

11202

31
1ej



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**"DOSIS FRACCIONADA DE BESYLATO DE ATRACURIO
PARA INTUBACION ENDOTRAQUEAL RAPIDA"
1984 - 1986**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE :
ANESTESIOLOGO
P R E S E N T A
LUIS C. MARTAIN AMOZURRUTIA

MEXICO, D. F.

1999

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

271981



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

" DOSIS FRACCIONADA DE BESYLATO DE
ATRACURIO PARA INTUBACION ENDOTRAQUEAL RAPIDA "

AUTOR:



DR. LUIS C. MARTAIN AMOZURRUTIA
MEDICO RESIDENTE DE 2º AÑO
HOSPITAL " 20 DE NOVIEMBRE "
I.S.S.S.T.E.

ASESOR:



DR. MIGUEL ANGEL HINOJOSA APARICIO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIA
C.H. " 20 DE NOVIEMBRE "
I.S.S.S.T.E.

ASESOR METODOLOGICO:

DR. ALVARO SAENZ DE MIERA CAMINO
SUB'JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
ENSEÑANZA.
C.H. " 20 DE NOVIEMBRE "
I.S.S.S.T.E.

PROF. TITULAR DEL CURSO:



DR. MIGUEL ANGEL HINOJOSA APARICIO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ANESTESIA
C.H. " 20 DE NOVIEMBRE "
I.S.S.S.T.E.

AGRADECIMIENTOS

A MIS PADRES:

POR SU SACRIFICIO, CARINO Y SU
CALLADA ESPERA.

A MI ESPOSA E HIJOS:

POR SU AMOR Y PACIENCIA QUE HAN
DEMOSTRADO A UN NUEVO CAMBIO EN
NUESTRAS VIDAS.

A MIS HERMANOS:

POR SU APOYO Y COLABORACION.

AL DR. JOSE LUIS MORA M. :

POR SU AMISTAD Y VALIOSA AYUDA
PARA REALIZAR MIS ESTUDIOS.

AL DR. EDUARDO LOWENBERG FAVELA:

POR SU AMABILIDAD Y PROTECCION
QUE SIEMPRE NOS HA TENIDO.

AL DR. MIGUEL ANGEL HINOJOSA
APARICIO :

DE QUIEN SIEMPRE RECIBI AMISTAD,
CONSEJOS Y ORIENTACION PARA UNA
MEJOR FORMACION PROFESIONAL.

AL DR. RODOLFO CAMPOS N.

Y A BURROUGHS WELLCOME DE MEX.:

POR SU COLABORACION Y DIRECCION
PARA LA REALIZACION DEL PRESENTE
ESTUDIO, ASI COMO LA DONACION DEL
PRODUCTO UTILIZADO.

A LA SRA. CONSUELO ORTIZ DE O

Y A LA SRA. VIRGINIA ZORRILLA DE A.:

POR SU VALIOSA AYUDA, PACIENCIA
Y CONFIANZA.

I N D I C E

	PAGINA.
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES	2
GENERALIDADES	8
FARMACOLOGIA	12
MATERIAL Y METODO	23
RESULTADOS	26
COMPLICACIONES	27
DISCUSION	28
CONCLUSIONES	30
RESUMEN	31
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	33

INTRODUCCION

En el presente estudio se ha trabajado con un nuevo relajante muscular no despolarizante, que nació en 1981 y que reúne actualmente muchas de las propiedades que uno como anesthesiólogo requiere en cierto momento o en cierto paciente; ya que como se verá mas adelante, es un relajante de un período mas corto de duración, que por su manera de ser metabolizado no es necesaria la vía hepática o la renal, siendo aplicable su uso en pacientes hepáticos o renales, otra de sus características es la poca alteración cardiovascular que provoca el uso de Atracurio. (5)

Se investigará en el presente estudio y se tratará de corroborar lo ya estudiado y reportado en la bibliografía, qué dosis fraccionadas disminuyen el tiempo de latencia de la relajación muscular para una rápida intubación endotraqueal.

El objetivo principal de utilizar el Atracurio en forma fraccionada es el lograr una intubación rápida, que en ciertos casos como el de " estomago lleno ", aumenta el riesgo del paciente, ya que está expuesto a broncoaspiración.

ANTECEDENTES

Con el descubrimiento de América por Cristobal Colón en el siglo XV se conoció la primera droga con características de relajante muscular llamada " Ourat " y mas tarde " Ourari ". El curare en un término gnérico para diversos venenos sudamericanos usados en flechas. La droga tiene una larga y romántica historia. Se la empleó durante siglos entre los indios que vivían a orillas de los ríos Amazonas y Orinoco y en otras partes del continente para matar animales que luego comían; la muerte se produce por parálisis de los músculos esqueléticos. La técnica de preparación del curare fué siempre un misterio y solo la conocían los brujos curanderos de la tribu. Poco después del descubrimiento de América, Sir Walter Raleigh y otros exploradores y botánicos se interesaron por el curare, y a fines del siglo XVI se llevaron a Europa muestras de las preparaciones nativas para su examen e investigación. (2)

Después de los primeros trabajos del científico y explorador von Humboldt en 1805, las fuentes botánicas del curare dieron lugar ya entonces a muchas investigaciones. (1,2)

Los curares de la Amazonia oriental contienen diferentes especies de Strychnos como principal ingrediente. Conviene destacar que casi todas las especies examinadas de Strychnos como principal ingrediente contiene alcaloides cuaternarios bloqueadores neuromusculares, mientras que las especies asiáticas, africanas y australianas contienen casi todos los alcaloides terciarios tipo estricnina. (21)

