

11202  
221 43



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina  
División de Estudios Superiores

EFFECTOS DEL ATRACURIUM A DOSIS FRACCIONADA SOBRE  
LA PRESION INTRAOCULAR

TESIS DE POSTGRADO

Que para obtener el título de  
ANESTESIOLOGO  
p r e s e n t a

Dr. Sergio Mateos Nogueira

Centro Hospitalario "20 de Noviembre"



México, D. F.

TESIS CON  
FALLA LE ORIGEN

1986



## **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.

## CONTENIDO

	PAGINA
INTRODUCCION .....	1
DATOS HISTORICOS .....	4
GENERALIDADES .....	6
MATERIAL Y METODO .....	20
RESULTADOS .....	23
COMENTARIOS .....	31
CONCLUSIONES .....	35
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	36

## INTRODUCCION

El gran incremento en el uso de la anestesia general en cirugía oftálmica ha sido testigo de la significativa contribución hecha por el anestesiólogo.

A causa del desarrollo de agentes y técnicas mejoradas, el anestesiólogo puede optimizar condiciones para tal cirugía. Aparte de proporcionar una inmovilidad y un campo descongestionable, él puede, por manipulación de factores a su disposición disminuir la presión intraocular y así mismo, minimizar el peligro de expulsión del contenido intraocular durante la cirugía en ojo.

La anestesia general para cirugía intraocular, necesita del uso de agentes y técnicas anestésicas las cuales produzcan condiciones estables en cuanto a la presión intraocular y arterial, tales técnicas frecuentemente incluyen el uso de bloqueadores neuromusculares que permitan una adecuada relajación para el desarrollo de la laringoscopia e intubación endotraqueal. (2)

La succinilcolina, un bloqueador neuromuscular despolarizante, es comunmente la droga de elección para facilitar la rápida intubación de la traquea durante la inducción de la anestesia, en aproximadamente 60-90 seg. seguida por una rápida recuperación del bloqueo neuromuscular (80) pero frecuentemente se asocia con algún efecto indeseable tal como: incremento en la presión intraocular ( 10, 16, 18, 43, 49) fasciculaciones musculares (78) dolor muscular postoperatorio (78) hiperkalemia (80) aumento de la presión intragástrica (58) hipertermia maligna (32) por lo que en circunstancias donde la succinilcolina está contraindicada, se ha sugerido el uso de relajantes neuromusculares no-despolarizantes (12).

Al incrementar la dosis de las drogas bloqueadoras neuromusculares no-despolarizantes, disminuye el tiempo de inicio del bloqueo neuromuscular completo, pero también aumenta el po-

tencial de sus efectos secundarios como taquicardia con pancu ronio ( 5, 9, 12, 19) hipotensión con d-Tubocurarina (14) pro longación del bloqueo neuromuscular (47) liberación de hista mina con atracurio (7, 27).

En la búsqueda de una técnica en la cual se disminuya el tiempo de latencia del bloqueo neuromuscular, se ha descrito y empleado el uso de "Dosis fraccionada" de relajantes mus culares no-despolarizantes (25, 79) donde se ha demostrado - que el inicio del bloqueo neuromuscular es más rápido (menos de 90 seg) cuando una droga bloqueadora neuromuscular no-des polarizante es precedida por una dosis pequeña de la misma u otra droga bloqueadora neuromuscular no-despolarizante.

El atracurio, medicamento de interés en este estudio, es uno de los agentes neuromusculares no-despolarizantes de más reciente descubrimiento (6, 37, 38, 41, 62, 63) del cual se ha visto que no modifica la presión intraocular cuando es ad ministrado en bolo (83) produciendo una mayor estabilidad - cardiovascular (37-9) y un tiempo de bloqueo neuromuscular - más corto (63).

Este tipo de relajante se ha usado en diversos tipos de cirugía, tanto para el proceso de intubación (29) como para la relajación continua durante el transoperatorio (24) desde pacientes sanos sometidos a cirugía de rutina (38) hasta pa cientes críticamente enfermos (76) o con insuficiencia renal o hepática (39) ya que debido a su vía de eliminación Hofmann, no depende para su inactivación de mecanismos renales ni hepá ticos (55, 76).

El objetivo de este estudio está enfocado a determinar - los efectos del Atracurio sobre la presión intraocular y su - repercusión hemodinámica, utilizando dosis fraccionadas, ya que la importancia de mantener una presión intraocular dentro de los límites preanestésicos, evitar el aumento durante la la ringoscopia e intubación endotraqueal, así como el contar con un período de latencia más corto para la intubación con efec tos cardiovasculares mínimos ó nulos, podría determinar el

pronóstico en la cirugía oftálmica.

La determinación de la eficacia de un medicamento nuevo como el Atracurio a través de su conocimiento de su repercusión sobre la presión intraocular, utilizando una técnica - que reduzca el tiempo de latencia para la intubación, podrá contribuir a la incorporación de un nuevo recurso en la práctica de la anestesia para la cirugía oftálmica y más aún en la de urgencia.

## DATOS HISTORICOS

La obtención de la relajación muscular, indispensable para numerosas técnicas, es una de las metas de la anestesia general. Hasta antes del empleo del primer relajante que se admitió en la práctica clínica (Curare 1942) la relajación solamente era posible por medio de una anestesia profunda (21).

Es evidente que esta forma de obtener relajación muscular trae consigo grandes peligros para el paciente y por lo demás es poco satisfactoria.

El advenimiento del curare ha venido a marcar una nueva etapa en el proceso de la anestesia general y a partir de esos momentos los esfuerzos de los investigadores se han concentrado en descubrir mejores agentes bloqueadores neuromusculares.

Así, Hunt y Traveau en 1906 describieron la acción farmacológica del suxametonio, Boue descubrió la galamina en 1948 Hewitt y Savage en 1964 demostraron la acción del bromuro de pancuronio, Hugin y Kissling introdujeron a la anestesia el uso del alcuronio, en 1972 Simpson el Fazadinio y en 1975 el ORG NC45 por Agoston. (42)

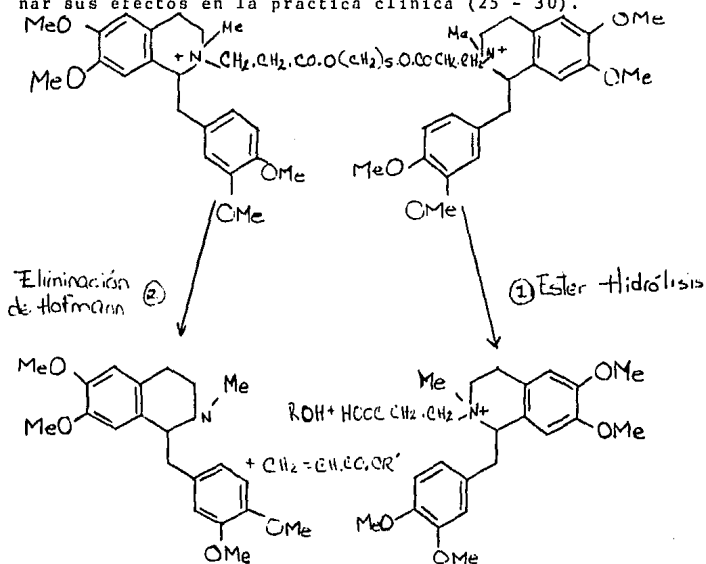
El besilato de atracurio, cuya fórmula estructural es: dibezosulfonato de 2, 2 (3, 11 - dioxo - 4, 10 - dioxotridecieno) - bis - (6, 7, dimetoxi - 1 - (3, 4 - dimetoxibencil) - 2 - metil - 1, 2, 3, 4 - tetrahidroisoquinolina) es uno de la nueva serie de agentes de bloqueo neuromuscular, el cual se ha desarrollado como un intento para superar las desventajas de otras drogas bloqueadoras (Stenlake, 1979).

En la siguiente figura se muestra la estructura química indicando sus posibles vías metabólicas.

Estas son una ester-hidrólisis enzimática para producir meta-  
bolitos monocuaternarios y una descomposición por la llamada  
"Eliminación Hofmann", el cual es un proceso de degradación  
conocido desde 1851 y consiste en la ruptura de una de las -  
moléculas del carbono nitrogenado de la sal cuaternaria, parti-  
tiendo la molécula con pérdida de la carga positiva del nitró-  
geno, teniendo como resultado la destrucción de la estructu-  
ra bicuaternaria, esencial en las propiedades de bloqueo neu-  
romuscular.

