

11202

# Universidad Nacional Autónoma de México



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



## Efecto de la Temperatura del Besilato de Atracurio Sobre su Farmacocinética y Farmacodinámica



hospital de especialidades

DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA

### TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA PRESENTA

DRA. ARACELI BAÑUELOS FLORES

MEXICO, D. F.



IMSS

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

m342303

2005



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.

A mis padres. FRANCISCO Y MARTINA

Con profundo cariño y amor-  
a quienes les debo lo que -  
soy. porque siempre han a--  
lentado mi superaci3n.

A mis hermanos. ROCIO, TERE, HUGO Y LUIS.

Con cari3o, porque en un futuro no  
muy lejano alcancen la meta que se  
hayan propuesto, como hoy lo hago-  
yo.

A DAVID.

Por el amor desinteresado y la pa-  
ciencia que siempre me ha manifes-  
tado.

Al Dr. Mario Calderòn Mancera.

Con admiraciòn y respeto por  
el interès que ha demostrado  
durante estos tres años, pa-  
ra la formaciòn de aneste --  
siòlogos bien preparados.

Al Dr. Juan Josè Dosta Herrera.

Por su valiosa ayuda en la -  
realizaciòn de este trabajo.

A todos: Los mèdicos anestesiòlogos  
del CENTRO MEDICO "LA RAZA".  
por su enseñaanza, paciencia  
y confianza que siempre me-  
manifestaron.

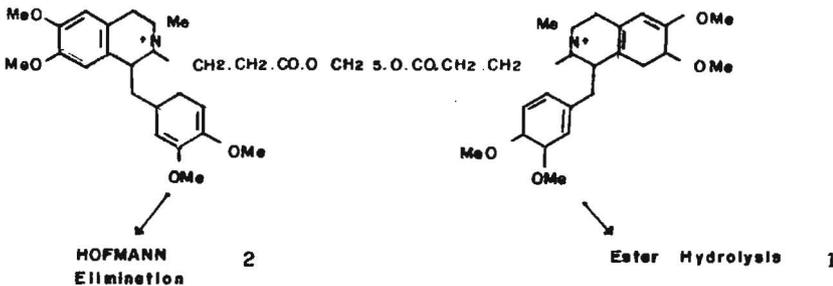
EFFECTO DE LA TEMPERATURA DEL BESILATO DE ATRACURIO  
 SOBRE SU FARMACOCINETICA Y FARMACODINAMICA

\* DRA. ARACELI BAÑUELOS FLORES.

\*\* DR. JUAN JOSE DOSTA HERRERA.

\*\*\* DR. MARIO CALDERON MANCERA.

El besilato de atracurio se desarrollò y sintetizò en 1979 por Stenlake. Es un bloqueador neuromuscular de corta duraciòn, que se obtiene de la sìnthesis de los constituyentes quìmicos de la planta *Leontice leontopetallum* Linn a nivel de uno de sus nitrògenos constituyentes principales, designado como petalina que es una sal cuaternaria.



HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO "LA RAZA"  
 INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

\* Mèdico Residente de anestesiologìa [3 er año].

\*\* Mèdico Anestesiòlogo.

\*\*\* Mèdico Jefe del Departamento de Anestesiologìa.

**TESIS CON  
 FALLA DE ORIGEN**

Actualmente se sabe que el besilato de atracurio es un nuevo -- relajante neuromuscular, no despolarizante, de corta duraciòn - con curso de acciòn predecible ya que cuenta con una vida media de aproximadamente 20 minutos y tiempo de inicio de acciòn de -- 2 minutos. Ademàs conserva estabilidad hemodinàmica, no posee - efectos acumulativos, porque su vìa de eliminaciòn es diferente- de todos los relajantes neuromusculares.

La eliminaciòn se realiza en el 60% por vìa hepàtica y 40% por-- vìa de Hofmann e hidrolisis de ester. La vìa de Hofmann reacciòn no enzimàtica dependiente de la temperatura y pH fisiològico, en la cual el besilato de atracurio se divide rapidamente en meta-- bolitos inactivos, siendo uno de ellos el mäs importante, la --- laudanosina.