Las noticias sobre este veneno aparecieron en la edición inglesa del libro de Pietro Martire D'Angera " De Orbo Novo " (1555) que relata las aventuras de los exploradores que siguieron a Colón. (21)

Sir Walter Raleigh (1522-1618) narró su visita a Guayana en 1594 que excitó la imaginación del público, en éste texto y en su segundo titulado "A Relation of the second Voyage to Guayana" dió el nombre de "Curari" al fármaco conocido actualmente como curare. (2)

La Condamine (compañía farmacéutica) efectuó un viaje a Ecuador con lo que consiguieron transportar el fármaco en crudo hasta Holanda en 1735-1745 y ésta fué la muestra de Curare usada por el Abate Fontana en sus primeros experimentos en 1780. (21)

El Abate Fontana demostró que el curare no era mortal si se administraba por vía oral. Estos experimentos fueron observados por el famoso médico de Leyden Holanda Boerhaave quién refutó las afirmaciones iniciales en el sentido de que el fármaco era peligroso si se inhalaba. (21)

El regreso a Inglaterra del naturalista y explorador Charles Waterton, supuso el inicio de nuevos experimentos; Benjamin Brodie los expuso a la Royal Society en 1811 y 1812, demostrando que el Curare no mataba a los animales con tal que se les asistiera su ventilación hasta normal, esto consiguió un paso importante al conocer que las causas de los animales era el paro respiratorio. (2)

Sin embargo fué Claude Bernard quién expuso una serie de descubrimientos revelados en 1851 y publicados en 1957 en "Lecons sur les effects des substances toxiques et medicamenteuses ", refiriendonos que la victi

ma conserva toda su lucidez mientras agoniza debido a su parálisis, confirmando el sitio esencial de acción motor terminal del curare. (21)

Bernard concluyó que la acción del Curare era independiente del sistema nervioso central, que no afectaba directamente al nervio ni al músculo y su acción consistía en el bloqueo del conducto nervioso hasta el músculo sin afectar la sensibilidad. (21)

Alexander Von Humbolt fué el primero en describir el origen de la posición por medio de la Chondodendrum Tomentosum y Strychcos Toxifera que por ser Transportada en tubos de Bambú recibió el nombre de Tubocurarina (1814-1819), (2,21)

Sir Henry Dale en 1934 demostró la acción nicotínica y muscarínica de este agente y descubrió al transmisor químico de la unión mioneural, su antecesor Loewi en 1921 había descubierto que el vago liberaba acetilcolina, la que era inhibida por colinesterasas y éstas a su vez se inhibían con fisostigmina. (21)

Dale y Ferberg en 1934 formaron la teoría de la transmisión química de los impulsos nerviosos. (2,3)

En 1935 Harold King aisló y determinó la fórmula del Curare, pero hasta 1940 se inició el campo clínico y de investigación del mismo. Fué en junio de 1940 durante la sesión anual de la Academia de Ciencias de Nueva York que A.E.Bennet demostró el uso del curare para la prevención de fracturas en la terapia de shock convulsivo. (2,21)

El Dr. Lewis Wright inmediatamente vió la importancia de la relajación del curare durante la anestesia con eterciclopropano y el 23 de Enero de -

1942, el Dr. Harold Griffith, alumno de Ralph Waters y Enid Johnson, fue el primero, en administrar curare en anestesia con Ciclopropano (Homeopathic Hospital of Montreal). Su primera publicación se reportó en Anesthesiology julio de 1942 y constaba en un estudio de 25 pacientes. Desde entonces su uso ha sido continuo por todo el mundo, administrándose satisfactoriamente a millones de personas. (1,2,21)

Bovet y su grupo en 1947 reportaron a la Galamina como la cenicienta de los relajantes musculares, además reconocieron la importancia de la colocación de los grupos Amonio cuaternario entre sí, para la potencia de los mismos. Así como la toxicidad del Curare y de dosis apneicas. (2,21)

En 1949 Bovet y colaboradores sintetizaron el primer relajante muscular de ultra-corta-acción (succinil colina) y en 1954 Beecher y Todd publicaron un estudio de mortalidad en quienes habían recibido relajante y quienes no. Ya en 1956 Gray y colaboradores desarrollaban técnicas puras de anestésicos y relajantes musculares. (2,21)

En el año de 1958, Bernauer y colaboradores introdujeron un nuevo relajante de Strychnos Toxicaria posteriormente llamado Alcuronio que tenía menos efectos secundarios que la D-Tubocurarina. (21)

En 1964, aparece el primer grupo de relajantes esteroides (Bromuro de Pancuronio) siendo Bucket y Waser en 1966 quienes demostraron, por medio del Alcuronio marcado con H3, como tenía predisposición sobre tejidos ricos en mucopolisacáridos y que las cargas positivas de los compuestos de amonio cuaternario. (4)

En 1968 se demostraron las propiedades farmacológicas del pancuronio mientras por otro lado, Sokolov iniciaba

ESTA UNIDAD NO
SALIR DE LA UNIDAD

Riga, el uso del Dioxonium. (4) Cinco años después, en 1973, Drabkova mostró que con carbono 14, la Succinilcolina tenía una rápida fijación a estos tejidos, demostrándose su farmacología y farmacocinética. (4)

Miller demostró los tres metabolitos activos del Pancuronio (1978) un año después en 1979, Savarese inició estudios en el BW 444 U y el BW 7850 , los cuales posteriormente evolucionaron satisfactoriamente. (4)

En 1980, Bowman revisó el efecto vagolítico del Bromuro del Pancuronio, dándole efectos nicotínicos y muscarínicos asociados a sus efectos de relajación muscular. (4)

Savage en el mismo año reconoció que la potencia vagolítica y neuromuscular se debían a dos anillos (A y D) separados de la molécula, el anillo A ocasionaba los efectos sobre el corazón y el D sobre la fracción neuromuscular.

