

11202  
163



Universidad Nacional Autónoma de México

Departamento de Anestesia y Terapia Respiratoria  
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO SSA  
"FEDERICO GOMEZ"

USO DEL ATRACURIO EN ANESTESIA PEDIATRICA.  
EVALUACION DE DIFERENTES DOSIS.

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener el Título de Especialista en  
ANESTESIOLOGIA

presenta

DR. FERNANDO TRUJILLO NARVAEZ

Dirigida por: Dra. Estela Melman Szteyn °  
Dr. Juan Daniel Charles Torres °°

° Jefe del Departamento de Anestesia y  
Terapia Respiratoria.  
Profesor del Curso de Anestesiología. UNAM.

°° Médico Adscrito al Departamento de Anestesia  
y Terapia Respiratoria. HIM.



México, D. F.

2001

289501  
100682





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



*Dedicatoria*

*A todos los niños de México.*

*Porque su sonrisa perdure infinitamente.*

## *Agradecimientos*

*A Magda. A mis hijas Magdita y Sandra.*

*Quienes forman parte de mí, y constituyen la ilusión más grande de mi vida.*

*A mis padres: Mariana y Fernando.*

*A mi hermano: Adán Francisco.*

*A la Dra. Estela Melman S.*

*Uno de los seres humanos que más admiro. Mi profundo agradecimiento por su apoyo, enseñanza y consejo que siempre -  
tuve durante mi formación como anestesiólogo.*

*Al Dr. Juan Daniel Charles T.*

*De quien he conocido la verdadera amistad. Mi agradecimiento por todo el tiempo, dedicación y confianza que siempre manifestó hacia mí.*

*A los amigos y maestros que me hicieron anestesiólogo.*

## INDICE

Dedicatoria .....	1
Agradecimientos .....	11
Indice .....	111
Introducción .....	1
Historia .....	3
Transmisión neuromuscular normal .....	6
Monitoreo de la función neuromuscular .....	20
Atracurio. Antecedentes.....	28
Trabajo de Investigación .....	35
Material y Método .....	36
Resultados .....	40
Gráficas .....	47-52
Discusión .....	53
Conclusiones .....	56
Bibliografía .....	57

## INTRODUCCION

El progreso agigantado en el campo de la medicina ha sido el resultado de los logros de cada una de las disciplinas que de ella emanan, haciéndolas cada vez más extensas en cuanto a información - se refiere. La Anestesiología no ha sido la excepción, ya que día a día se ha ido fortaleciendo con información científica procedente - de todo el planeta, que la ha convertido en un mundo fascinante que se disfruta al recorrerlo y comprenderlo.

Es maravilloso ver cómo un paciente puede ser sometido a una intervención quirúrgica, por muy extensa que ésta sea, sin padecer el dolor o la angustia muy temida por ellos. Al cumplir el cometido de abolir el dolor y dar protección neurovegetativa (componentes - fundamentales de la anestesia), ahora, la anestesia como todo arte, necesita el complemento final para facilitar la tarea al cirujano - de una mejor realización de su trabajo y al anestesiólogo proporció - narle un mejor control del paciente relacionado con la intubación y ventilación. Y son precisamente los relajantes neuromusculares (com - ponente opcional de la anestesia) quienes han aportado éste comple - mento final, para hacer de la anestesia una de las ramas de la medi - cina más bellas y más nobles, una disciplina digna de admiración.

Los medicamentos denominados relajantes neuromusculares - constituyen un grupo de fármacos cuyo sitio de acción es la unión neuromuscular, y que actúan interrumpiendo la transmisión del im - pulso nervioso. Estos medicamentos se dividen en dos grupos: 1.- Agentes competitivos o no despolarizantes cuyo prototipo es el cu - rare. A éste grupo pertenece atracurio, motivo de nuestro estudio, y 2.- Agentes despolarizantes cuyo ejemplo es succinilcolina.