Comparado con otros relajantes neuromusculares como el pancuro-- nio es menos potente, pero asociado a la succinilcolina aumenta su potencia no modificandose el tiempo de acciòn, cuando inter-- actua con otros agentes como el halotano, el bloqueo neuromuscular se potencializa y cuando lo hace con enflurano el tiempo de bloqueo neuromuscular aumenta.

El objetivo del presente estudio es determinar la influencia de la temperatura del besilato de atracurio en el tiempo de inicio intensidad y duraciòn del bloqueo neuromuscular.

## MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizó en 36 pacientes de ambos sexos, con edades entre los 18 y 40 años y peso corporal no mayor del 10 por ciento del ideal, con clasificación A.S.A. 1 y 2, la mayor parte de los procedimientos realizados fueron de cirugía plástica. El estudio fue aprobado por la división de enseñanza e investigación del Hospital de Especialidades del Centro Médico "La Raza".

Los pacientes se dividieron en tres grupos de forma aleatoria.

Todos los pacientes recibieron la misma dosis y tipo de inductor la misma dosis de besilato de atracurio. La temperatura del besilato de atracurio se modificó de dos formas: a) por medio de almacenamiento en hielo, hasta obtener una temperatura de 5°C, b) mediante la colocación en baño maría a 37°C. Se consideró la temperatura ambiente a 20°C.

A los pacientes de cada grupo les fue administrado el besilato de atracurio en base al siguiente esquema:

Grupo I 500 mcg x kg de peso a 5°C.

Grupo II 500 mcg x kg de peso a 20°C.

Grupo III 500 mcg x kg de peso a 37°C.

A ningún paciente se le administró medicación preanestésica.

El manejo anestésico se inicio con fentanyl I.V. 2 mcg x kg de peso como narcosis basal, posteriormente se administrò dosis única de besilato de atracurio como relajante muscular, la inducción se realizò con tiopental dosis de 5 mg x kg de peso. La anestesia se mantuvo con oxígeno al 100 por ciento, 3 litros por minuto y enflurano a concentraciones de 2 volùmenes por ciento. La ventilación en cada paciente, fuè mecànica controlada con ventilador Mark 4-A, a 20 cm de agua de presión. Los pacientes recibieron monitoreo tipo II.

La relajación muscular se monitorizò posterior a la administración endovenosa de besilato de atracurio con estimulador de nervios perifèricos "Microstim" P/N 100231 (Organon Teknica Houston)

Se colocaron dos electrodos en la superficie de la piel, siguiendo el trayecto del nervio cubital, con electrodo proximal a nivel del canal de la epitròclea y electrodo distal a nivel de la muñuca, empleandose la prueba de "Tren de Cuatro" (estímulo eléctrico de 2 Hertz en dos segundos). Se midieron los siguientes parámetros.

1. Tiempo de inicio del bloqueo neuromuscular.
2. Intensidad del bloqueo neuromuscular.
3. Duración del bloqueo neuromuscular.

Empleandose como método estadístico la t de Student.

## RESULTADOS

Se estudiaron 36 pacientes divididos en 3 grupos, cada grupo formado por 12 pacientes, los que fueron sometidos a menajes quirúrgicos de cirugía plástica. No se encontró diferencia en los parámetros de edad, peso y talla en nuestros pacientes. [figura y Tabla 1].

En cuanto a los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos-- estudiados [Tabla 2], encontramos que el tiempo de inicio del -- bloqueo neuromuscular fue mayor para el grupo III al compararlo con el grupo I y II, observandose una diferencia estadísticamente significativa de  $p < 0.0005$  y  $p < 0.0005$  respectivamente. [Figura 2].

La intensidad del bloqueo neuromuscular, también presentó diferencias, mayor intensidad de bloqueo neuromuscular para el grupo I al compararlo con el grupo III,  $p < 0.0001$ . Observandose también mayor intensidad de bloqueo neuromuscular al comparar el grupo II con el III  $p < 0.005$ . [Figura 3].