Este mismo grupo de investigadores por medio de estudios en los experimentos moleculares del Pancuronium, lograron un nuevo compuesto derivado de éste, conocido como Vecuronio Org. NC 45, que solo difiera del Pancuronio por un grupo metilo agregado al 2 B Nitrógeno, con propiedades de acción mas cortas y menos efectos secundarios, Booj comparó los efectos del Vacuronio con Alcuronio Pancuronio y Tubocurarina. (4, 21)

Ante todo esto, el progreso de los relajantes de acción intermedia vendría en aumento, fué en ese mismo año 1980 en que Hughes y Chapple iniciaban la investigación de un nuevo relajante con espontánea degradación a pH y temperatura adecuada. Esta degradación fué descubierta por Hoffman en 1851 , como parte de la degradación de los compuestos de amonio cuaternario, mas de un siglo despues de esto, se desarrolló el Besylato de Atracirium, que -

reune las características de degradación de Hoffman. Este mismo fué descubierto por el Prof. J. B. Stanlake de la Universidad de Strachclyde, en Glasgow, lográndose la autodestrucción de la droga independientemente del metabolismo hepático y renal.

GENERALIDADES

ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA TRANSMISION SINAPTICA.

La sensación se origina generalmente en la superficie del cuerpo. La energía de una incisión o de un contacto, calor o frío se convierte en impulso eléctrico por acción de los receptores superficiales. Estos potenciales de acción (PAN) llegan al sistema nervioso central donde el impulso es interpretado y generada una respuesta. La respuesta puede ocasionar una contracción muscular, una secreción hormonal o una alteración en la conducción en el sistema nervioso. (3)

El proceso de conversión, transmisión, interpretación y respuesta es llevado a cabo por millones de células cuyas funciones se interrelacionan de forma que, quizá, nos sería difícil su comprensión.

El final de la neurona primaria se llama terminal nerviosa es "presináptica" Al contrario que el Axón, la terminal nerviosa nunca está mielinizada. La superficie adyacente de la neurona que le sigue y que inmediatamente recibe el efecto del PAN se llama "postsináptica". El espacio entre ellas se llama "hendidura sináptica". El PAN de la neurona primaria produce la liberación de una sustancia química en la terminal nerviosa. Esta sustancia se difunde a través de la hendidura sináptica y actúa sobre la membrana subsináptica, esta sustancia o mediador químico es la Acetilcolina, dicha sustancia se libera en paquetes o cuantos un solo cuanto, puede contener de 40,000 a 50,000 partículas de Acetilcolina, se trata de esferas de 400 a 600 Å de diámetro, con una membrana limitante de 50 Å de espesor. La síntesis de la Acetilcolina requiere de la reacción entre la colina y el aceta

to. En las neuronas colinérgicas hay una captación activa de colina. El acetato es activado por la combinación de los grupos acetato con la coenzima A reducida. La reacción. La reacción entre el acetato activo (acetilcoenzima-A, acetyl CoA y la colina es catalizada por la enzima colinacetiltransferasa, ésta enzima se encuentra en gran concentración en las terminaciones nerviosas que tienen a la acetilcolina como transmisor. (3)

La Acetilcolina se une a receptores que inician la abertura de un ca - nal lleno de agua con un diametro de poro de 0.8 nm. Esto permite que el Na y otros iones pequeños pasen con relativa facilidad. El Na se mueve siguiendo sus gradientes electricos y de concentración hacia el interior de la ce - lula y se produce un potencial despolarizante. Si se activa mayor número - de botones terminales, entre mayor cantidad de Na y el potencial despolarizante es mayor y crece hasta que la entrada de Na es tan grande que alcanza el nivel de descargar en el segmento inicial del axón y se origina un po - tencial de acción propagado. (3)

Los relajantes musculares despolarizantes activan los receptores de la membrana postsináptica de una manera similar a la acetilcolina, sin embargo, su duración es mayor por lo que mantienen un estado constante de despolarización impidiendo la excitación muscular.

Los relajantes no despolarizantes ocupan el sitio del receptor postsináptico, de forma que quedan pocos receptores libres para la acetilcolina - ocasionando que la membrana postunión sea incapaz de despolarizarse y por - lo tanto crear un potencial de acción Clasificación de los Relajantes Muscu - lares. (21)

	TIPO	CURARIFORMES	SUCCINILCOLINIFORMES
	TIEMPO DE ACCION	INTERMEDIA LARGA	ULTRACORTA
C L A S I F I C A C I O N	NIVEL DE ACCION FARMACOLOGICO	FASE II	FASE I
	NIVEL DE ACCION FISIOLOGICO	NO DESP.	DESPOLARIZANTE
	CONSTITUCION QUIMICA	PAQUICURARES	LEPTOCURARES

FACTORES QUE AFECTAN LA ACCION DE LOS RELAJANTES MUSCULARES.