Este proceso se lleva a cabo a un pH fisiológico y tempe-  
ratura normal. Por otra parte los metabolitos que resultan  
de ambas vías metabólicas potenciales, carecen de efectos -  
cardiovasculares o neuromusculares en proporciones mayores -  
que aquéllos que pudieran estar presentes después de la admi-  
nistración de atracurio en dosis que producen bloqueo neuro-  
muscular (37, 38, 63).

Durante los últimos años han aparecido múltiples inves-  
tigaciones que sobre este fármaco se han hecho, para determi-  
nar sus efectos en la práctica clínica (25 - 30).





## GENERALIDADES.

### ANESTESIA Y PRESION INTRAOCULAR.

Muchos procedimientos se llevan acabo en presencia de - presión intraocular (PIO) normal o elevada. La importancia de mantener una presión en un rango normal puede facilitar la técnica oftalmológica. Para lograr lo anterior es necesario tener conocimiento de la fisiología y factores farmacológicos involucrados en el control de la presión intraocular.

### DETERMINANTES FISIOLÓGICOS DE LA PRESION INTRAOCULAR

La presión intraocular (PIO) es definida como la presión que ejerce el contenido del ojo contra la pared que los contiene. Es determinada por los volúmenes de varios componentes dentro del ojo, los cuales ejercen presión fuera de la pupila, la compliance intrínseca y la fuerza externa compresiva, causan una presión que es ejercida dentro de la pupila. Los componentes dentro del ojo pueden sufrir cambios significativos en volumen incluyen el humor acuoso y sangre, cambios en esos volúmenes pueden alterar significativamente la presión intraocular.

La compresión externa del globo, la contracción directa de cualquiera de los músculos extraoculares de otra manera, - pueden incrementar directamente la presión intraocular pero - pueden tener también efectos indirectos para inducir cambios en el volumen de los componentes intraoculares.

La presión intraocular es considerada normal dentro de un rango de 10-20 mmHg, pero el rango puede ser mucho más en la población general. Una variación diurna de 2-3 mmHg es considerada normal. (26)

Debemos enfatizar que factores involucrados en alteraciones crónicas de la PIO son de poca relevancia para el anestesiólogo, dado que, solo le son de interés los factores que -

causen alteraciones agudas de la PIO.

#### FACTORES QUE AFECTAN EL VOLUMEN SANGUINEO INTRAOCULAR

Junto con factores que afectan el volumen sanguíneo intracraneal, el volumen sanguíneo intraocular depende de un balance entre el ritmo de flujo de entrada y de salida del ojo. Aparte, la base de este volumen depende del grado de constricción de los vasos sanguíneos intraoculares.

#### EFFECTOS DE LOS CAMBIOS DE LA PRESION SANGUINEA ARTERIAL SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR

Como con muchos otros órganos, el ojo es capaz de su autorregulación manteniendo su sangre por lo que solo existe una pobre correlación entre los cambios de la presión arterial sistémica y la presión intraocular (52, 66).

Se ha determinado que una disminución de la presión aórtica a 60% por debajo de los valores control no se acompañan de cambios en la PIO. Administración de vasopresores incrementan la PIO pero a niveles que no se correlacionan con la concomitante elevación de la presión arterial (72).

#### EFFECTOS DE LOS CAMBIOS DE LA PRESION VENOSA SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR

Con una elevación en la presión venosa central, se inhibe el flujo sanguíneo del ojo, resultando un aumento en la PIO.

Está bien establecida la importancia de la presión venosa en las alteraciones de la presión intraocular (20).

Disminuyendo la presión venosa se causa una disminución de magnitud similar en la PIO. Sobre las bases de esos resultados se piensa que "Los cambios en la presión venosa producen o resultan de un correspondiente cambio en el diámetro de los

vasos sanguíneos intraoculares (más probablemente de los vasos del proceso ciliar)". ( 53 )

También se piensa que los cambios en el diámetro de los vasos cambia la PIO, simplemente por su efecto sobre el volumen intraocular (53). Con lo anterior se ha concluido que existe una correlación cerrrada entre la presión venosa central y PIO en humanos (34). De particular importancia son los estudios que demuestran el efecto de la postura sobre la presión venosa y PIO (34, 46, 82), encontrandose paralelamente cambios en la PVC y PIO con la cabeza en Trendelenburg.

Estos autores recalcan la importancia de la elevación de la cabeza para la reducción de la PIO durante la cirugía intraocular.

#### EFFECTOS DE LOS CAMBIOS DEL VOLUMEN SANGUINEO INTRAOCULAR BASAL SOBRE LA PRESION INTRAOCULAR.

Otro factor que afecta el volumen sanguíneo intraocular - es el tono de los vasos intraoculares, porque la alteración en el tono vascular altera la capacitancia de esos vasos.

El tono vascular intraocular es predominantemente afectado por la  $PCO_2$  arterial y áreas de control central en el diencefalo.

Esta bien documentado el efecto de los cambios en la  $PaCO_2$  sobre la PIO (22, 34, 73). Se ha postulado que una disminución en PIO podría resultar de la vasoconstricción de los vasos sanguíneos coroidales, de una disminución en la formación acuosa, la cual es controlada por la enzima anhidrasa carbonica sobre la influencia de la  $PCO_2$  o una combinación de ambos. Esos autores hacen hipótesis como que los cambios en la PIO ocurren rápidamente con los cambios en  $PCO_2$  (34).

Además observaron que los cambios en la  $PCO_2$  fueron acompañados por cambios paralelos en la PVC y concluyeron que un incremento en la PIO después uno en la  $PCO_2$  ocurre como resultado de la vasodilatación coroidal ó elevación en la PVC ó más pro-

bablemente, a combinación de ambos mecanismos (73).

De esto se concluye que un incremento en la PVC con vaso dilatación coroidal causa elevación de la PIO después de hiperventilación.

El control central de la PIO es complejo porque involucra el control del tono muscular vascular y extraocular aparte de un posible efecto directo sobre la presión intraocular per se. Sin embargo, áreas específicas del diencéfalo han sido aisladas mostrando tener acciones específicas sobre la presión intraocular (70).

#### FACTORES QUE AFECTAN EL VOLUMEN ACUOSO INTRAOCULAR.

"Efectos de los cambios en la formación del humor acuoso sobre la presión intraocular".

El humor acuoso está formado por la ultrafiltración del plasma a través del epitelio ciliar y por secreción activa de esas células. Estimulación y depresión en la formación del humor acuoso, se han reportado después de la administración de drogas con efectos simpáticos y parasimpáticos (77).

Cambios en la presión arterial sistémica han mostrado depresión en la formación acuosa solo cuando se reduce a niveles incompatibles con la perfusión adecuada (8).

Algunas drogas anestésicas producen depresión en la formación del humor acuoso (13, 45) pero se piensa que sus efectos sobre el flujo de salida son importantes.

La acetazolamida tiene un efecto significativo sobre la formación del humor acuoso y es usado en el tratamiento del glaucoma (51).

La acción más importante de ésta es la inhibición de la enzima anhidrasa carbónica, la cual está presente en las células no pigmentadas del proceso ciliar, donde juegan un papel importante en la formación del humor acuoso.

Se ha sugerido que las drogas B-bloqueadoras adrenérgicas disminuyen la presión intraocular por depresión en la formación del humor acuoso siendo su mecanismo de acción desconocido. (45)

"Efectos de cambios en el drenaje acuoso sobre la PIO".

Se ha estudiado extensamente la resistencia de salida - del flujo acuoso la cual también es influenciada por la estimulación adrenérgica.

Se ha demostrado que la alfa-estimulación induce midriasis, una disminución en la PIO; la beta-estimulación disminuye la PIO sin afectar el tamaño de la pupila o la facilidad en la salida del flujo; la administración de epinefrina causa beta-estimulación, efectos a bajas dosis y alfa estimulación a dosis altas. (31)

Algunos anestésicos incrementan la facilidad de la salida del flujo acuoso contribuyendo en parte a su efecto sobre la disminución de la PIO.

"Efectos de la compresión externa sobre la presión intraocular".

La compresión externa repentina del ojo eleva la PIO, - efectos compensatorios se desencadenan para compensar este incremento.