En la búsqueda del relajante ideal han aparecido nuevos relajantes neuromusculares que comparten algunas de las características de éste. Se ha comprobado que atracurio es uno de los relajantes neuromusculares que más se acercan al relajante ideal; es decir, es no despolarizante, de rápido principio de acción, potente, no se acumula, no depende ni de hígado ni de riñón para su eliminación, se puede antagonizar. Las dos únicas características que no comparte con el relajante ideal son que libera histamina y no es de acción corta sino intermedia.

El presente trabajo está organizado de tal manera que una primera parte comprende una breve reseña histórica sobre el curare, una revisión de la transmisión neuromuscular normal, del monitoreo de la función neuromuscular y de los antecedentes sobre atracurio, y una segunda parte que comprende el trabajo de investigación.

## HISTORIA

El curare cuenta con una apasionante y larga historia. El término "curare" fue utilizado para diversos venenos sudamericanos usados por los indios en sus flechas, a orillas de los ríos Amazonas y Orinoco para matar animales salvajes que luego comían. El veneno obtenido de la planta *Chondrodendron tomentosum* producía rápidamente la muerte de la víctima "sin infectar la carne". La técnica de su preparación sólo era conocida por los brujos-curanderos de la tribu. Posterior al descubrimiento de América, en el siglo XVI llega a América del Sur Sir Walter Raleigh y otros-botánicos, quienes se interesaron por el curare y llevaron muestras a Europa para su investigación (1)(2).

La primera publicación en cuanto al veneno, aunque carente de enfoque científico, es una obra publicada en latín y posteriormente traducida al inglés, escrita por el médico español Monardes en 1516 (3). No fue sino hasta el siglo XIX, 1805, después de los trabajos del investigador Von Humboldt cuando las fuentes botánicas del curare dieron lugar a numerosas investigaciones, y así se sabe que los curares de la Amazonia Oriental contienen diferentes especies de *Strychnos* como ingrediente principal, el cual contiene principalmente alcaloides cuaternarios - bloqueadores neuromusculares, mientras que las especies asiáticas, africanas y australianas contienen casi todas alcaloides terciarios tipo estriquina. Algunas especies de *Chondrodendron* también dan curare (1).

Benjamín Brodie, en 1812 (3), fue el primero en darse cuenta que un animal sometido a ventilación artificial mientras durase la acción de la droga no necesariamente moría. En el mismo siglo XIX (1857), la publicación de los estudios clásicos de Claudio Bernard, establece que la droga actúa independientemente

te del Sistema Nervioso Central, que no afecta al músculo en forma directa, que no interrumpe la sensibilidad, y que bloquea la conducción del estímulo nervioso al músculo estriado. La interpretación bioquímica de los hallazgos de Claudio Bernard tuvo que demorarse hasta el descubrimiento en 1934, por parte de Dale, de la naturaleza de la Acetilcolina como intermediario químico en la sinapsis y su actividad nicotínica y muscarínica (3). Mc Intyre y Bennett, en 1941 introducen el curare en clínica humana para disminuir la intensidad de las convulsiones por electroshocks. En 1942 Griffitt y Johnson realizan las primeras experiencias con el fármaco en anestesia en el Hospital Homeopático de Montreal. Al año siguiente, 23 de enero de 1943, ellos utilizaron sal del preparado con el fin de obtener relajación muscular para la apendicectomía en un paciente anestesiado con ciclopropano (2)(3).

Smith y colaboradores en 1947 (2), realizaron un experimento para investigar si el curare afectaba las funciones centrales a las dosis empleadas clínicamente. Smith se hizo inyectar por vía intravenosa una dosis de d-Tubocurarina al doble de la mitad necesaria para paralizar todos los músculos del esqueleto; se mantuvo bajo respiración artificial y se monitorizó Electroencefalograma, sensibilidad, umbral al dolor, actividad mental y memoria, visión olfato y audición, signos neurológicos, electrocardiograma, pulso y presión arterial. En ningún momento hubo signos de pérdida de la conciencia, alteración de la memoria, pérdida de la sensibilidad, analgesia, alteración de los sentidos especiales -- y/o alteración del EEG de reposo o en su patrón de visión. Concluyeron que la d-Tubocurarina intravenosa a grandes dosis no tiene acción central estimulante, depresora o analgésica en el hombre, y que su única acción es el efecto paralizante periférico sobre el músculo esquelético (2).

