones quirúrgicas en el grupo I (enflurano)**

Intervención quirúrgica	No	%
1.- Colectomía	13	65
2.- Apendicectomía	1	5
3.- Colostomía	1	5
4.- Drenaje de absceso	1	5
5.- Funduplicatura Nissen	1	5
6.- Ileostomía	1	5
7.- LAPE	1	5
8.- Resección de divertículo	1	5
Total	20	100

Cuadro 4

Intervenciones quirúrgicas en el grupo 2 (isoflurano)

Intervención quirúrgica	No	%
1.- Colectomía	4	20
2.- LAPE	3	15
3.- Ileostomía	2	10
4.- Apendicectomía	2	10
5.- PO Oclusión Intestinal	2	10
6.- Exploración vías biliares	2	10
7.- Histerectomía	1	5
8.- Lavado peritoneal	1	5
9.- Colocación de malla	1	5
10.- Resección de adenoma	1	5
11.- Resección de divertículo	1	5
Total	20	100

DISTRIBUCION SEGUN TALLA Y PESO

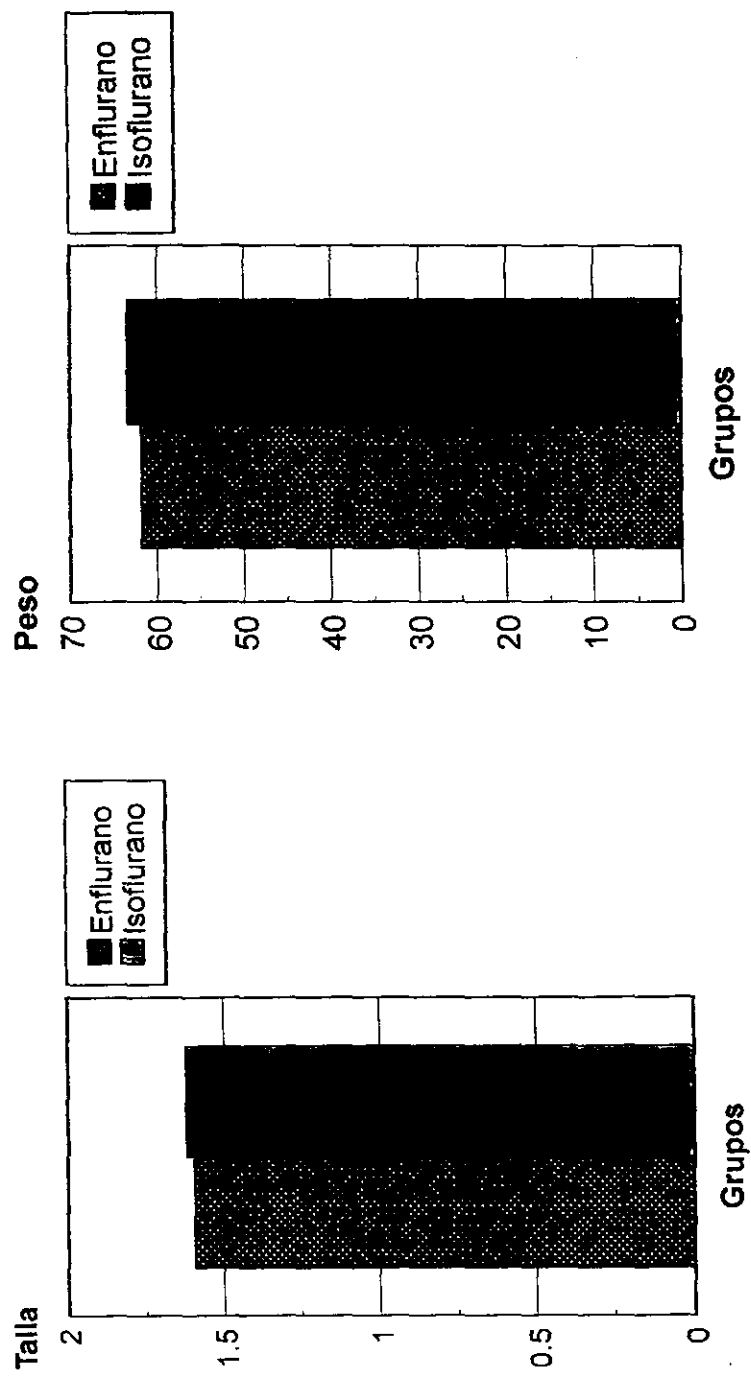


FIGURA 1

DISTRIBUCION POR SEXO EN AMBOS GRUPOS

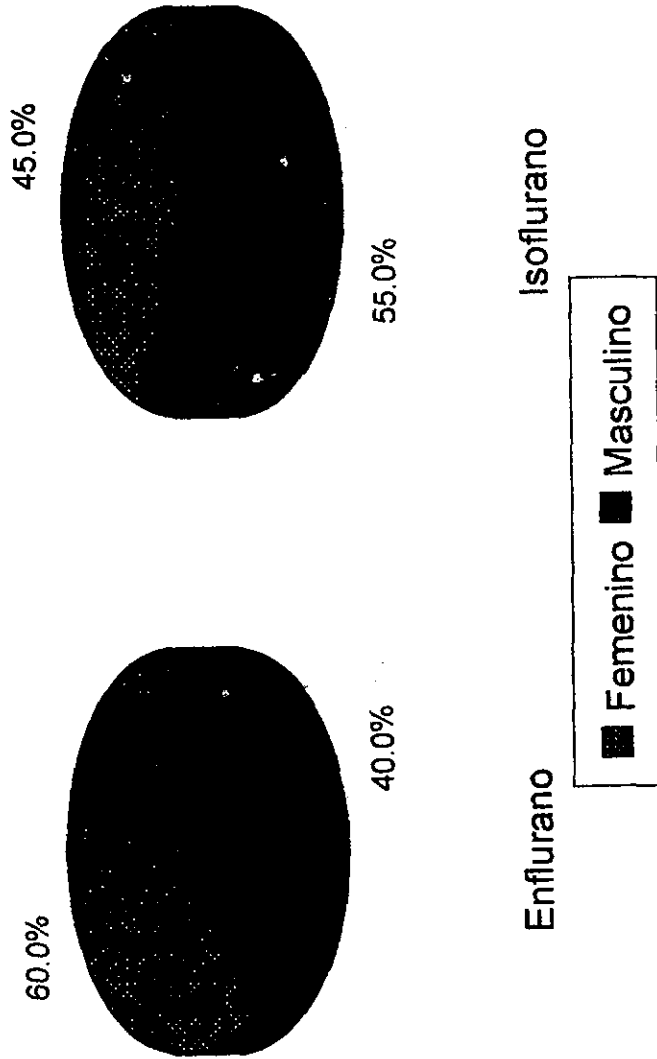


FIGURA 2

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

CLASIFICACION DE LA ASA EN AMBOS GRUPOS

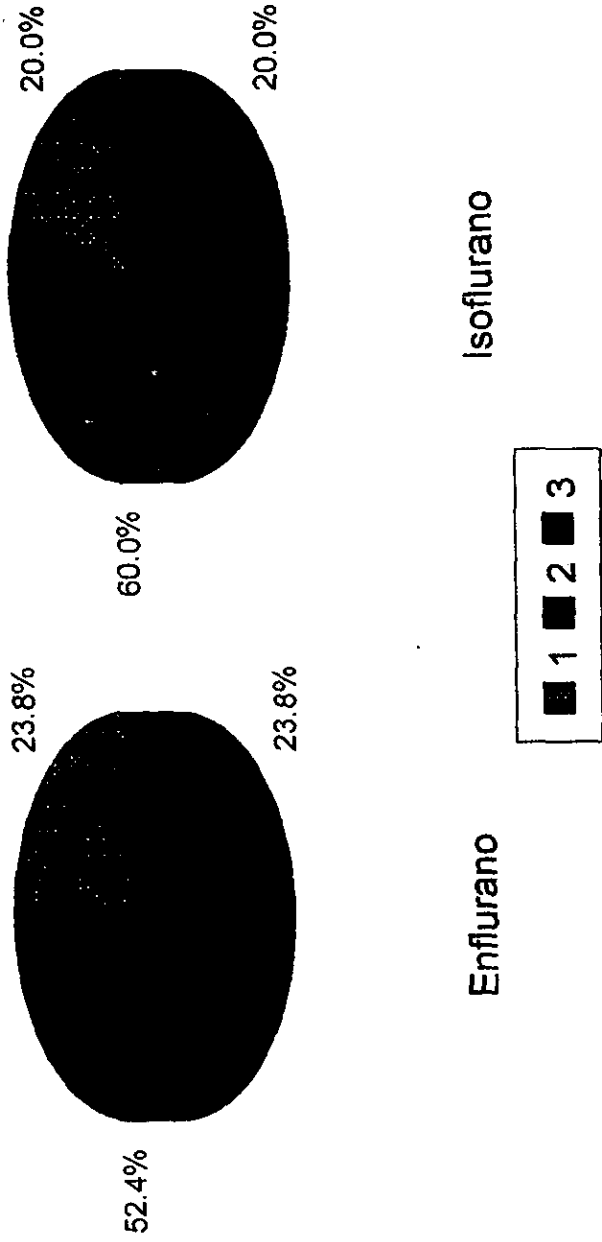


Figura 3.