El globo puede ser comprimido antes de la cirugía a través de la aplicación incorrecta de la mascarilla anestésica para la intubación traqueal o retracción quirúrgica del párpado o a través de espasmos de los músculos extraoculares después de la administración de succinilcolina, desencadenando un amento en la PIO. (15)

Algunos autores hipotetizan que la compresión externa incrementa el flujo de salida acuoso que resulta en una disminu-

Se ha sugerido que las drogas B-bloqueadoras adrenérgicas disminuyen la presión intraocular por depresión en la formación del humor acuoso siendo su mecanismo de acción desconocido.  
(45)

"Efectos de cambios en el drenaje acuoso sobre la PIO".

Se ha estudiado extensamente la resistencia de salida - del flujo acuoso la cual también es influenciada por la estimulación adrenérgica.

Se ha demostrado que la alfa-estimulación induce midriasis, una disminución en la PIO; la beta-estimulación disminuye la PIO sin afectar el tamaño de la pupila o la facilidad en la salida del flujo; la administración de epinefrina causa beta-estimulación, efectos a bajas dosis y alfa estimulación a dosis altas. (31)

Algunos anestésicos incrementan la facilidad de la salida del flujo acuoso contribuyendo en parte a su efecto sobre la disminución de la PIO.

"Efectos de la compresión externa  
sobre la presión intraocular".

La compresión externa repentina del ojo eleva la PIO, - efectos compensatorios se desencadenan para compensar este incremento.

El globo puede ser comprimido antes de la cirugía a través de la aplicación incorrecta de la mascarilla anestésica para la intubación traqueal o retracción quirúrgica del párpado o a través de espasmos de los músculos extraoculares después de la administración de succinilcolina, desencadenando un amento en la PIO. (15)

Algunos autores hipotetizan que la compresión externa incrementa el flujo de salida acuoso que resulta en una disminu-

ción transitoria de la PIO (15). Se ha encontrado (44) que el grado de reducción en la PIO ocurre en los primeros 5 min. de compresión, pero otra reducción en la presión puede ocurrir si se mantiene la compresión por los siguientes 5 minutos aun que menos importante.

#### MODIFICACIONES DE LA PRESION INTRAOCULAR POR AGENTES ANESTESICOS.

La PIO puede ser afectada en una variedad de caminos por drogas dadas en el período preoperatorio alterando las determinantes fisiológicas de la presión intraocular. Pueden actuar directamente sobre el ojo e inducir cambios en el volumen sanguíneo intraocular o acuoso; pueden actuar localmente alterando el tono de los músculos extraoculares y alternarse con compresión externa de la esclera o pueden actuar indirectamente alterando el tono vascular o control central, de la tensión intraocular (65).

#### PREMEDICACION.

El diazepam es usado como una premedicación de valor especial en cirugía oftalmológica. La razón de su uso esta basada sobre la creencia de que tiene propiedades de relajación muscular que son mediadas centralmente. (75)

Se han observado sus efectos sobre la relajación de la musculatura periférica (1).

Observaciones previas han demostrado que la administración de 200 mcg/Kg dados 90 minutos antes de la cirugía, no causa ningún efecto sobre la PIO, cuando son dadas por vía intravenosa justo antes de la inducción de la anestesia el diazepam ha producido baja en la PIO (75). Cuando es usado para atenuar los efectos de la succinilcolina sobre la PIO, el pretratamiento con diazepam es efectivo incompletamente, causando una ligera disminución inicial en la PIO,

pero permite un incremento en la PIO arriba de los valores - control, después de la administración de succinilcolina (1).

No han sido bien documentados los efectos sobre la PIO de agentes neurolépticos dados en la premedicación, ya que ha recibido mayor atención los efectos de esos agentes en la PIO durante el mantenimiento de la anestesia usando una técnica de neuroleptoanestesia. (64)

Las drogas anticolinérgicas aplicadas tópicamente en el ojo tienen efectos significantes sobre este; pero cuando son dadas intramuscularmente como premedicación antisialogogo, no tienen efectos significantes sobre la tensión intraocular (48). Se ha demostrado con atropina, escopolamina y glicopirrolato.

#### AGENTES INDUCTORES.

Con excepción de la Ketamina todos los agentes comunmente usados para la inducción de la anestesia general reducen la PIO.

El tiopental y pentobarbital, por ejemplo; disminuyen - significativamente la PIO (45, 17) aunque incrementan la faci lidad de drenaje acuoso.

Los agentes de inducción más nuevos han sido también sujeto de investigación. El midazolam comparado con el diaze - pan, tiopental y el etomidato como agente de inducción, dismi nuyen la PIO significativamente. El etomidato cuando es usa - do como inductor disminuye la PIO dentro del primer minuto - de inyección. Cuando es usado para mantenimiento de la aneg tesia por infusión a un ritmo de 20 mcg/Kg/min, reduce la PIO a un grado mayor que la anestesia con halotano, cuando se con trolan los demás parametros. (60)

#### AGENTES POR INHALACION

Los agentes por inhalación alteran la presión intraocular por varios mecanismos:



- \* Por un efecto sobre las áreas de control central en el cerebro medio, alterando la facilidad en el flujo de salida acuosa y por alteración en el tono de los músculos intra y extraoculares.

La depresión en la PIO es gradual con el incremento en la profundidad de la anestesia, respectivamente los cambios en la presión sanguínea y respiración están correlacionados con un incremento en el flujo de salida del humor acuoso. (66)

Se ha demostrado que el tricloroetileno aumentaba la PIO directamente con el incremento en la PVC (2) recomendando que concentraciones arriba de 0.4% no deben ser usadas para cirugía intraocular.

El efecto del óxido nítrico sobre la PIO ha recibido poca atención siendo ahora en parte de todos el más comúnmente usado en la técnica anestésica.

Se ha comparado el efecto del enflurano y neuroleptoanestesia (64) encontrándose que, con la técnica de neuroleptoanestesia, un pequeño, pero estadísticamente significativo incremento en la PIO, ocurrió cuando el estado I de la anestesia fue alcanzado. Los estados II y III fueron acompañados por disminución estadísticamente significativa de la PIO abajo de los niveles control.

En pacientes voluntarios que se estudiaron el halotano redujo la PIO de 18-33% (54) el enflurano de 21-40% con concentraciones de 1-1.5% (65, 67) el isoflurano reduce la PIO de valores control al mismo grado como el halotano en manera de una dosis dependiente (3) comparada con halotano a un CAM (Concentración alveolar mínima) igual en niños.

#### AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES.

"Agentes despolarizantes. (no competitivos)".

El efecto de la succinilcolina sobre la PIO es un resultado de la composición de los músculos extraoculares.

Una pequeña dosis de succinilcolina (menos de 10 mcg/kg) produce un incremento sobre la resistencia de tensión de los músculos rectos mediales, asociados con una contracción elevada. Sin embargo, dosis elevadas de succinilcolina (30 - 150 mcg/kg) producen un marcado incremento sobre la resistencia de tensión también como una reducción severa de la respuesta a la contracción. Se atribuye el incremento a la estimulación tónica del sistema y depresión de la respuesta a la contracción bloqueadora del sistema neuromuscular.

La succinilcolina produce su efecto en parte por incremento en la tensión de los músculos extraoculares y en parte por contracción del músculo liso orbital incluyendo la masa muscular retrobulbar. (43).

Se estudió el tiempo - curso y se encontró que la PIO fue elevada un minuto después de la inyección de succinilcolina, fué máxima de 2 - 4 min. y subsistió a los 6 minutos. También se demostró que la intubación traqueal exageraba, pero no prolongaba su efecto. (61, 40)

Para disminuir los efectos de la succinilcolina en ciertos pacientes un número de métodos de pretratamiento han sido propuestos incluyendo dosis pequeñas de relajantes neuromusculares competitivos y drogas tales como hexafluronio, acetazolamida, lidocaína y diazepam. (11, 16, 58)

Pretratamiento con dosis pequeñas de agentes bloqueadores neuromusculares competitivos incluyendo galamina, d-tubocurarina, pancuronio y metocurarine han sido propuestas para reducir la elevación de la PIO. La eficacia de tal pretratamiento en prevenir el incremento en la PIO después de succinilcolina es sin embargo, discutido. (57) (10)

Hasta el presente ha habido muchos estudios confirmando o refutando el pretratamiento con bloqueadores neuromusculares competitivos. (10, 11, 57 - 58)

La administración de una dosis subparalítica de succinilcolina (10 mg en un adulto de 70 kilos) con una nueva dosis posterior de desensibilización se le ha llamado "Dosis fraccio

nada o Dividida". (78)

Los beneficios de la dosis fraccionada en la atenuación en la elevación de la PIO por la succinilcolina fué investigado (78) encontrando que la anestesia con tiopental reduce la PIO y que pretratamiento con 10 mg de succinilcolima eleva la PIO a niveles ligeramente por abajo de los valores control. Una dosis subsecuente paralizante produce una fuerte elevación en la PIO.