En lo que respecta a la duración del bloqueo neuromuscular, observamos diferencia estadística al comparar el grupo I con el grupo III y II con  $p < 0.005$  para ambos grupos. [Figura 4].

## DISCUSION

El besilato de atracurio es un relajante muscular de corta -- duraciòn, su excreciòn puede depender del riñòn o del hìgado, -- debido a que sufre eliminaciòn de hofmann, forma de descomposi-- ciòn espontanea de los grupos amonio cuaternario a pH alcalino.

Su mecanismo de acciòn impide la despolarizaciòn de la placa mo-- tora, es atraido a los lugares de reconocimiento de la acetilco-- lina de las unidades alfa y mientras se encuentra en ese sitio -- la apertura del canal iònico no se realiza es una reacciòn compe-- titiva entre acetilcolina y atracurio.

Los factores generales que rigen la farmacocinètica de los rela-- jantes musculares son:

1. factores que influyen sobre la cantidad de fàrmaco libre -- en sangre.
2. factores que modifican el paso de los relajantes muscula-- res de la sangre a la uniòn neuromuscular. Su concentra -- ciòn dependera, del volumen, dosis, velocidad de inyecciòn -- asi como del tiempo de circulaciòn. [1,2].

Nosotros estudiamos la disposiciòn y el efecto del besilato de -- atracurio a diferentes temperaturas (50°C, 20°C, 37°C), para eva-- luar la contribuciòn en su farmacocinètica y farmacodinàmica.

Miller et. al. [3], reportò que el tiempo de inicio para provo--  
car bloqueo neuromuscular al 100 por ciento se encuentra entre--  
4 y 8 minutos y al aumentar tres veces la dosis efectiva 90 ---  
(100-250 mcg por kg de peso) de besilato de atracurio, el tiempo  
de inicio de la relajaciòn muscular es de 1.2 a 1.3 minutos. En  
nuestro estudio observamos que el tiempo de inicio del bloqueo -  
neuromuscular fuè mayor para el grupo III al compararlo con el -  
grupo I y II, pero se encuentran dentro del tiempo reportado por  
Miller.

En cuanto a la intensidad del bloqueo neuromuscular observamos--  
mayor intensidad de relajaciòn en los grupos I y II al comparar--  
lo con el grupo III, ningùn estudio realizado hasta el momento--  
ha reportado el efecto que tiene la temperatura sobre la inten--  
sidad de la relajaciòn muscular. Robertson y Booiij [4], reporta--  
ron que al administrar la dosis efectiva 90 en dosis ùnica, el --  
grado de bloqueo neuromuscular alcanzado es del 85 por ciento y  
se necesita aumentar tres veces la dosis efectiva 90 para obte--  
ner bloqueo neuromuscular al 100 por ciento.

Marrett y Nigrovid [5,6], en estudios in vitro y en animales ob--  
servaron que la temperatura es un factor importante en la degra--  
daciòn del besilato de atracurio (Vía de Hofmann), al aumentar -  
la temperatura considerada como fisiològica 37°C, la degradaciòn  
es mayor y al disminuirla es màs lenta.

Nosotros encontramos que el tiempo máximo de duración del bloqueo neuromuscular fue mayor en el grupo III y II al compararlo con el grupo I, estos resultados no concuerdan con los resultados obtenidos por los autores antes mencionados, pero se encuentran pero se encuentran dentro de los resultados reportados por Payne y Hughes [7], ellos reportan que la duración de la relajación muscular se relaciona con la dosis administrada de besilato de atracurio, dosis de 200 mcg por kg de peso reportan una duración de  $28.9 \pm 2.3$  minutos, al aumentar la dosis a 600 mcg por kg de peso, la duración de la relajación muscular es de  $34.5 \pm 4.4$  minutos.

Ward y Fisher [8,9], en estudios farmacocinéticos realizados, reportan vida media de eliminación de 19.9 minutos, posterior a la administración de dosis única de 300 a 600 mcg por kg de peso en pacientes sanos y con falla renal, con tiempo de duración de bloqueo neuromuscular de 69 minutos, al administrar dosis de 500 mcg por kg de peso. Fahey et.al. [10].