(21)

FACTORES	DESPOLARIZANTE	NO DESPOLARIZANTE
Deshidratación	Agonista	Agonista
Hiponatremia	Agonista	Antagonista
Potasio Alto	Agonista	Antagonista
Calcio Alto	Agonista	Antagonista
Magnesio	Antagonista	Agonista
Fosfato	Antagonista	Agonista
Colinesterasas	Agonista	Antagonista
Hipotermia	Agonista	Antagonista
Acidez	Agonista	Agonista
CO ₂	Agonista	Agonista
Anoxia	Agonista	Agonista
Antibióticos	Agonista	Agonista
Anestésicos Gales.	Agonista	Agonista

FARMACOLOGIA

Nombre Farmacológico: Besylato de Atracurio.

Nombre Químico: 2,2, (3,11-dioxo-4, 10-dioxatridecametileno)-bis(2-methyl-1,2,3,4,- tetrahydropaverinum benzano-sultanto).

Fórmula Molecular: $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$

Peso Molecular: 1243.4

Solubilidad: Mayor de 25 mgs. por ML., a 5 grados centígrados.

Presentación: Líquido claro en solución acuosa estéril en ampollitas - que contienen 25 y 50 mgs. en 2.5 y 5 cc respectivamente. Con Ph de 3 aproximadamente.

Mecanismo de Acción: El Besylato de Atracurio actúa a nivel de la placa neuromuscular, en la membrana postsináptica en donde efectúa la mayor parte de su mecanismo de acción, ocupando los - receptores postsinápticos e impidiendo los potenciales de acción desencadenados por la acetilcolona con lo cuál se obtiene un bloqueo de tipo No Despolarizante. (7,8)

Farmacocinética: Una vez administrado el medicamento sufre los mecanismos inherentes a la mayoría de los medicamentos, es decir; fase de dilución fase de distribución, etc. (6)

El inicio de acción farmacológico es variable de acuerdo a la dosis, - sin embargo, una adecuada relajación para intubación se consigue a los 2,3 minutos posteriores a la administración del fármaco. (5,6)

El porcentaje de recuperación es mas rápido que para el resto de los - relajantes musculares no despolarizantes, dadas las cualidades inherentes -

al Atracúrium, éste se revierte sin necesidad de agentes anticolinesterásicos como la neostigmina; con todo ello, la seguridad de su manejo es mayor, pues es predecible el tiempo de inicio y duración farmacológica en pacientes sanos o con patología.

El Atracurio es capaz de mantener adecuada relajación neuromuscular por un período de tiempo aproximado de 15 a 35 minutos, sin embargo, ésta vida media se podría alterar en algunos casos en los que se vea modificado el pH sérico o con otros fármacos o factores mencionados en la tabla de interacciones. (9)

Metabolismo: Existen dos vías metabólicas no oxidativas posibles para la degradación del Atracurio, éstas son:

- 1.- La vía metabólica de Hoffman, catalizada por iones hidroxilos.
- 2.- Hidrolisis ester catalizadas por esterasas no específicas. (6)

El primero es un proceso físico que es favorecido ante condiciones de alcalinidad con incrementos del pH y con incremento de la temperatura (Hughes 1978), el segundo no tiene relación con la pseudocolinesterasa sérica atípica, demostrándose que aún en pacientes con colinesterasa sérica atípica la vida media del Atracurio no varía. (6)

Existe gran evidencia que el mecanismo de Hoffman es la vía de eliminación del Atracurio más utilizada por el organismo, creando una gran ventaja en relación a los otros relajantes de su misma familia cuyo metabolito por vía renal. (6)

Los metabolitos principales son:

1.- Laudanosina y 2.- Acidos cuaternarios que son inactivos Excreación: Se han efectuado trabajos de investigación en animales en donde se observo la eliminación que sufre el fármaco dentro del organismo. Por medio de canalización de vasos hepáticos, administrandose posteriormente el Atracurio a dosis diversas se ha comprobado que no se altera significativamente, ante oclusiones vasculares y que en caso de disfunción hepatica la eliminación no varía; otros experimentos en gatos a los cuales se les ligó de una o ambas arterias renales, la vida media del Atracurio no varía significativamente mientras que con otros medicamentos se incrementa al doble. (6,21)

Con todos estos estudios sacamos como conclusión que el riñon desempeña escasa actividad en la farmacocinética del Atracurio. En un estudio efectuado en pacientes con hepatopatía y nefropatía comparado con pacientes sanos se encontro que la diferencia no era grande, pues la vida media en pacientes sanos era de 21 minutos contra 22 en pacientes con hapatopatía. Incluso el medicamento se ha empleado en pacientes anéfricos que se encontraban sometidos a cirugía de transplante renal como duración promedio de 4 hrs. la vida media del fármaco no varió de manera importante, por lo que, se ha catalogado de elección en éste tipo de pacientes cuya función renal es nula. (7,11).

Efectos Cardiovasculares: Uno de los puntos más interesantes e importantes del fármaco es el que nos habla acerca de la actividad sobre la función cardiovascular. Son innumerables los artículos referentes a ésta actividad en donde encontramos como conclusión que el Atracurio no causa efecto sobre la actividad cardíaca por lo cuál; la presión arterial, frecuencia cardíaca, las resistencias periféricas y la actividad electrocardiográfica no varían. (11,15)

Encontramos trabajos interesantes algunos con metodos invasivos y otros con metodos no invasivos que tratan de encontrar cambios significativos en la hemodinamía y se han encontrado algunos sin embargo, estos se le han agregado a los efectos secundarios causados por el medicamentos, como es la liberación de histamina, o el de su efecto vagolítico que en animales supera en 16 veces la dosis ideal para causar relajación muscular y que en adultos normales supera 4 ó 5 veces las dosis indicadas como satisfactorias a dosis elevadas indicadas para relajación, no se han encontrado efectos cardiovasculares de importancia. (15,16,19)