Observaciones posteriores se siguieron efectuando (56) usando 0.2 mg/kg de succinilcolina como una dosis inicial y encontró que la PIO se incremento significativamente cerca de los niveles encontrados antes de que se había dado la dosis inicial. Una dosis subsecuente paralizante no produjo un fuerte cambio en la PIO.

Esos autores (56, 78) concluyen que la succinilcolina - con o sin una dosis de impregnación no podría ser recomendada si algún incremento en la PIO no fuera prevenido.

El diazepam intravenoso disminuye la PIO pero permite un ligero incremento en la PIO a niveles cerca de los valores - control (1) después de la administración de la succinilcolina. En conclusión no hay un método de pretratamiento que sea consistentemente y completamente efectivo en la prevención del incremento de la PIO asociado con la administración de succinilcolina.

" Agentes no despolarizantes (competitivos) " .

El efecto de la d-tubocurarina sobre la PIO fué sujeto de muchos estudios (2, 46). Se ha reportado una disminución en la PIO de varios grados en casi todos los estudios. Esto se atribuye principalmente a una disminución en el tono muscular extraocular pero ha sido implicada la concomitante - disminución de la presión arterial.

La d-tubocurarina fué comparada con el pancuronio (2) y se encontró que produce una depresión significativa de la pre-

sión arterial sistémica e intraocular, mientras que con una dosis equivalente el pancuronio no tuvo efecto. Se consideró que el efecto de la d-tubocurarina puede ser debido, no a un efecto sobre el tono muscular extraocular, sino al bloqueo ganglionar o a la hipertensión arterial sistémica.

Estudios del efecto del pancuronio sobre la PIO han producido diferentes resultados, probablemente como un resultado de diferencias en métodos de evaluación y tiempo de medida.

George (28) encontró que el pancuronio no causa cambios en la PIO. Esto concuerda con los resultados de Al-Abtrak (2) pero son diferentes de los reportados por Litwiller (50) y Smith (74). Los primeros premedicaron sus pacientes con morfina, diazepam, fentanyl y droperidol e indujo la anestesia con tiopental. En el segundo caso la intubación orotraqueal fué realizada después de la anestesia local con lidocaina. Dichos factores antes mencionados son factores que influyen en la PIO e impiden la valoración en si del relajante.

En sujetos no anestesiados y anestesiados se aplicó pancuronio a 0.1 mg/kg, disminuyendo la PIO a 80% del control a los 2 minutos con un retorno gradual a los valores control a los 8 minutos y tiopental, observandose disminución de la PIO con un regreso a lo normal dentro de los 6 minutos; una dosis subsecuente de pancuronio (0.08 mg/kg) produjo una disminución en la PIO de 70-84% del control después del primer minuto. (50)

El alcuronio ha mostrado tener efectos similares que el pancuronio sobre la PIO usando dosis clínicas (4, 28). La galamina fue usada en cirugía oftálmica principalmente para tratar de inhibir el incremento en la PIO producida después de la administración de succinilcolina, demostrándose que pretratamiento con 20 mg de galamina previene el incremento en la PIO (56). Estudios subsecuentes por otros autores sin embargo, fallaron al confirmar esos descubrimientos y algunos mostraron igual o un pequeño incremento en la PIO en el grupo pretratado (10).

Por su rápida acción el fazadinio ha sido valorado como una alternativa a la succinilcolina para una secuencia rápida de inducción e intubación (33). Los beneficios del uso de un agente bloqueador neuromuscular, no despolarizante para cirugía de urgencia oftálmica ha llevado a la investigación del fazadinio como un posible agente útil para tal situación.

Investigaciones sobre este agente han demostrado que no incrementa la PIO la cual es constante comparado con los resultados de otros agentes no despolarizantes, pero tampoco el fazadinio proporciona ninguna protección contra el incremento en la PIO que acompaña a la intubación traqueal. Pero se concluye que puede ser una alternativa aceptable al uso de succinilcolina para cirugía intraocular de urgencia (17).

El Atracurio, fármaco que dió motivo al presente estudio perteneciente a uno de los nuevos agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (37, 38, 41) no causa cambios en la PIO en pacientes bajo un estado de anestesia estable (83). Por su mecanismo de eliminación Hoffman e hidrolisis ester, mayor estabilidad cardiovascular, su acción intermedia y la no influencia sobre la función renal y/o hepática (76) hace de él un agente bloqueador neuromuscular de elección para el control del bloqueo neuromuscular en la cirugía electiva o de urgencia ( 6, 24, 29, 39, 55, 83).

#### AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES Y DOSIS FRACCIONADA.

Es claro que muchos factores, ambos fisiológicos y farmacológicos, contribuyen a determinar la PIO durante la anestesia.

Probablemente solo el factor más importante, sin embargo, es la habilidad y experiencia del anestesiólogo. Un hábil manejo anestésico tiene más efecto significativo sobre las condiciones operativas de la cirugía de ojo, que algunas consideraciones de menor diferencia entre agentes farmacológicos.

Además de la técnica anestésica escogida, deben considerarse otros factores más que la presión intraocular, tales como las condiciones generales del paciente, edad, la naturaleza y duración de la operación y la habilidad del cirujano. Considerando la anestesia general para pacientes con lesiones penetrantes de ojos, los métodos no son claros ni confiables para evitar el incremento sobre la PIO. Hasta ahora no hay agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes de acción ultra rápida que permitan abandonar completamente la succinilcolina y no hay métodos completamente efectivos de pretratamiento para los efectos indeseables de la succinilcolina (78).

A no ser que los efectos de la hipertensión ocular producidos por la laringoscopia e intubación traqueal, puedan ser deprimidos por algún esfuerzo a desarrollar agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes con acción ultra rápida, será en vano y menos en el área de cirugía oftálmica de urgencia, usarlos.

En la búsqueda de un agente o una técnica que permita una acción rápida de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, recientemente se inician las investigaciones sobre estos agentes administrados en dosis divididas o fraccionadas (12, 25, 79, 81).

Cuando el Atracurio es administrado en dosis divididas, hay un principio significativamente más rápido del bloqueo neuromuscular que cuando alguna dosis de la droga es administrada como un simple bolo (29) indicando que el tiempo en exceso de 2 minutos. es requerido para producir más del 95% del bloqueo neuromuscular.

Con la dosis fraccionada se ha demostrado que el inicio del bloqueo neuromuscular es más rápido (menos de 90 seg) cuando una droga bloqueadora neuromuscular no despolarizante es precedida por una dosis pequeña del mismo u otra bloqueadora neuromuscular no despolarizante (25) (29).

Una dosis pequeña (subpáralizante) de drogas bloqueadoras neuromusculares no despolarizantes parcialmente pueden ocupar los receptores post-unión (42) y/o inhibir la liberación pre-sináptica de acetilcolina, permitiendo más rápido y profundo efecto de las dos dosis.

Se han observado buenas condiciones de intubación, con la inhibición de la contracción del pulgar hasta en 79% (29).

En algunos pacientes las condiciones de intubación han sido calificadas como regulares con atracurio, esto puede estar condicionado por la sensibilidad de diferentes músculos, diferentes variedades de relajantes musculares, la contribución de la profundidad de la anestesia y pericia en la técnica de la persona que realiza la intubación, son probablemente las causas de la diferencia en el grado de las condiciones de intubación entre los grupos. (12, 25, 79).

## MATERIAL Y METODO

Se realizó un estudio prospectivo, abierto y longitudinal en 60 pacientes adultos durante el período comprendido entre julio a noviembre de 1985, en el C. H. "20 de Noviembre" del ISSSTE, escogidos al azar, quienes requirieron de la anestesia general para la realización de un acto quirúrgico, en general estando indicado en todos ellos el proceso de intubación endotraqueal.

Se dividió a los pacientes en dos grupos denominados como grupo "A" ha aquellos tratados con Atracurio y grupo "B" con bromuro de Pancuronio, integrándose 30 pacientes en cada grupo. La edad de los pacientes fluctuó entre 15 y 45 años, de ambos sexos y clasificados de acuerdo a la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA) como pertenecientes al grupo I o II.