COMPARACION DEL TIEMPO DE RELAJACION EN AMBOS GRUPOS

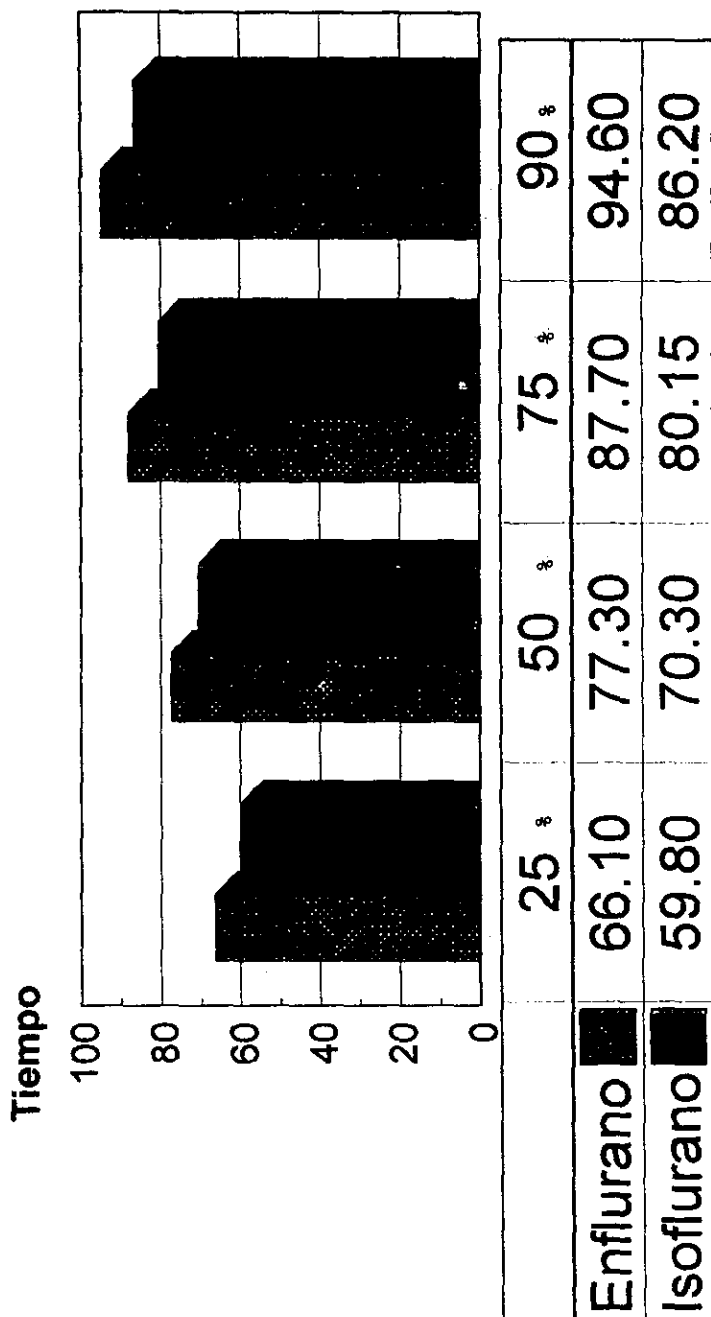


Figura 4

TIEMPO DE RECUPERACION DEL 25 AL 75%, EN AMBOS GRUPOS.