Liberación de Histamína: Solo se han encontrado a grandes dosis en perros-anestesiados (2mgs/Kgs) ésta dosis es 8 veces mayor que la dosis paralizante neuromuscular. Sin embargo los estudios efectuados en pacientes sanos, nos han indicado que el Atracurio parece tener potencial capacidad para liberar histamína en pacientes anestesiados, aunque el grado de liberación es mínima. (15,16)

Otros Efectos: Hematologicos, los resultados nos han demostrado pequeños cambios sobre los leucocitos polimorfonucleares en algunos pacientes pero ésto se presenta en los pacientes sometidos algún tipo de cirugía sin relajantes, sin embargo, estos pacientes fueron observados posteriormente sin evidencia de cambios hematológicos, por lo que se concluye que no es de importancia aparente esta acción. (7,8,9)

Sus efectos sobre las proteínas séricas y su afinidad se valoró en un estudio efectuado en humanos, encontrándose fijación de proteínas plasmáticas de aproximadamente de 81% y como efecto agregado se ha encontrado actividad de inhibición de la colinesterasa o pseudocolinesterasa eritrocítica-

a un valor aproximado de 10^{-5} M. (23)

Debido a su peso molecular de 1243 y a su alto grado de ionización y por tener una solubilidad baja en lípidos se ha considerado que su paso a través de la membrana placentaria es limitado, siendo factible su empleo en pacientes obstétricas. (17,18)

Interacción Medicamentosa: Los efectos de los anestésicos inhalat6rios sobre los requerimientos de los relajantes musculares son similares comparando al Atracurio con otros medicamentos no despolarizantes.

Por ejemplo la dosis requerida para producir 50% de depresión del Twitch durante la anestesia con Isoflurano o Enflurano es 75% de la dosis requerida para producir dicha depresión en pacientes sometidos a la anestesia balanceada.

La interacción con Halotano muestra que la dosis de 0.6mgs/Kgs, junto con dosis de 1% de Halotano, nos incrementa la recuperación del estímulo tetánico aún cuando el estímulo simple se recupera sin marcada diferencia con el grupo control. El frío y factores físicos y químicos alteran su vida media igual que a los demas relajantes de su familia. (9)

Toxicidad: La dosis maxima tolerada, que fué sacada de animales de experimentación por medio de repetidas inyecciones subcutáneas durante un promedio de 20 dias, no reporto anomalidades clínicas ni patológicas. Así mismo se han reportado múltiples estudios durante la organogénesis de conejos con dosis maximas administradas y no se encontraron alteraciones de mutagenicidad estudios efectuados en humanos en madres embarazadas lo han encontrado seguro de aplicarse en pacientes a término sin efectos adversos so -

bres los neonatos. (17,18)

Estos neonatos obtuvieron un apgar adecuado y en quienes las concentraciones en la vena umbilical han indicado que el Atracurio no cruza la barrera placentaria, como ya se habia mencionado. (17,18)

Usos Clinicos: Los nuevos relajantes musculares no despolarizantes de acción intermedia, tienen algunas ventajas sobre el resto de los relajantes de uso común. En pacientes con enfermedades sistémicas o con reserva cardíaca disminuída pueden contar con una estabilidad hemodinámica adecuada. Así mismo en pacientes con daño renal severo ó hepático podemos confiar en sus utilidades dadas las condiciones mencionadas de eliminación. En conclusión podemos mencionar que las cualidades del fármaco en uso, en comparación a los otros relajantes:

- 1.- La intubación puede lograrse con dosis y técnica habitual en 2 a 3 minutos.
- 2.- El promedio de recuperación de la parálisis es de 2 a 5 veces más rápida que el resto de relajantes competitivos.
- 3.- La recuperación espontánea es rápida sin necesidad de administrar neostigmina, sin embargo la parálisis es rápidamente revertida en el momento deseado aún desde el bloqueo completo.
- 4.- La respuesta es predecible desde su administración contandose con ausencia de efectos acumulativos.
- 5.- Es altamente selectivo sin efectos cardiovasculares o colaterales.
- 6.- Su inactivación no depende de la actividad hepática o renal, ní de la actividad de la pseudocolinesterasa.

Contraindicaciones: No existen contraindicaciones específicas, se debe de tener cuidado en pacientes hipersensibles, con misténia gravis o con cuadros asmáticos ó alérgicos.

MONITOREO NEUROMUSCULAR.

El estímulo nervioso periférico es un excelente método que nos permite observar y asesorarnos de la respuesta quirúrgica del paciente y de las drogas relajantes musculares y sus antagonistas. El control artificial de la contracción muscular fué descubierto por el médico italiano Luigi Galvani (1737-1798) quien notó que, al colocar un electrodo sobre la musculatura de la rana, ésta se contraía. Después de la invención de Volta, de mejores fuentes de electricidad (1799) el estímulo eléctrico en humanos y animales, se volvió más accesible. Duchenne de Boulogne, en 1867 fué el primero en usar la estimulación eléctrica en los humanos por medio de electrodos colocados en la piel de las extremidades. La presencia o ausencia de actividad eléctrica era considerado como un criterio de la integridad de los nervios y músculos.