La premedicación de todos los pacientes se realizó 60 minutos antes del acto quirúrgico a base de diazepam 200 mcg/kg y atropina 10 mcg/kg, aplicados por vía intramuscular.

Se excluyeron a todos aquellos sujetos menores de 15 años y mayores de 45, enfermos con presión intraocular elevada en el período preanestésico, cirugía de urgencia o que tuvieran algún tipo de padecimiento neuromuscular.

A la llegada del paciente a quirófano y contando con una vena permeable, se monitorizó frecuencia cardíaca y trazo electrocardiográfico mediante un cardioscopio Datamedix; para el registro y control de la presión arterial se usó un esfigmomanómetro y estetoscopio estándar; para el registro de la presión intraocular se utilizó un Tonómetro de Schiotz.

Previo a la administración de la dosis inicial de relajante (dosis subparalítica) se registraron cifras basales de presión intraocular, presión arterial y frecuencia cardíaca.

A los pacientes que integraron el grupo A se les aplicó Atracurio 100 mcg/kg como dosis inicial y 3 minutos después la dosis paralizante de 300 mcg/kg, llevándose a cabo la intubación a los 4 minutos de administrada la dosis inicial.

En los pacientes del grupo B se siguió el mismo procedimi-



ento pero como dosis inicial 20 mcg/kg de Bromuro de pancuro-  
nio y 60 mcg/kg como dosis paralizante.

La inducción de la anestesia se llevó acabo a los 3 minu-  
tos de administrada la dosis inicial de relajante con tiopen-  
tal 5 mg/kg i.v.; cuando el paciente perdió la conciencia se  
procedió a oxigenarlo con mascarilla, con oxígeno al 100%.

En los dos grupos la presión intraocular basal fué regis-  
trada previa aplicación de anestesia local (pantocaína) la va-  
riable de interés primario (presión intraocular) y las secunda-  
rias (presión arterial y frecuencia cardiaca) fueron registra-  
das al 1, 3, 5 y 7 minutos de aplicada la dosis subparalizante  
de relajante.

En ambos grupos se evaluó el grado de relajación de las -  
cuerdas vocales, así como la presencia de movimientos en el pa-  
ciente durante este período, de acuerdo a los criterios de Lund  
y Stovner ( ):

Grado I:

Excelente: Abducción completa de las cuerdas vocales,  
sin movimiento de estas ni del paciente.

Grado II:

Satisfactoria: Abducción incompleta de las cuerdas -  
vocales con movimientos lentos de ellas al tocarlas.  
Puede haber movimientos mínimos del paciente.

Grado III:

Regular: Abducción incompleta de las cuerdas vocales  
con movimientos activos de ellas, puede haber tosidu  
ras.

Grado IV:

Deficiente: gran dificultad para la intubación.

Se anotaron la presencia de efectos adversos atribuibles a los  
relajantes.

El análisis de los datos se realizó de la siguiente manera:

Se agruparon los resultados obtenidos en su respectivo grupo, procediendo a calcular el promedio y desviación estándar - en el sexo y edad para verificar si eran homogéneos estadísticamente. Se obtuvieron media y desviación estándar de las diferentes variables: basal, al 1, 3, 5 y 7 min. de cada grupo así como se evaluó comparativamente en tiempo mediante la prueba de "T" de Student en cada grupo y entre ellos.

Los resultados de la observación de la relajación de las cuerdas vocales, se agruparon y se calcularon porcentajes del grado de relajación de cada grupo, analizando los datos mediante la prueba  $\chi^2$ .

\* Para obtener los resultados estadísticos, se utilizó una Computadora Burroughs 7800 utilizando el paquete Fortran 7 y el sistema SPSS (Statistical Package for the Social Science).

## RESULTADOS.

Se estudiaron 60 pacientes de edad comprendida entre los 15 y 45 años.

Se dividieron en dos grupos, designándose como grupo A al grupo que se le administró Atracurio y como grupo B a aquellos pacientes a quienes se les administró Bromuro de Pancuronio.

Siendo integrados por 30 pacientes, cada grupo. Se evaluaron como variable de interés primario, la presión intraocular y como variables secundarias la presión arterial y frecuencia cardíaca.

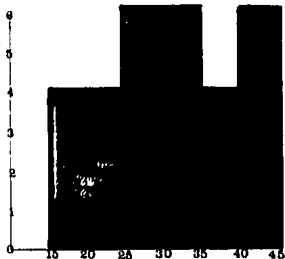
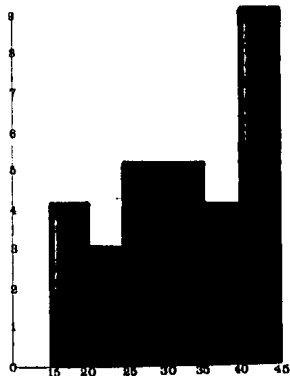
Los resultados obtenidos sobre la edad y el sexo fueron analizados mediante la "T" de Student, donde se observó que los grupos fueron homogéneos, obteniéndose una  $P > 0.1$  como se muestra en la Gráfica 1 y una  $P > 0.5$  como se observa en la Gráfica 2.

El grado de relajación para la intubación, fue clasificado de acuerdo a los criterios de Lund y Stovner. Observándose, un mejor grado de relajación en el grupo A para la intubación endotraqueal al minuto de aplicada la dosis paralizante de relajante.

El análisis estadístico fue realizado utilizando la prueba de  $X^2$  donde se observó, una diferencia altamente significativa  $P < 0.05$  como se muestra en la Gráfica 3. ( $X^2 = 19.9$ )

Las observaciones hechas sobre la presión intraocular mostraron lo siguiente:

- \* El Atracurio disminuye la presión intraocular, en un grado altamente significativo;  $P < 0.01$  de la presión basal a los 5 y 7 minutos; mientras que, el Bromuro de Pancuronio tiene la misma significancia de la basal a los 7 minutos como se muestra en la Gráfica 4.


 $31.5 \pm 0.2$ 

 $33.1 \pm 0.4$ 
 $P > 0.10$ 

GRAFICA 1.

GRAFICA 2.

		No			
		PACIENTES			
%		17	20		
		13	10		
MEDIA	$1.4 \pm 0.5$	30	30	$1.3 \pm 0.4$	

 $P > 0.5$

	%	%
REGULAR	83%	26.7%
SATISFACTORIO	17%	63.3%
REGULAR		1%

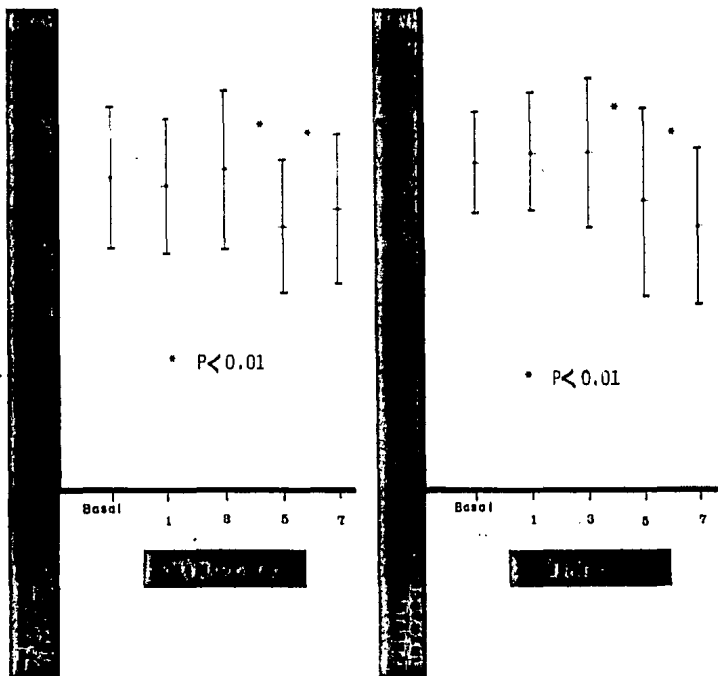
$$\chi^2 = 19.9$$



$$P < 0,05$$

GRAFICA 3

$P > 0.05$



GRAFICA 4

Donde se observa no haber diferencia estadística significativa, de la presión intraocular entre ambos grupos,  $P > 0.05$

En cuanto a la presión arterial se refiere se observó una diferencia estadísticamente significativa en la elevación tanto de la sistólica como en la diastólica; de los 3 a los 5 minutos en los 2 grupos  $P < 0.01$ . Se observó que esta diferencia, era debida al aumento de la presión un minuto después de la laringoscopia e intubación traqueal.