Actualmente se acepta que el curare actúa bloqueando la transmisión química por competencia con la acetilcolina por el receptor en el músculo. De tal manera que su principal sitio de acción es la membrana postsináptica de la unión neuromuscular.

## TRANSMISION NEUROMUSCULAR NORMAL

### ANATOMIA. -

La unión mioneural está compuesta por dos estructuras: el nervio motor terminal y la placa motora terminal. Estas están separadas por una hendidura llamada "Hendidura Sináptica", que mide aproximadamente 500 Amstrongs, la cual se encuentra llena de líquido extracelular, bajo la cual existen zonas que contienen colinesterasa. El nervio motor en su porción terminal no está mielinizado y contiene en su interior mitocondrias (producción de energía), retículo endoplásmico y vesículas sinápticas (síntesis y almacenamiento de acetilcolina) y calcio. La placa motora terminal es un área quimiosensible localizada opuestamente al nervio motor terminal (4)(2).

Varios subsitios importantes están localizados en el nervio motor terminal y la placa motora terminal. Estos incluyen los receptores colinérgicos, las enzimas acetilcolinesterasa y colinesterasa-plasmática, y un área sensible a la acetilcolina: el nervio motor terminal. La placa motora terminal es una unidad quimiosensible con áreas de membrana muscular sinuosa cuyo sarcoplasma es rico en mitocondrias, y presenta también sitios para almacenamiento de calcio. Estos sitios especializados interactúan entre sí y modifican la acción de la acetilcolina en la transmisión neuromuscular normal (4)(2). Figura 1.

La palabra receptor fue inventada para describir sustancias especiales. Originalmente la idea acerca de los receptores era más bien conceptual y constituyó la base para el desarrollo de modelos teóricos de interacciones droga-receptor, pero al progresar las investigaciones, una forma física fue dada por Langley. Los receptores son moléculas largas, algunas de las cuales pueden ser aisladas en forma pura. Actualmente estos receptores colinérgicos nicotíni-

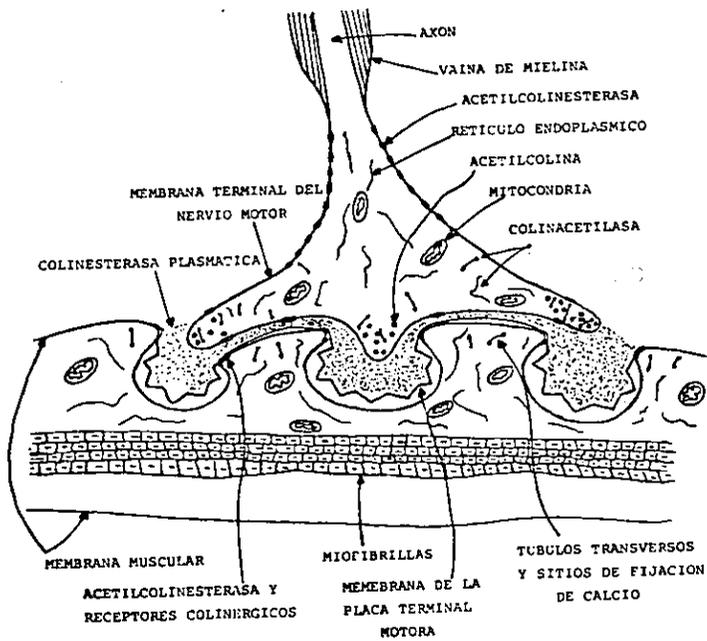


Fig. 1. - Representación esquemática de la unión neuromuscular.

cos pueden ser aislados y vistos con un microscopio electrónico y con rayos X difractivos. Pueden ser determinadas su estructura química y la secuencia de ácidos nucleicos que dictan su síntesis por una célula. Los receptores son proteínas dinámicas -- largas, las cuales pueden asumir muchas conformaciones y pueden reaccionar con drogas en muchas formas. Algunas de las reacciones son interacciones entre acetilcolina y/u otros agonistas, - reacciones competitivas con antagonistas como d-Tubocurarina [5].