Posteriormente se encontró que los nervios denervados respondían al estímulo nervioso los primeros usos de la estimulación eléctrica en humanos para monitorear la función muscular, datan de 1941, Harvey y Massland, observaron que al aplicar un estímulo eléctrico al nervio cubital a nivel del codo, se observaba respuesta en el abductor o eminencia hipotenar. Si el nervio es estimulado en cantidad suficiente todas las fibras implicadas se contraen, por tanto el músculo también (Ley del todo o Nada). Cuando la intensidad de la estimulación ha aumentado más allá del umbral necesario -

para provocar la contracción máxima del músculo, se dice que el estímulo es supramáximo.

Después de la relajación provocada por un fármaco la fuerza del músculo disminuye progresivamente y, si es medido el estímulo supramáximo constante, se obtiene entonces un valor importante de relajación. (3,4)

Tres tipos de estimulación nerviosa más importantes son:

a.- Estimulación Simple: En el cual un sólo estímulo nervioso es repetido a intervalos regulares mas o menos grandes variando entre 0.1 y 1 Hz de frecuencia y debe de durar menos de 0.3 mseg. La ventaja de ésta, es que es menos dolorosa que otras y no interfiere con la evolución del bloqueo neuromuscular. Este tipo de estímulo no nos dice si el bloqueo es competitivo o no despolarizante.

b.- Estimulación Tetánica: Varios impulsos eléctricos son aplicados uno después de otro a una frecuencia alta de 30,50 y 100 Hz; la respuesta de este tipo de estímulos depende no solamente de la duración, sino de la frecuencia de los estímulos dados. Actualmente se utiliza una frecuencia de 50 Hz/5 seg como máximo. Este tipo de estimulación es muy dolorosa y solo se usa en pacientes anestesiados tiene un efecto decurarizante, por lo que influye en la decadencia del bloqueo. Otro factor a considerar es la fatiga de la unión cuando es mas aplicado el estímulo dándonos en ocasiones falsas positivas.

c.- Estimulación Tres de Cuatro: Por medio de esta estimulación se ocasionan cuatro impulsos superpotentes enviados con un intervalo de 0.5 seg. durante 2 seg. (2Hz) pudiendo ser repetida después de 10 seg.

Las diferencias de las magnitudes entre el primer y cuatro estímulo ex

presado porcentualmente permite definir una taza de tres de cuatro. La utilidad clínica por medio de ésta estimulación nerviosa es que nos permite mantener una adecuada relajación muscular.

Desde el punto de vista clínico, la evaluación podrá hacerse de forma visual, macanica, o eléctrica.

Encontrando el porcentaje de relajación muscular podremos saber la actividad del fármaco utilizado, conocemos que su farmacocinética va a variar de paciente a paciente, además trataremos de mantener condiciones adecuadas de relajación ya que conocemos el porcentaje ideal para intervenciones quirúrgicas en regiones periféricas es de 30 a 40 %, para cirugía abdominal es de 50 a 60 % y para condiciones de intubación es de 80 a 90%. (1,2,3,4)

DIFERENCIACION DE BLOQUEOS NEUROMUSCULARES.

Los anestesiólogos pueden normalmente diferenciar entre bloqueos despolarizante o no despolarizante observando la respuesta el estímulo único y tetánico del estímulo nervioso.

El Bloqueo despolarizante se caracteriza por lo siguiente: Comparados con el control la respuesta al estímulo simple es disminuída ligeramente pero constante la respuesta al estímulo tetánico disminuye en comparación al control pero es constante el estímulo simple después de la respuesta tetánica y es de la misma magnitud al estímulo pretetánico sin existir facilitación.

Bloqueo no Despolarizante: La respuesta con estímulo único disminuye progresivamente del control con relación a las subsecuentes el estímulo tetánico causa una contracción que disminuye progresivamente. Por último, al aplicar el estímulo único después del estímulo tetánico se observa una facilitación

postetánica es decir la respuesta es mayor que incluso al control inicial.-
(20,22,23)

En conclusión las ventajas del monitoreo muscular son:

- a.- Permite el asesoramiento del nivel deseado de relajación.
- b.- Previene sobredosis de relajantes musculares.
- c.- Nos permite observar las reversiones adecuadas de las drogas relajantes.
- d.- Nos permite observar el desarrollo del bloqueo dual.
- e.- Nos permite observar la necesidad de aporte ventilatorio.
- f.- Nos permite observar y diferenciar en caso de complicaciones anestésicas que afectan la transmisión neuromuscular como en el caso de uso de antibioticos etc., control de pacientes con patología muscular, con miastenia gravis, etc. (1, 20)

MATERIAL Y METODO

El presente trabajo se compone del estudio de 30 pacientes escogidos al azar, los cuales serían intervenidos quirúrgicamente tanto en cirugía electiva como de urgencias; con un riesgo anestésico de I-II segun la clasificación del ASA ⁽²⁾ sin importar sexo, peso y en quienes la edad estuviera comprendida entre los 20 y 60 años.

Los 30 pacientes incluídos en este estudio fueron manejados con dosis fraccionadas de Atracurio ésto es, se administró una dosis inicial calculada a 0.075 mgs/ks de peso, seis minutos después de la dosis inicial se administró una segunda calculada en 400 mcgs/Kgs de peso, iniciándose en este momento con cronometro y con la monitorización de la respuesta del neuroestimulador colocado sobre el nervio radial, la respuesta de cada uno de los pacientes al fármaco. (12, 13, 14)

Cada uno de los pacientes contaba en el momento de ser admitidos para cirugía con sus exámenes preoperatorios reglamentarios como son: Biometría Hemática, Química Sanguínea, Tiempos de coagulación Electrolitos, Electrocardiograma a todos los pacientes mayores de 40 años.