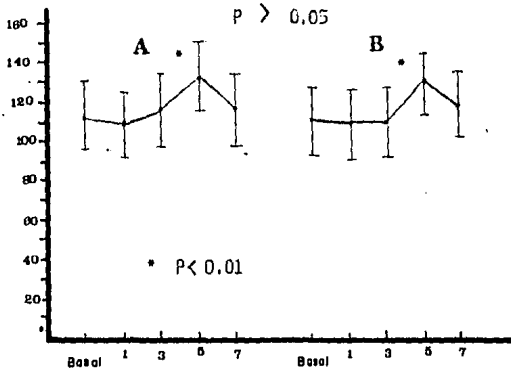
Posteriormente, a los 7 minutos se presentó una disminución en ambos grupos de la presión arterial sistólica y diastólica a niveles basales, no existiendo diferencia estadística significativa (Atracurio  $P = 0.062$ ; Pancuronio  $P = 0.105$ ), entre ambos grupos, como se muestra en la Gráfica 5.

Los resultados obtenidos de la frecuencia cardiaca, al igual que las variables anteriores, fueron analizados mediante la "T" de Student, donde se observó; que con el Atracurio no se presentaron variaciones estadísticamente significativas --  $P > 0.10$  de la frecuencia basal a los 1 y 3 minutos; observando se un aumento de la frecuencia cardiaca de  $4.4 \pm 9$  latidos por minuto de los 3 a los 5 minutos, siendo estadísticamente significativa  $P = 0.004$ , observandose que a los 7 minutos hay una diferencia significativa menor entre la basal y los 7 minutos,  $P = 0.010$ .

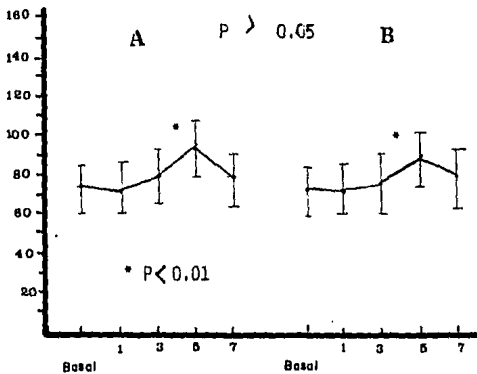
En cuanto al grupo B se refiere, se observó diferencia estadísticamente significativa progresiva al 1, 3, 5 y 7 minutos. ( $P$  1 min. = 0.010;  $P$  3, 5 y 7 min. = 0.001). Observandose un aumento de la frecuencia cardiaca de los 3 a 5 minutos de ---  $19.2 \pm 12.4$  latidos por minuto, como se muestra en la Gráfica 6.

Se detectó, la presencia de Rasch cutáneo en tórax anterior en 2 pacientes, posterior a la administración de la dosis paralizante de Bromuro de pancuronio, el cual se dió espontaneamente. No se observaron manifestaciones de esta índole en los pacientes en quienes se les administró Atracurio. No fueron observadas alteraciones electrocardiográficas en ninguno de los pacientes, en los dos grupos estudiados.



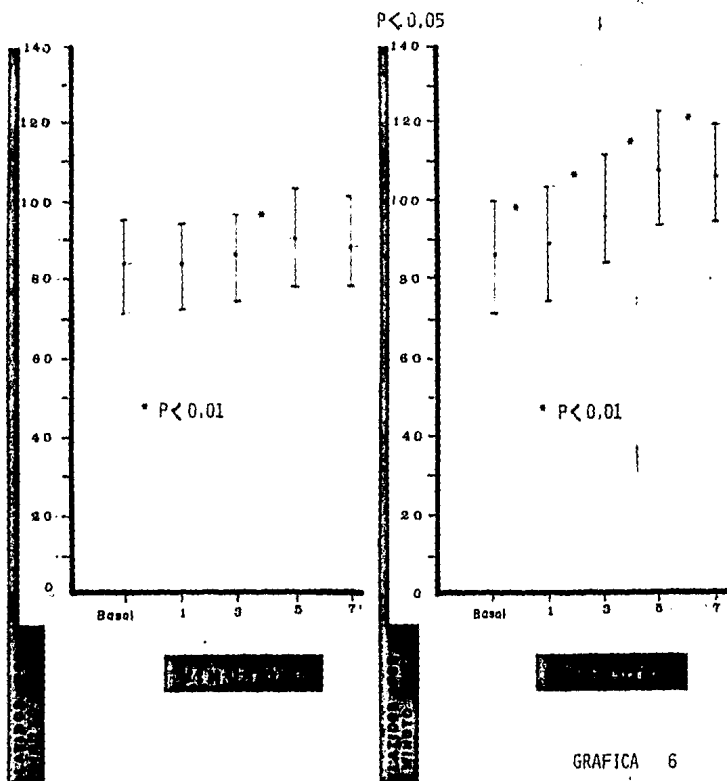


0.021873



0.021873

GRAFICA 5



GRAFICA 6

## COMENTARIOS.

La realización de este estudio, fué con el objeto de determinar los efectos del Atracurio sobre la presión intraocular utilizando una técnica que nos permita acortar el tiempo entre la inducción e intubación traqueal, sin que se produzcan cambios significativos en la presión intraocular.

Los resultados obtenidos, confirman los hallazgos descritos por otros autores ( Foldes, Nagashima y Mahesch ) sobre la acción bloqueadora neuromuscular rápida del Atracurio (60 seg) utilizando dosis fraccionada, así como la disminución de los efectos indeseables como lo es la liberación de histamina.

Las condiciones de intubación en casi todos los pacientes fué considerada como excelente en los tratados con Atracurio, encontrándose una diferencia significativa con el pancuronio, el cual demostró una intubación insuficiente a los 60 segundos.

Los efectos que se observaron sobre la presión intraocular fueron comparativamente iguales a los descritos por otros autores ( Maharaj ) en este estudio además se observó, una diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de disminución de la presión intraocular, observándose que el Atracurio la disminuye más rápidamente (5 min) que el Pancuronio (7 min) no presentando alguna elevación de ésta durante la laringoscopia e intubación traqueal con ninguno de los relajantes en estudio.

Lo anterior puede ser debido a la observación clínica hecha por Bodeman; sobre el orden de aparición e intensidad de la parálisis muscular producida por los relajantes bloqueadores neuromusculares no - despolarizantes; siendo el orden de elección en sujetos concientes:

1° Grupo de músculos pequeños:

- Músculos Oculomotores: del párpado.
- Extensores pequeños de los dedos, a los que siguen los flexores de los dedos.

## 2° Grupo de músculos de tamaño medio:

- De la lengua y faringe.
- De la masticación.
- Extensores de los miembros seguido por los flexores de las extremidades.

## 3° Grupo de músculos de gran tamaño:

- Del cuello.
- Del hombro.
- Abdominales
- Masas musculares dorsales.

## 4° Grupo musculares especiales:

- Músculos intercostales.
- Laringe.
- Diafragma.

La variación de tiempo observada es debida, como se ha demostrado (Huges) a la acción más rápida de bloqueo neuromuscular del atracurio sobre el bromuro de pancuronio.

Además se deben considerar las diferencias anatómicas en las ramas arteriales a los varios grupos musculares, lo que puede explicar la rapidez con que distintos músculos reciben el fármaco. En esta forma, los músculos con riego de la aorta torácica recibirán el fármaco antes que los que reciben sangre de la aorta abdominal, y en consecuencia se alterarán en primer término. Se observa en primer lugar parálisis de los músculos de los párpados y cara, pues tienen tiempo de circulación más breve; luego los del tórax y abdomen y por último los de las extremidades.

En cuanto a la presión arterial, se vió que el efecto de la laringoscopia e intubación endotraqueal produce un aumento de la presión arterial probablemente secundaria a un reflejo vagal, presentandose una diferencia significativa en ambos grupos, para volver a los 7 min. a niveles ligeramente por arriba

de la basal sin existir diferencia significativa entre la basal y 7 min. en ambos grupos.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la frecuencia cardiaca y que los efectos de la laringoscopia sobre ésta son de diferencia significativa menor que con el pancuronio, el cual produce aumento progresivo de la frecuencia cardiaca, observandose una diferencia importante entre los 3 y 5 min.