El desarrollo estructural y funcional del sistema neuromuscular no está completado al nacimiento; la velocidad de conducción del nervio motor se incrementa conforme la edad gestacional avanza. De hecho, al final del primer trimestre de la vida, las fibras nerviosas motoras han establecido contacto con los músculos periféricos de los miembros; pero no es sino hasta las 26-28 semanas cuando las terminaciones nerviosas motoras se diferencian para formar las placas motoras [2] [6]. La transmisión sináptica es lenta al nacimiento, y la relación con la que acetilcolina es producida y liberada de las vesículas durante la estimulación nerviosa repetida está limitada; por lo cual el margen de seguridad es menor en los niños. La conversión de miotúbulos a fibras musculares maduras tiene lugar en las primeras semanas de vida extrauterina, pero es hacia los dos años de edad cuando la unión neuromuscular está completamente ramificada y segmentada [6].

Es importante señalar las diferencias que existen en la transmisión neuromuscular entre los niños y los adultos [2]:

- El recién nacido tiene menor reserva neuromuscular que el adulto durante la estimulación tetánica por un período de 15 a 20 segundos.
- En neonatos no hay debilitamiento de la altura del twitch con estimulación repetida a frecuencias de 1 a 2 Hz.

- A 20 Hz hay debilitamiento significativo de la altura del twitch.
- La intensidad de la facilitación posttetánica y la relación de la estimulación tetánica se incrementan con la edad.

FISIOLOGIA.-

Generalmente se acepta que la acetilcolina, cuya estructura vemos en la figura 2 es la sustancia transmisora en la transmisión neuromuscular.

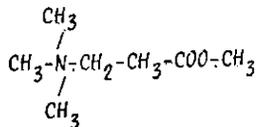


FIG. 2 Estructura química de Acetilcolina.

La acetilcolina es sintetizada en el nervio motor, se forma por la unión de acetilcoenzima A y colina. La reacción es catalizada por la enzima colina acetil transferasa o colinacetilasa, lo cual requiere la presencia de ATP. La principal fuente de colina es la dieta; el acetato es obtenido de la descarboxilación oxidativa del piruvato. La fuente de enzimas esenciales para la síntesis de acetilcolina son las células corporales (2) (4).

La acetilcolina sintetizada es transferida y almacenada en las vesículas sinápticas para ser liberadas más tarde en cantidades uniformes llamadas "cuantos"; cada cuanto está constituido por 1000 moléculas de acetilcolina aproximadamente. Se considera que cientos de cuantos de acetilcolina son liberados en un milisegundo durante una estimulación. En ausencia de estimulación, la placa motora terminal muestra actividad eléctrica espontánea en una forma discreta llamada "potencial de placa miniatura" (MEEP). Cada MEPP es del orden de 0.5-1.5 mV de amplitud, y es insuficiente para realizar una contracción muscular normal.

Elmqvist y Quastec (4) han adaptado el modelo propuesto por Birks y Mc Intoch referente al almacén presináptico y liberación de acetilcolina.

El almacén presináptico de acetilcolina consiste en dos fracciones (4):

- 1.- Una pequeña porción del almacén total de acetilcolina que está inmediatamente disponible para su liberación (almacén inmediatamente disponible).
- 2.- Un almacén bastante extenso del cual la acetilcolina no puede ser directamente liberada. Parte de esta fracción se moviliza (almacén de movilización) hacia el almacén inmediatamente disponible. Esto ocurre a una frecuencia de 1.4%/seg., el resto

(fracción no liberable hacia el almacén inmediatamente disponible) consiste en acetilcolina que aún no ha sido formada en forma de cuanto. Esta parte del almacén presináptico representa un reservorio del transmisor donde los cuantos pueden ser formados.