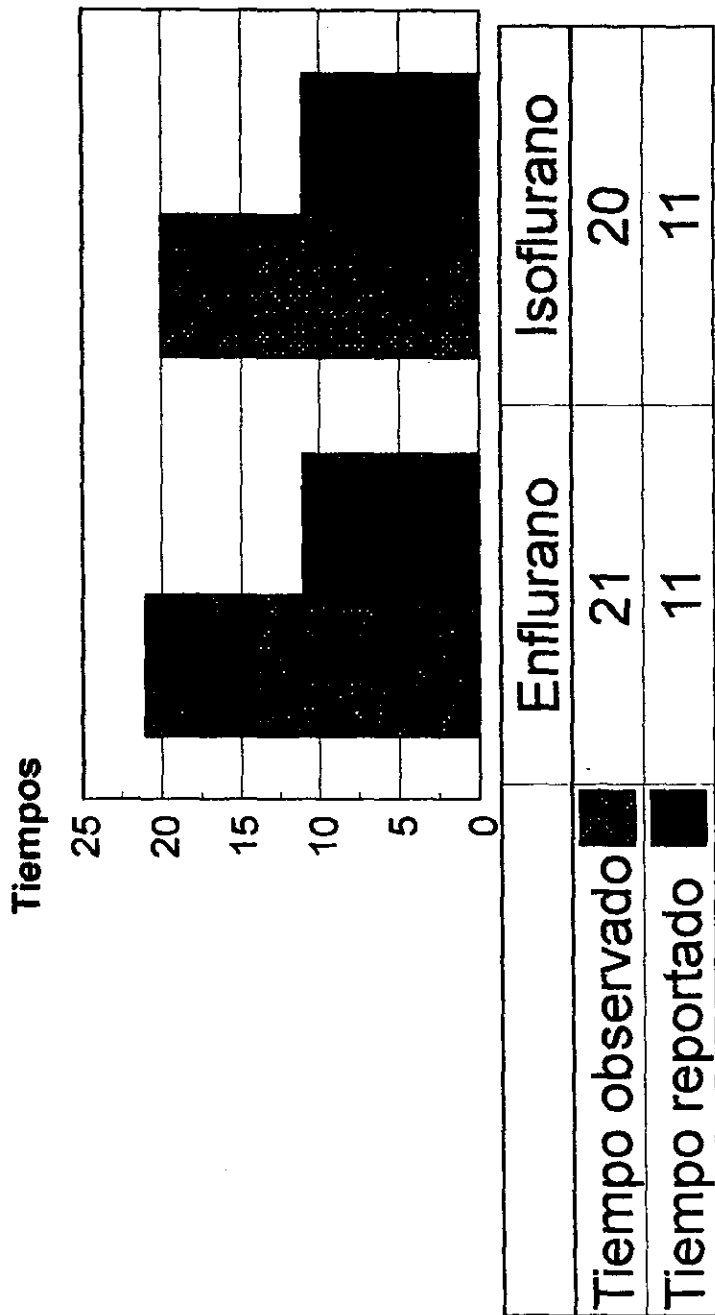
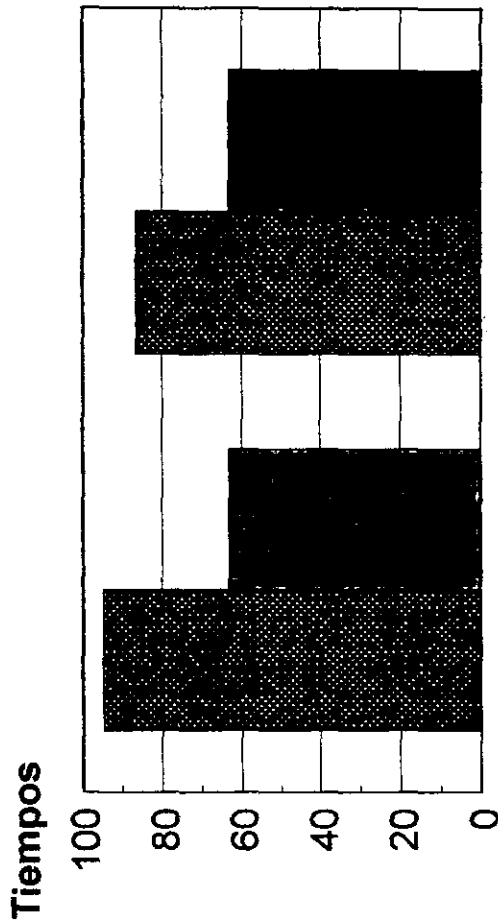


FIGURA 5

TIEMPO DE RECUPERACION DEL 90% EN AMBOS GRUPOS



	Enflurano	Isoflurano
Tiempo observado	94.65	86.25
Tiempo reportado	63.00	63.00

Figura 6.