Lo anterior concuerda con los resultados obtenidos por otros autores (Payne) donde se demuestra que el atracurio posee mínimos efectos cardiovasculares; en cuanto al pancuronio se refiere, estan demostrados (Bocherty, Barnes, Coleman) los efectos sobre el ritmo cardiaco produciendo estimulación.

Los mecanismos propuestos para la estimulación del ritmo cardiaco, producido por el pancuronio son:

- \* Estimulación directa de las propiedades cronotrópicas e inotrópicas del corazón.
- \* Estimulación refleja del músculo liso vascular.
- \* Liberación de catecolaminas.
- \* Vagolisis
- \* Bloqueo ganglionar
- \* Bloqueo muscarínico específico en el corazón, similar a los efectos de la atropina.

Las reacciones debidas a la liberación de histamina con el pancuronio no se encuentran bien documentadas y existen escasos reportes al respecto. En cuanto al atracurio (Basta y Cols.) han demostrado la presencia de rash en el trayecto de inyección sin embargo, Waulburger y cols. observaron que con la disminución de la dosis normal de intubación, la presencia de efectos indeseables disminuía, por lo que se propuso el uso de dosis fraccionadas.

Este estudio demuestra el efecto del Atracurio a dosis fraccionada sobre la presión intraocular en sujetos sin enfermedad ocular; para el futuro, es de interés su estudio en pacientes con presión intraocular elevada para justificar su uso en esta área específica de la cirugía oftalmológica.

## CONCLUSIONES.

- 1 . - El Atracurio es un potente bloqueador neuromuscular - con un período de acción intermedia, cuyo período de latencia para el procedimiento de intubación traqueal se acorta con el uso de dosis fraccionada a valores - cercanos a los relajantes musculares despolarizantes. Sin presentar los efectos indeseables de estos últi - mos.
- 2 . - Por su efecto bloqueador neuromuscular no despolarizante no modifica la presión intraocular y usando una dosis pequeña subparalizante, se produce bloqueo neuromuscular de los músculos extraoculares y del párpado en un 70%, lo que impide un aumento de la presión intraocular durante la laringoscopia e intubación traqueal.
- 3 . - Siendo las alteraciones cardiovasculares mínimas, la no dependencia de la función renal y/o hepática para su eliminación ( esto último demostrado en investigaciones anteriores) brinda una gran seguridad para su utilización en el paciente en estado crítico o de emergencia, pendiente de investigaciones posteriores de su utilidad en la cirugía oftalmológica de urgencia.
- 4 . - La disminución de sus efectos colaterales utilizando la dosis fraccionada contribuyen a aumentar el índice de seguridad en el paciente sano y de alto riesgo.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1 .- Al-brak MH. Diazepam and intraocular pressure. Br J Anaesth 1978;50:866.
- 2 .- Al-brak MH, Samuel JR. Effects of general anesthesia on intraocular pressure in man. Br J Ophthalmol 1974;58: 806-10.
- 3 .- Ansinsch B, Graves GA, Munson ES, Levy NS. Intraocular pressure in children during isoflurane and halothane a nesthesia. Anesthesiology 1975;42:167-72.
- 4 .- Balamoutsos NG, Tsakona H, Kanakondes PS, Iliadelis E, Georgiades CG. Alcuronium and intraocular pressure. A nesth Analg 1983;62:521-3.
- 5 .- Barnes PK, Smith GB, White WD, Tennant R. Comparison of the efeccts of ORG NC 45 and pancuronium bromide on heart rate and arterial pressure in Anesthetized man. Br. J Anaesth 1982;54:435-9.
- 6 .- Basta SJ, Ali HH, Savarese JJ, et al, Clinical pharmacology of Atracurium besy Late (BW 33A): a new non depolarizing muscle relajant. Anesth. Analg 1982;61: 723-9.
- 7 .- Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, Moss J, Gionfriddo M. Histamine releasing potencies of Atracurium besyate (BW 33A) metocurine, and d-Tubocurarine.
- 8 .- Bill A. The effect of changes in arterial blood pressu re on the rate of aqueous formation in a primate. Ophthalmology 1970;1:193-200.
- 9 .- Bocherty, J.R., and McGrath, J.C. Potentation of cardi ac sympathetic nerve responses in vivo by pancuronium bromide. BR. J. pharmacol., 1977;61:472.
- 10.- Bowen DJ, McGrand JC, Hamilton AG. Intraocular pressu res after suxamethonium and endotracheal intubation. Anaesthesia 1978;33:518-22.



- 11.- Bowen DJ, McGrand JC, Palmer RJ. Intraocular pressures after suxamethonium and endotracheal intubation in patients pretreated with pancuronium. Br J Anaesth 1976; 48:1201-3.
- 12.- Brown EM, Krishmaprasad D. Pancuronium for rapid induction Technique for Tracheal intubation. Can. Anaesth. Soc. J. 1979;26:489-91.
- 13.- Cevario SJ, Macri FJ. The inhibitory effect of pentobarbital on aqueous humor formation. Invest Ophthalmol Vis Sci 1973;12:464-5.
- 14.- Coleman, A.J., Downing, J.W., Leary, WP., Moyes, D.G., and Styles, M. The immediate cardiovascular effects of pancuronium, alcuronium and d-Tubocurarine in man.
- 15.- Coleman DJ, Trokel S. Direct-recorded intraocular pressure variations in a human subject. Arch Ophthalmol 1969;82:637-40.
- 16.- Cook JH. The effect of suxamethonium on intraocular pressure. Anaesthesia 1981;36:359-65.
- 17.- Couch JA, Eltringham RJ, Magauran DM. The effect of thiopentone and fazadinium on intraocular pressure. Anaesthesia 1979;34:586-91.
- 18.- Craythorne NWB, Rottenstein MS, Dripps RD. The effects of succinylcholine on intraocular pressure in adults, infants and children during anesthesia general. Anesthesiology 1960;21:59-63.
- 19.- Domenech, J.S., Garcia, R.C., Sasiain. J.M.R., Loyola, A.Q., and Oroz, J.S., Pancuronium bromide: and indirect sympathomimetic agent. Anaesth 1976;48:1143-1148.
- 20.- Duke-Elder S. The venous pressure of the eye and its relation to the intraocular pressure. J Physiol 1926; 61:409-18.

- 21.- Duncalf, D. Anesthesia and intraocular pressure. Bull, N.Y. Acad. Med. 1975;49:591.
- 22.- Duncalf D, Weitzner S. The influence of ventilation - and hypercapnea on intraocular pressure during anesthesia. Anesth Analg 1963;42:232-59.
- 23.- Durant NN, Marshall IG, Savage DS, et al. The neuromuscular and autonomic blocking activities of pancuronium, ORG NC 45, and other pancuronium analogues in the cat. J. Pharm. Pharmacol 1979;31:831-6.
- 24.- Foldes, F.F., NAGASHIMA, H., Muscular relaxation with Atracurium, vecuronium and Duador under balanced anesthesia. Br. J. Anaesth. 1983;55:975-1003.
- 25.- Foldes, F.F. Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular Blocking Drugs: The priming principle. Br. J. Anaesth 1984;56:663.
- 26.- Follmann P, Mucsi G, Gati J. Distribution of normal intraocular pressures. Trans Ophthalmol Soc UK 1977;97: 683-5.
- 27.- Fox. M.A. Atracurium in Normal Doses may Release Histamine. Anesthesiology 1984;60:386
- 28.- George R, Nursingh A, Downing J.N, Welsh NH. Nondepolarizing neuromuscular blockers and the eye, a study of intraocular pressure, pancuronium versus Alcuronium. Br. J. Anaesth. 1980;52:649-54.
- 29.- Gergis, S.D., Scokoll M.D. Intubation conditions after Atracurium and suxamethonium. Br. J. Anaesth 1983;55: 83.
- 30.- Gramstad L., Lilleansen P: Dose-response relation for Atracurium, ORG. NC 45 and Pancuronium. Br. J. Anaesth. 1982;154:647-651.
- 31.- Grant WM. Experimental aqueous perfusion in enucleated human eyes. Arch Ophthalmol 1963;69:783-801.