De los parámetros estudiados, observamos que apesar de reportar diferencia estadística al variar la temperatura, nuestros resultados se encuentran dentro de los parámetros obtenidos por otros autores.

## CONCLUSIONES

Al variar la temperatura del besilato de atracurio, se modifica el tiempo de inicio, la intensidad y la duración del bloqueo neuromuscular, conservandose mayor estabilidad farmacocinética y farmacodinámica del besilato de atracurio a temperatura de 5°C.

Es importante el almacenamiento y el manejo que se le de al besilato de atracurio antes de su administración, esto nos permitirá predecir la acción y comportamiento del fármaco.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

## RESUMEN

Para determinar la influencia de la temperatura sobre la farmacocinética y farmacodinámica del besilato de atracurio. Se estudiaron 36 pacientes divididos en tres grupos, se administrò besilato de atracurio como bloqueador neuromuscular, 500 mcg por kg de peso, dosis única I.V. a diferente temperatura de almacenamiento (5°C, 20°C, 37°C).

Los parámetros evaluados fueron: tiempo de inicio, intensidad y duración del bloqueo neuromuscular.

Encontrando diferencia estadística en los tres parámetros evaluados.

## SUMMARY

To determine the influence of the temperature in pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium besylate, were examined thirty six patients divided in three groups.

The atracurium besylate  $0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  was given as an i.v. dosis - single a different storage temperature ( $5^{\circ}\text{C}$ ,  $20^{\circ}\text{C}$ ,  $37^{\circ}\text{C}$ ).

The onset time, intensity, and duration of action muscular blockade were evaluated. We found differences statistical in three - parameters evaluated.

(key words: neuromuscular blockade: atracurium besylate.

pharmacokinetics, pharmacodynamics: onset time, intensity and duration of action.)

"DATOS DEMOGRAFICOS"

GRUPO	NUMERO DE PACIENTES.	TEMPERATURA (°C)	EDAD	PESO (kg)
I	12	5	30.3 ± 6	65 ± 6
II	12	20	27.8 ± 6	61 ± 10
III	12	37	25.8 ± 6	60 ± 5

TABLA 4

T A B L A 2.

" RESULTADOS "

FARMACOCINETICOS Y FARMACODINAMICOS

GRUPO	DOSIS (mg x kg)	TIEMPO DE INICIO DE LA RELAJACION MUSCULAR (min)	INTENSIDAD DE LA RELAJACION MUSCULAR %	DURACION DE LA RELAJACION MUSCULAR (min)
I	500	3.3 ± 0.4 <sup>m</sup>	95 ± 5	24 ± 2
II	500	3.7 ± 0.5	90.8 ± 5	27.7 ± 4
III	500	3.8 ± 1	85 ± 5	30 ± 7

FIGURA I  
" R E S U L T A D O S "

EDAD PROMEDIO DE LOS PACIENTES.