El almacén inmediatamente disponible contiene normalmente - alrededor de 300 a 1000 cuantos. El número de cuantos liberados - por un impulso está gobernado por la cantidad de acetilcolina en - el almacén y la probabilidad de la liberación de cada cuanto de - éste almacén. La cantidad de acetilcolina liberada por un impulso - nervioso depende de tres factores: depresión, movilización y faci-  
litación del transmisor.

El calcio juega un papel importante en la transmisión neuromuscular normal; éste debe estar presente en el medio externo para una despolarización efectiva. Katz y Miledi (4) han concluido que el calcio es el único requerimiento iónico para la liberación de acetilcolina. Al llevarse a cabo la despolarización, se abren los canales específicos de calcio en la membrana del axón terminal para permitir el flujo de iones de calcio. Estos, al alcanzar la superficie interna de la membrana del axón, inician la reacción de liberación cuántica. Katz ha postulado que los cuantos de acetilcolina están dentro de las vesículas sinápticas en colisiones constantes. El calcio hará que se alinien y se adhieran tanto la membrana vesicular como la axonal y posteriormente por una descarga de todo o nada el contenido vesicular será liberado a la hendidura sináptica (4). La acetilcolina liberada difunde a través de la hendidura para ir a reaccionar con el receptor colinérgico, localizado en la placa motora terminal. Como se mencionó anteriormente existen también receptores, en mínima cantidad, en el nervio terminal. La unión de acetilcolina con el receptor induce una alteración en la conformación de este último; esta alteración induce un cambio sobre la conductancia del sodio y del potasio, lo cual genera un potencial de acción propagado. (2).

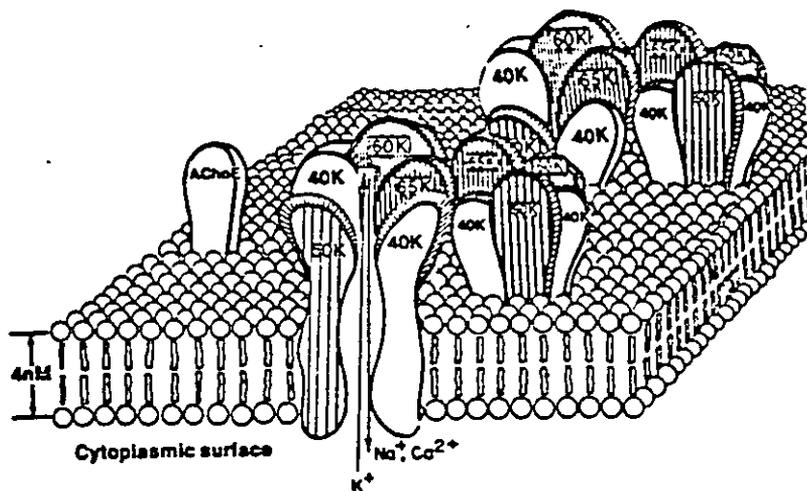


Fig. 3.- Receptores de acetilcolina en la membrana postsináptica. El receptor, el cual es un cilindro compuesto por 5 subunidades, está cortado para demostrar su canal iónico. También se muestra la acetilcolinesterasa (AChE) en la membrana postsináptica.

El receptor postsináptico es una proteína con peso molecular de 250,000 daltons y está compuesto por cinco subunidades: alfa, beta, gama y delta. Existen dos subunidades alfa con peso molecular de 40,000 daltons cada una, la subunidad beta 50,000 daltons, la subunidad gama 60,000 daltons y la delta 65,000 daltons. El complejo mide alrededor de 11 nM de longitud y atraviesa totalmente la membrana. La mitad de la molécula protruye hacia la superficie extracelular de la membrana, y se extiende 2 nM dentro del citoplasma (5) Figura 3.

Las cinco subunidades están ordenadas de tal manera que formen un tubo o canal iónico a través del receptor. Este canal se abre cuando dos moléculas de acetilcolina, u otros agonistas se fijan a los sitios de unión de las subunidades alfa, una molécula en cada subunidad alfa. Cuando el canal se abre, el sodio y el calcio fluyen a la célula muscular, mientras que el potasio fluye hacia afuera. Figura 4.