Una vez llevado el paciente a sala de operaciones se le informaba del medicamento a emplear como coadyuvante en la técnica anestésica.

Pasado el paciente a la mesa de operaciones se inicia monitorización que consiste en la aplicación de electrodos para electrocardiograma continuo, se coloca brazalete para la toma de tensión arterial, se coloca estetoscopio precordial, se aplican electrodos sobre la piel del antebrazo libre de venoclísis sobre el nervio radial.

Se administra la primera dosis del Atracurio calculada a 0.075 mgs/Kgs de peso, se vigila la ventilación del paciente, la aparición de alteraciones electrocardiográficas, coloración, frecuencia cardiaca y estado de conciencia del paciente el cual se premedicó en forma rutinaria con Diazepam y Atropina. Una vez transcurridos seis minutos, se inicia la inducción anestésica con Tiopental, calculado a 5 mgs/Kgs. Obtenido el grado de hipnosis deseado, se inicia la segunda dosis en bolo de Atracurio calculada a 400 mcgs /kgs, iniciandose en este momento la toma de tiempo con cronómetro y la neuroestimulador,. Se procedió a la intubación endotraqueal y se clasificaron los resultados de acuerdo a: Buena, Regular y Mala, según la clasificación de Dalmaoe. (21)

ESCALA DE DALMADOE

- INTUBACION BUENA: Ausencia total de movimientos con leve movimiento de cuerdas bucales.
- INTUBACION REGULAR: Movimientos parciales de extremidades o músculos con Bucking moderado y movimiento de cuerdas bucales.
- INTUBACION MALA: Dificultad para realizar por Bucking severo y movimiento de masas musculares, así como rigidez de maseteros.

RESULTADOS

Recordamos que nuestra muestra está constituida por 30 pacientes escogidos al azar para efectuárséles cirugía, de los cuales el 26.6% tuvo cirugía de Urgencia y el 73.4% Electiva.

La edad mínima fué de 20 años y la máxima de 60, con una media de 32.1 y con una desviación standar de 11.05

El peso del grupo fué de 40 Kgs como mínimo y de 82 como máximo, con una media de 58.9 Kgs y una desviación standar de 9.7

El sexo del grupo fué predominantemente femenino en un 60 %.

La intubación fué Buena segun la clasificación de Dalmados en 19 pacientes, de los cuales forman el 63.3% en un tiempo menor de 2 minutos.

Se consideró como Regular la intubación en un tiempo menor de 2 minutos en 2 pacientes, siendo un 6.6%

Y fué Mala la intubación en un tiempo menor de 2 minutos en 1 paciente siendo el 3.3%

Para fines prácticos no se anotan los resultados mayores de 2 minutos, ya que de lo que se trata es de acortar el periodo de relajación, quedando fuera de este trabajo el 29.3% de los pacientes, en quienes se presentó la relajación adecuada para la intubación endotraqueal mayor a 2 minutos.

CONDICIONES DE INTIBACION	TIEMPO DE MINUTOS		TOAL
	< 2	≥ 2	

BUENA	19 casos 63.3 %	4 casos 13.3 %	23
REGULAR	2 casos 6.6 %	3 casos 10 %	5
MALA	1 caso 3.3 %	1 caso 3.3 %	2
TOTAL	22	8	30

COMPLICACIONES

Dentro de las complicaciones observadas en este grupo de pacientes lo mas persistente fué la aparición de Rash en 5 de los 30 pacientes, haciendo un 16.6%. Dicha complicación fué de instalación súbita y rápida desaparición no requiriendo la administración de ningun medicamento.

No se detectaron otro tipo de complicaciones en el momento de la intu
bación.

DISCUSION

La succinilcolina endovenosa produce condiciones de intubación buenas en aproximadamente en 60-90 seg, seguida por una recuperación rápida del bloqueo neuromuscular.

Aunque la succinilcolina es el bloqueador neuromuscular mejor disponible para una intubación rápida de la tráquea por su corto inicio en tiempo del bloqueo, efectos indeseables pueden resultar de ella como son; fasciculaciones musculares que resultan dolorosas en el postoperatorio, hipercalemia, incremento de la presión intragástrica, intraocular e hipertermia maligna.

Este estudio demostrara que el bloqueo neuromuscular es mas rápido, cuando una droga bloqueadora no despolarizante es precedida por una pequeña dosis de otra droga bloqueadora neuromuscular no despolarizante.

Estos hallazgos estan de acuerdo con Nagashima, Foldes y Gergis, que cuando los bloqueadores neuromusculares son administrados en dosis divididas el comienzo del bloqueo neuromuscular es mas corto. (10-23). Una pequeña subparalizante dosis de bloqueador neuromuscular no despolarizante puede ocupar los receptores posinápticos y, o inhibir la liberación de acetilcolina, consiguiendo un más profundo y rápido efecto de la 2a dosis.

Dadas las condiciones muy propias del medicamento como son; la forma de eliminación, especial para pacientes con hepatopatía o nefropatía, el no ser un fármaco que se acumule con dosis subsecuentes, el no provocar alteraciones hemodinámicas o cardiovasculares de importancia.

La principal resultante del presente trabajo tendría su aplicación en pacientes sometidos a cirugía de urgencia con el antecedente de estomago lleno o en donde este contra indicaciones el empleo de un relajante muscular - despolarizante del tipo de la succinilcolina.

CONCLUSIONES

- 1.- El Atracurio es un excelente relajante muscular que utilizado en forma fraccionada para intubación endotraqueal disminuye aun mas el tiempo - de latencia de la relajación muscular (1'50"-2').