- 32.- Gronert GA: Malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1983; 53:395-423.
- 33.- Hartley JMF, Fidler K. Rapid intubation with fazadinium. *Anaesthesia* 1977;32:14-20.
- 34.- Hvidberg A, Kessing, SVV, Fernandes A. Effect of changes in  $PCO_2$  and body positions on intraocular pressure during general anesthesia. *Acta Ophthalmol* 1981;59: 465-75.
- 35.- Holloway KB. Control of the eye during general anaesthesia for intraocular surgery. *Br. J. Anaesth.* 1980;52: 671-9.
- 36.- Hughes, R. and Chapple, D.J. Effects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents on peripheral autonomic mechanisms. in cats *Brit J. Anaesth* 1976;48:59-63.
- 37.- Hughes R, Chapple DJ. The pharmacology of Atracurium a new competitive neuromuscular blocking agent. *Br. J. Anaesth.* 1981;53:31-43.
- 38.- Hunt, T.M., Hughes, R., and Payne, J.P. Preliminary studies with atracurium in anaesthetized man. *Br. J. Anaesth* 1980;52:238.
- 39.- Hunter, J.M., Jones, R.S. Atracurium in Renal failure *Br. J. Anaesth* 1983;55:129.
- 40.- Joschi C, Bruce DL. Thiopental and succinylcholine action on intraocular pressure. *Anaesth Analg* 1975;54: 471-5.
- 41.- Katz RL, Stirt J, Murray AL, Lee C. Neuromuscular effects of Atracurium in man. *Anaesth Analg* 1982;61: 730-4.
- 42.- Katz RL, Katz AJ. Clinical considerations in use of muscle RELAXANTS. New York, Excerpta Medica, 1975;313 -334.

- 43.- Katz RL, Eakins KE. Mode of action of succinylcholine in intraocular pressure. J Pharmacol Exp Ther 1968; - 162:1-9.
- 44.- Kirsch RE. Further studies on the use of digital pressure in cataract surgery. Arch Ophthalmol 1957;58: - 641-6.
- 45.- Kornblueth W, Aladjemoff L, Magora F, Gabbay A. Influence of general anesthesia on intraocular pressure in man. Arch Ophthalmol 1959;61:84-7.
- 46.- Kriegelstein GK, Langham ME. Influence of body position on the intraocular pressure of normal and glaucomatous eyes. Ophthalmologica 1975;171:132-45.
- 47.- Lebowitz PW, Ramsey FM. Potentiation of neuromuscular blockade in man produced by combinations of pancuronium and metocurine or pancuronium and d-Tubocurarine. Anesth, Analg 1980;59:604-9.
- 48.- Leopold IH, Comroe JH. Effect of intramuscular administration of morphine, atropine, scopolamine and neostigmine on the human eye. Arch Ophthalmol 1948;40:285-90.
- 49.- Lincoff, H.A., Ellis, C.H., DeVoe. A.G., et al the effect of succinylcholine on intraocular pressure. Am. J. Ophthalmology 1955;40:501.
- 50.- Litwiller RW, Difazio CD, Rushia EL. Pancuronium and intraocular pressure. Anesthesiology 1975;42:750-2.
- 51.- MacDonald MJ, Gore SA, Cullen PM, Phillips CI. Comparison of ocular hypotensive effects of acetazolamide and atenolol. Br. J Ophthalmol 1977;61:345-8.
- 52.- Macri FJ. Vascular and intraocular pressure. Arch Ophthalmol 1961;65:571-4.
- 53.- Macri FJ. Interdependence of venous and eye pressure. Arch Ophthalmol 1961;65:442-9.

- 54.- Mechta M. General anesthesia on intraocular surgery. Br J Clin Pract 1962;16:339-44.
- 55.- Merrett, C.W., Thompson and F.W. WEBB. In vitro degradation of Atracurium in human Plasma. Br. J. Anaesth. 1983 55/1:61-66.
- 56.- Meyers EF, Singer P, Otto, A.A controlled study of the effect of succinylcholine self-taming on intraocular pressure. Aesthesiology 1980;53:72-4.
- 57.- Miller RD, Way WL, Hickey RF. Inhibition of succinylcholine induced increased intraocular pressure by non-depolarizing muscle relaxants. Anesthesiology 1968;29:123-6.
- 58.- Miller RD, Way WL. Inhibition of succinylcholine increased intragastric pressure by non-depolarizing muscle relaxants and Lidocaine. Anesthesiology 1971;34:185-188.
- 59.- Norman J, Katz RL. The neuromuscular blocking action of pancuronio in man. Brit. J. Anaesth. 1970; 42:702-710.
- 60.- Oji EO, Holdcroft A. The ocular effects of etomidate. Anaesthesia 1979;34:245-9.
- 61.- Pandey K, Badola RP, Kumar S. Time course of intraocular hypertension produced by suxamethonium. Br J Anaesth - 1972;44:191-5.
- 62.- Payne D.P. UTTING J.E. Containing a simposium on Atracurium. Br. J. Anaesth. 1983:55-5.
- 63.- Payne JP, Hughes R. Evaluación of atracurium in anaesthetized man. Br J. Anaesth 1981;53:45-54.
- 64.- Presbitero JV, Ruiz RS, Rigor BM, Drouithet JH, Reilly EL. Intraocular pressure during enflurane and neurolept anesthesia in adult patients undergoing ophthalmic surgery. Anesth Analg 1980;59:50-4.
- 65.- Radtke N, Waldman J. The influence of endflurane anesthesia on intraocular pressure in youths. Anesth Analg 1975;54:212-5.

- 66.- Riva CE, Sinclair SH, Grunwald JE. Autoregulation of retinal circulation in response to decrease of perfusion pressure. Invest Ophthalmol Vis Cri 1981;21(i):34-8.
- 67.- Ronciman JC, BOWEN - Wright RM, Welsh NH, Downing JW. Intraocular pressure changes during Halothane and enflurane. Br. J. Anaesth 1978;50:371-4.
- 68.- Roy Cronnelly, Ph. D., M.D. Factores que afectan la acción de los relajantes en la unión neuromuscular. Rev. Soc. Mex. Anestesiología 1984;1:7-8.
- 69.- Savareze J.J , Basta SJ, Ali HH, Sunnder N, Moss J. Neuromuscular and cardiovascular Effects of BW 33A (Atracurium) in patients under halothane anesthesia. Anesthesiology 1982;57:A262.
- 70.- Schmerl E, Steinberg B. Separation of diencephalic centers concerned with pupillary motility and ocular tension. Am J Ophthalmol 1950;33:1379-81.
- 71.- Skarpa M, Dayan AD, Follenfant M. Toxicity testing of Atracurium. Br. J. Anaesth 1983;55:27-29.
- 72.- Schreuder M, Linnssen GH. Intraocular pressure and anaesthesia. Anaesthesia 1972;27:165-70.
- 73.- Smith RB, Aass AA, Nemoto EM. Intraocular on intracranial pressure during respiratory alkalosis and acidosis. Br J Anaesth 1981; 53:967-72.
- 74.- Smith RB, Leano N. Intraocular pressure following pancuronium. Can Anaesth Soc J 1973;20:742-6.
- 75.- Trew CT, Manus NJ, Jackson DM. Intraocular pressure and premedication with oral diazepam. Anaesthesia 1982;37: 339-40.
- 76.- Utting JE, Hunter JM, Jones RS. Atracurium in patients with no renal function. Anesthesiology 1982;57:A252.
- 77.- Uusitalo R. Effect of sympathetic and parasympathetic

stimulation on the secretion and outflow of aqueous humor in the rabbit eye. Acta Physiol Scand 1972;86:315-26.

78.- Verma RS. Self-taming of succinylcholine induced fasciculations and intraocular pressure. Anesthesiology 1979; 50:245-7.

79.- Waldburger, J.J., Nielson, C.H., Mulroy, F.M. Evaluation of atracurium for rapid sequence Endotracheal. Anesthesiology 1984: 61:No.3A.

80.- Waltz LF, Dillon JB. Clinical studies on succinylcholine chloride. Anaesthesiology 1967;28:372-6.

81.- Weatherly BC, Williams SG. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and dose-response relationships of atracurium administered I.V. Br. J. Anaesth 1983;55:395-455.

82.- Williams BI, Peart WS. Effect of posture on intraocular pressure of patients with retinal vein obstruction. Br J Ophthalmol 1978;62:688-93.

83.- Welsh N., Maharaj, R.J., Kaplan N. Effect of Atracurium on intraocular pressure. Br. J. Anaesth 1984;56:459-63.