El antagonismo clásico entre agonistas y antagonistas puede ser explicado de la siguiente manera: ambas subunidades alfa deben estar ocupadas simultáneamente por agonistas para que el canal se abra. Esta es la base para que la despolarización sea evitada por los antagonistas. Las drogas como la d-Tubocurarina actúan uniéndose a cualquiera de las subunidades alfa o a ambas y de esta manera evitan la unión de la acetilcolina a éstas, evitando con esto la apertura del canal. Esta interacción entre agonistas y antagonistas es competitiva y el resultado, transmisión o bloqueo, depende de las concentraciones y características de la unión propias de cada droga (5).

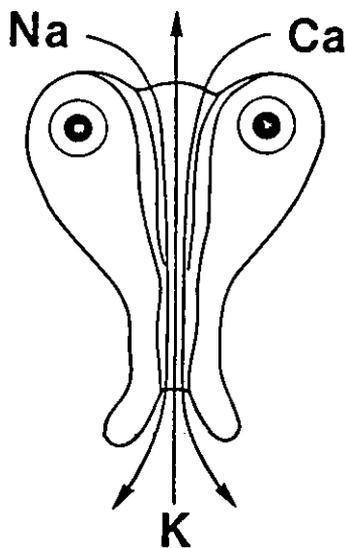


Fig. 4.- Un receptor de acetilcolina con una molécula de acetilcolina unida a cada uno de los sitios de unión. Al ocurrir la apertura del canal se lleva a cabo el flujo iónico.

La figura 5 ilustra algunas de las acciones clásicas de la acetilcolina y los relajantes musculares. En la parte superior ilustra una sección de la membrana expuesta a la acetilcolina. Algunos receptores tienen unidas dos moléculas de acetilcolina y el canal permanece abierto. Otros receptores no tienen las dos moléculas de agonistas y sus canales permanecen cerrados. La figura también contiene una representación de acetilcolinesterasa, la cual puede destruir a la acetilcolina por hidrólisis en acetato y colina. El acetato se desecha y la colina penetra nuevamente al interior del nervio terminal para la formación de nueva acetilcolina.

acetilcolinesterasa

Acetilcolina -----> acetato+colina.

La parte central de la figura ilustra un sistema expuesto a una pequeña concentración de d-Tubocurarina. Algunos receptores atraen dos moléculas de acetilcolina, el canal se abre y permite el flujo iónico. Otros atraen una molécula de acetilcolina, por tanto no se abre el canal y no ocurre el flujo iónico. El tercer receptor tiene una molécula de acetilcolina sobre una unidad alfa y ninguna en la otra. Si la molécula de acetilcolina se fija en la subunidad alfa, el canal se abrirá y la membrana será despolarizada. Si la molécula de d-Tubocurarina se fija, el canal permanecerá cerrado y la membrana no se despolarizará.

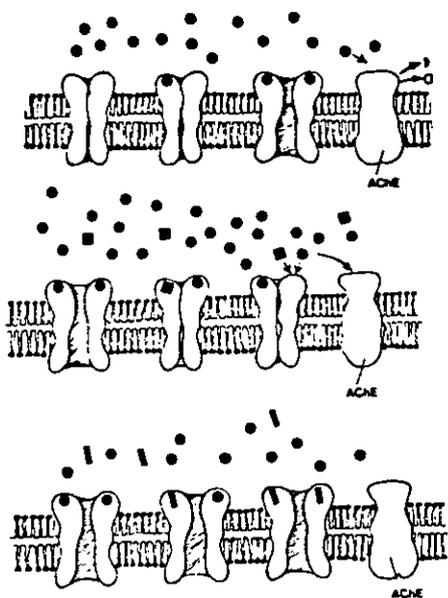


Fig. 5.- Esta figura ilustra la acción clásica de la acetilcolina (arriba), d-Tubocurarina (centro) y decametonio (abajo) sobre los receptores en la placa terminal.

- = acetilcolina.
- ◐ = colina.
- ◑ = acetato.
- = d-Tubocurarina.
- ▲ = decametonio.