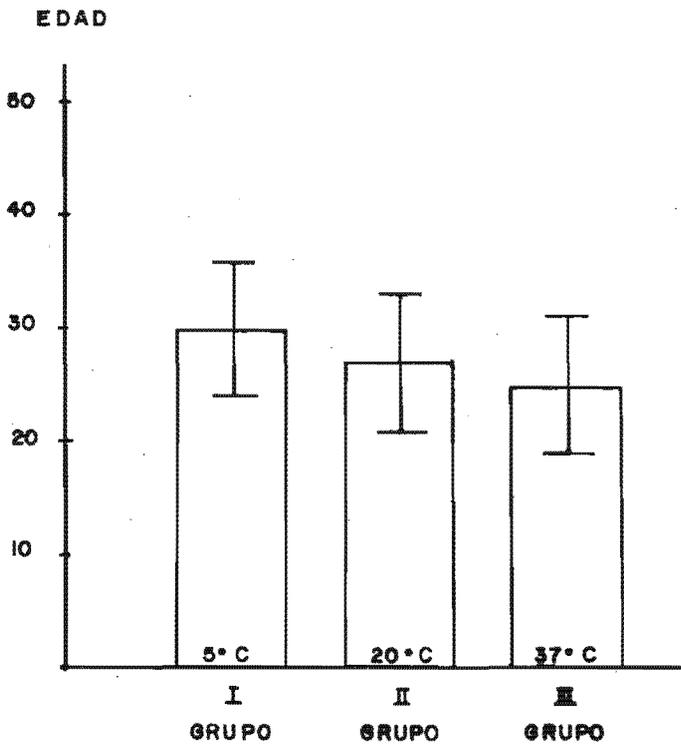


FIGURA 2  
" R E S U L T A D O S "

TIEMPO DE INICIO DE LA RELAJACION MUSCULAR.

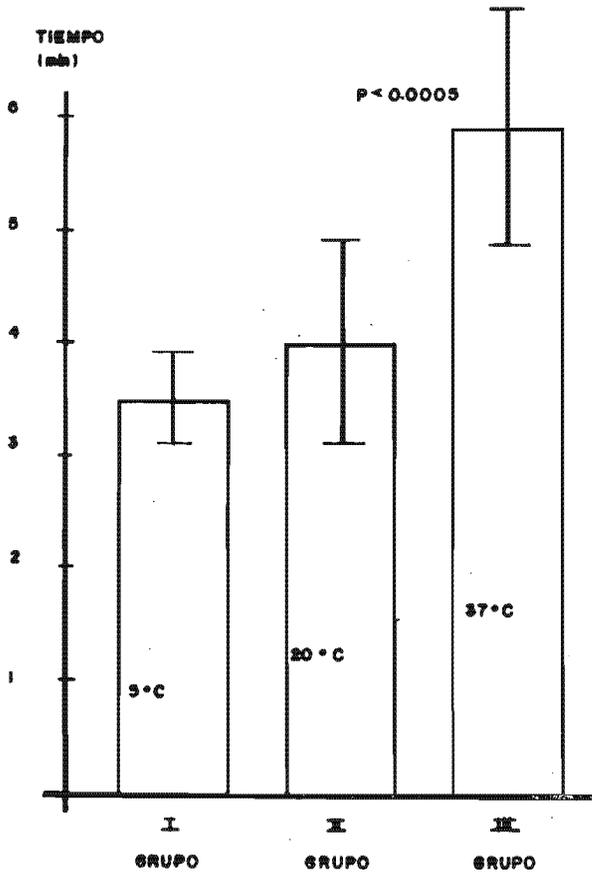


FIGURA 3

"RESULTADOS"

INTENSIDAD DE LA RELAJACION MUSCULAR.