- 2.- La presentación de complicaciones fueron escasas, notandose en el presente grupo en estudio que la presentación de Rash fué lo mas importante.

RESUMEN

El Besylato de Atracurio, relajante muscular no despolarizante, de corta acción (25-35 minutos) no acumulativo, con mecanismo de eliminación independientes de la vía renal o hepática, con un rango amplio de la dosis que van de 0.3 mgs a 0.6 mgs/Kgs con mínima acción sobre el sistema cardiovascular, y ligeramente menos histaminérgico.

Con éstas características del fármaco se incluyeron en el presente estudio, 30 pacientes de ambos sexos, de edades comprendidas entre los 20 y 60 años con riesgo anestésico ASA I,II y en quienes se les efectuara cirugía electiva o de urgencia.

Una vez valorados los pacientes y administrada la medicación preanestésica, se monitorizó frecuencia cardíaca, tensión arterial, electrocardiograma con trazo continuo y temperatura. Se administró la primera dosis de Atracurio calculada a 0.075 mgs/kgs de peso, se vigiló al paciente durante 5 minutos y posteriormente se administró una segunda dosis de Atracurio calculada en 400 mcgs/Kgs, cronometrando tiempo y utilizando durante este tiempo la ayuda del neuroestimulador marca: Block Aid Monitor, cuyos electrodos se encontraban sobre el nervio radial del antebrazo libre de venoclisis del paciente. La inducción se efectuó con tiopental con dosis habituales.

Los resultados fueron buenos en un 63.3% con un tiempo menor de 2 minutos (1'40" -1'60"). Regulares en un 6.6% con un tiempo menor de 2 minutos - y Malos en un 3.3%. Para fines prácticos los resultados con tiempos mayores de 2 minutos, no se incluyen en este resumen. La principal complicación -

observada fué la aparición de Rash en un 16.6% el cual fué de instalación -
subita, abarcando principalmente torax y abdomen desapareciendo en forma es
pontanea, sin la administración de ningun otro fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Guillermo López Alonso
Fundamentos de Anestesiología. Agentes Bloqueadores
Neuromusculares. Historia, La Prensa Médica Mexicana. 1985
- 2.- Vincent J. Collins.
Anestesiología, Relajantes Musculares (Historia)
Interamericana, S.A. 1981
- 3.- William F. Ganong.
Fisiología Médica. Fisiología de la Transmisión Nerviosa. Manuel
Moderno. 1982
- 4.- R.A. Epstein
Absorción y Acción de los Anestésicos. Modo de Acción de los Relajantes
Musculares. Salvat. Editores.
- 5.- J. B. Stenlake R.
Atracurium: Concepción and Inception
B.J. Anaesthesia (1983), 55,3S
- 6.- E. A. M. Neill
Metabolism and Kinetics of Atracurium: an Overview
B. J. Anasesthesia (1983), 55,23S
- 7.- B.C. Weatherley.
Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Dose-Response
Relationships of Atracurium Administered I.V.
B.J. Anaesthesia (1983) 55,39S

- 8.- D. J. Chapple and J.S. Clark
Pharmacological Action of Breakdown Products of Atracurium and
Related Substances
B. J. Anaesthesia (1983) 55,11S
- 9.- D. H. Chapple
Interaction Between Atracurium and Drugs Used in Anaesthesia.
B. J. Anaesthesia (1983) 55,17S
- 10.- F.F. Foldes, H. Nagashima.
Muscular Relaxation with Atracurium, Vecuronium and Duador Under
Balanced Anaesthesia.
B. J. Anaesthesia (1983) 55, 97S
- 11.- D. E. Rowlands
Atracurium in Clinical Anaesthesia
B. J. Anaesthesia (1983) 55,125S
- 12.- J.J. Waldburger.
Evaluation of Atracurium for Rapid Sequence
Endotracheal Intubation
Anesthesiology: V.61, No 3A, Sept. 1984
- 13.- L. Gramstad.
Comparative Study of Atracurium, Vecuronium and Pancuronium.
B. J. Anaesthesia (1983) 55,95 S
- 14.- S.D. Gergis
Intubation Conditions after Atracurium and Suxamethonium.
B.J. Anaesthesia (1983) 55,83 S
- 15.- J. P. Payne and R. Hughes.

Evaluation of Atracurium in the Man Anaesthetic.

B.J. Anaesthesia (1981) 53,45

16.- R. Hughes.

Atracurio mediante Infusión

Wellcome Foundation Limited Agosto 1985.

17.- P. J. Flynn

Use of Atracurium in Caesarean Section

B. J. Anaesthesia (1984) 56/6, 599

18.- M. Frank

Atracurium in Obstetric Anaesthesia

B. J. Anaesthesia (1983) 54,113

19.- J. A. Stirt

Atracurium during Anaesthesia in Humans

Anesthesia and Analgesia (1983) 62/2

20.- T. N. Calvey

Electromyographic Assessment of Neuromuscular

Blockade Induced By Atracurium

B. J. Anaesthesia (1983) 55, 57

21.- V. F. Villa

Atracurio uso en Cirugía Abdominal

Tesis Hospital " López Mateos" 1985

22.- R. A. Epstein.

The Electromyogram and the Mechanical Response of indirectly
stimulation in anaesthetized man following curarization.

Anesthesiology 1979, 38, 212

23.- F. F. Foldes.

Protein Binding of Atracurium and other short Acting Neuromuscular
Blocking Agent.

B. J. Anaesthesia (1983) 55, 31.