AChE= acetilcolinesterasa.

Aquí es donde la acetilcolinesterasa juega su importante papel. Normalmente la enzima destruye a la acetilcolina y la quitará de la competencia por el receptor; entonces normalmente la d-Tubocurarina ganará la competencia y la transmisión se bloqueará. Sin embargo si se administra un inhibidor como la piridostigmina, la enzima no podrá destruir a la acetilcolina. Esto dejará que el agonista permanezca en la hendidura donde irá aumentando su concentración y la competencia entre acetilcolina y d-Tubocurarina - estará a favor de la acetilcolina.

La parte baja de la figura ilustra los efectos inmediatos de una pequeña dosis de un relajante despolarizante, decametonio. Debido a que es un agonista la reacción con el receptor es igual que acetilcolina y la membrana es despolarizada. La despolarización persiste produciendo un bloqueo neuromuscular (5). Figura 5.

También son importantes los sucesos que se - llevan a cabo una vez que el receptor ha sido estimulado. La fibra muscular estriada está compuesta por: 1.- Miofibrillas, que a su vez están constituidas -- por una banda A, bandas I y líneas Z; 2.- Mitochondrias y núcleos, y 3.- La membrana celular y sistemas intercomunicantes. Se denomina sarcómera a la - parte comprendida entre dos bandas Z. Figura 6. La ATPasa, esencial para la degradación de ATP a fin de liberar energía se encuentra contenido en la banda A. La contracción muscular se produce cuando la actina de la banda I y la miosina de la banda A se entrela

zan para dar lugar a un acortamiento en la longitud de la fibra. La banda Z es un canal acuoso que comunica - la membrana celular con el interior de la célula, tam- bién denominado sistema T ó tubular transverso. Al di- rigirse al interior pasa muy cerca de otro sistema de canales acuosos, el retículo sarcoplásmico. Figura 6.

El sistema T y el retículo sarcoplásmico no se- unen, pero en ciertos lugares están muy juntos uno de otro. El retículo sarcoplásmico se halla situado verti- calmente entre dos bandas Z.

Al unirse la acetilcolina con el receptor y des- polarizarse la placa terminal motora, la excitación se extiende al interior de la fibra a lo largo del sistema T. Aquí se pone en contacto con los sacos terminales - del retículo sarcoplásmico, cuyos túbulos actúan como - un depósito intracelular de iones de calcio, que se li- beran durante la despolarización. La elevación en la -- concentración de iones de calcio del sarcoplasma estimu- la la actividad de la enzima ATPasa y, por tanto, se de- grada el ATP que estaba almacenado, liberándose energía y produciéndose la contracción. Cuando los iones de cal- cio se reacumulan dentro del retículo sarcoplásmico por medio de la bomba de calcio, se produce relajación. Es- te mismo proceso se repite una y mil veces (7). En el músculo el potencial de acción propagado viaja a una ve- locidad de 5 mts/seg. (2).

## MONITOREO DE LA FUNCION NEUROMUSCULAR 2,4,7.

Tres tipos de bloqueo neuromuscular pueden ser diferenciados clínicamente de acuerdo a los patrones de respuesta muscular evaluada con los cambios en la frecuencia de estimulación: bloqueo neuromuscular no despolarizante, bloqueo despolarizante y bloqueo dual o fase II.

El bloqueo de tipo no despolarizante o competitivo es inducido por d-Tubocurarina, metocurina, galamina, pancuronio, atracurio y vecuronio, y se caracteriza por ausencia de fasciculaciones, respuesta no sostenida al twitch o estimulación tetánica, potenciación posttetánica, antagonismo del bloqueo por anticolinesterásicos, potenciación del bloqueo por d-Tubocurarina y otros no despolarizantes y antagonismo del bloqueo por drogas despolarizantes.

El bloqueo despolarizante, inducido por succinilcolina y decametonio se caracteriza por fasciculaciones musculares (contracción asincrónica de unidades motoras múltiples), movimientos de fibrilación y ocasionalmente movimientos musculares completos, que preceden al bloqueo, ausencia de potenciación posttetánica, potenciación del bloqueo por anticolinesterásicos, antagonismo del bloqueo por d-Tubocurarina, potenciación del bloqueo por otras sustancias despolarizantes.