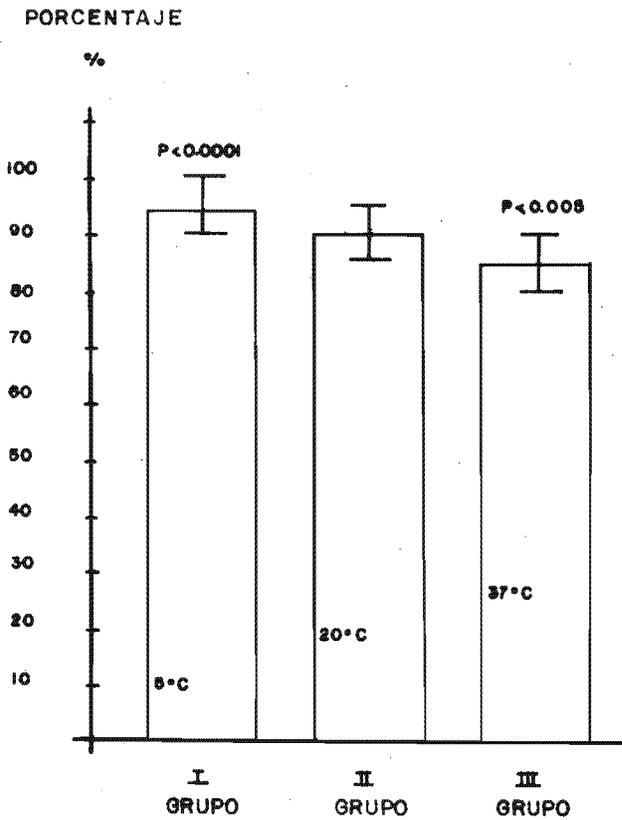
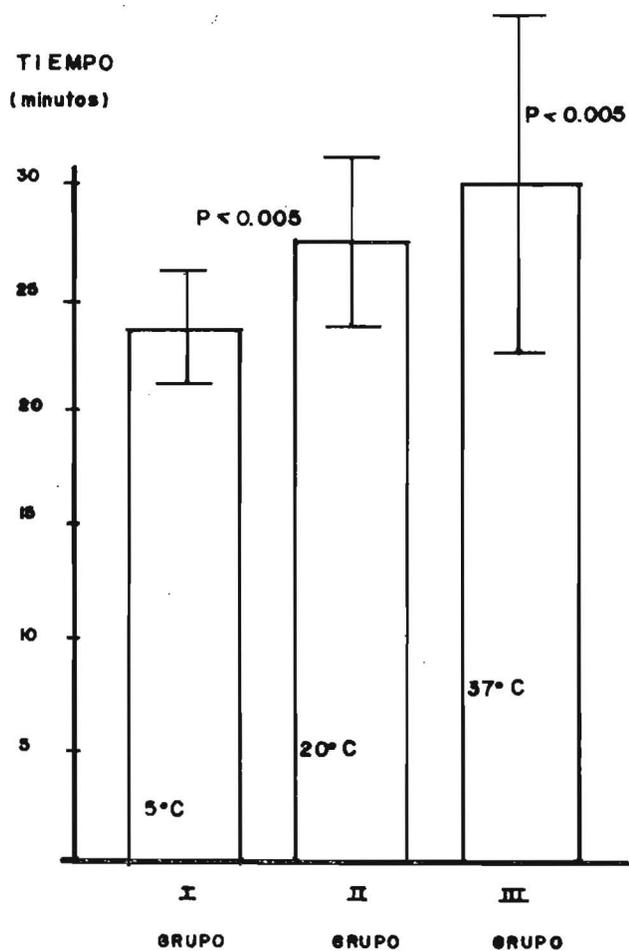


FIGURA 4  
" RESULTADOS "

DURACION DE LA RELAJACION MUSCULAR



## BIBLIOGRAFIA

1. Stenlake B Waigh D Urwin J Atracurium conception and inception Br J Anaesth 1983;55s:3-10.
2. Hughes R Chapple D The pharmacology of atracurium a new competitive neuromuscular blocking agent Br J Anaesth 1981;53:-31-44.
3. Miller R Rupp S Fisher D et.al. Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium Anesthesiology 1984;61:444-53.
4. Robertson E Booij L Fragen R et.al. Clinical comparasion of - atracurium and vecuronium (ORG NC 45) Br J Anaesth 1983;55:--125-129.
5. Marret R Thompson C Webb F In vitro degradation of atracurium in human plasma Br J Anaesth 1983;51:61-66.
6. Nigrovid V Aven M Wajskel A Enzimatic hydrolisis of atracu -- rium in vivo Anesthesiology 1985;62:606-609.
7. Payne J Hughes R Evaluation of atracurium in anaesthetized -- man Br J Anaesth 1981;53:45-54.
8. Ward S Neill E Weatherly B Pharmacokinetics of atracurium besylate in healthy patients Br J Anaesth 1983;55:113-117.
9. Fisher D Fahey M Rosen J Elimination of atracurium in humans- Contribution of Hofmann elimination and ester hidrolysis Anes<sup>u</sup>esthesiology 1986;65:6-12.
10. Fahey M Rupp S Fisher D The pharmacokinetics and pharmacody- namics of atracurium in patients whit and whitout renal fail<sup>u</sup>ure Anesthesiology 1984;61:699-702.