El bloqueo dual o de fase II puede llevarse a cabo con la administración repetida (grandes dosis) de un relajante neuromuscular despolarizante. Se han descrito cinco estadios durante el desarrollo del bloqueo dual:

- 1.- Bloqueo despolarizante: bloqueo de despolarización típica.
- 2.- Taquifilaxis: disminución de la respuesta después de dosis repetidas.
- 3.- Estadio de inhibición de Wedensky: debilitamiento de la respuesta con frecuencias de estimulación rápida, pero con frecuencias de estimulación lenta las respuestas son sostenidas.
- 4.- Estadio de debilitamiento y potenciación: En éstas anticolinesterasas mejoran la transmisión neuromuscular.
- 5.- Estadio de no despolarización: presentes todos los signos de bloqueo no despolarizante.

El proceso del bloqueo de fase I a fase II ocurre después de la administración de 2-4 mg de succinilcolina durante la anestesia con halotano. Después de 3 a 5 mg/Kg el bloqueo fase II está bien establecido. La fase I se caracteriza por una relación alta de las cuatro espigas del tren de cuatro, mientras que la fase II de bloqueo está caracterizado por una relación baja de las cuatro espigas del tren de 4.

Los primeros intentos para estudiar los efectos de las drogas bloqueadoras neuromusculares en el hombre estuvieron basados en observaciones clínicas de -- signos de debilidad muscular, tales como inhabilidad -- para abrir la boca, protruir la lengua, abrir los ojos, deglutir o mantener el apretón, métodos adicionales incluyeron mediciones de las variables respiratorias tales como volumen corriente, capacidad vital o capaci -

dad inspiratoria. Algunos investigadores utilizaron la prueba de mantener la cabeza levantada en el conocimiento de que los músculos del cuello son los primeros influenciados por la acción de las drogas relajantes antes de que cualquier efecto significativo sobre los músculos respiratorios pueda ser detectado.

Durante la anestesia las mediciones de la contracción muscular voluntaria no puede ser llevada a cabo. Aún en voluntarios concientes, la exactitud de las pruebas físicas mencionadas anteriormente es limitada por la habilidad de un individuo para reproducir un esfuerzo dado. Es por todo eso que, el único método satisfactorio para monitorizar la función neuromuscular es la estimulación de un nervio motor periférico y la observación o la medición de la respuesta del músculo esquelético inervado por éste nervio.

Los primeros intentos para emplear la estimulación nerviosa para monitorizar la función neuromuscular en el hombre datan de 1941. Al aplicar un estímulo eléctrico a un nervio, la cantidad de acortamiento o la tensión desarrollada por una sola fibra muscular es independiente de la naturaleza del estímulo ya que se trata de un fenómeno de "todo o nada". Más bien el aumento en la fuerza de contracción es producido por un incremento en el número de fibras que se contraen.

En contraste a los movimientos voluntarios, las respuestas evocadas no requieren de la cooperación del paciente y por eso es posible utilizarla en el paciente inconciente. La activación de las fibras musculares puede ser medida ya sea mecánicamente (respuesta de tensión) o eléctricamente (electromiografía evocada).

Para las mediciones de tensión los músculos de la mano son los más comúnmente utilizados, especialmente el aductor del pulgar. La ventaja en el uso del aductor del pulgar es que bajo condiciones apropiadas, es el único músculo que actúa aduciendo el pulgar, es inervado por el nervio cubital y por lo mismo puede ser considerado como una preparación muscular aislada. La tensión del aductor del pulgar en respuesta a la estimulación del nervio cubital es registrado usando un transductor de desplazamiento de fuerza tipo Grass FT-10 que es extraordinariamente sensible a la dirección de la fuerza aplicada y tiene una capacidad de 10 Kg. Se ha comprobado que en sujetos concientes la fuerza de desplazamiento del pulgar no sobrepasa los 8 Kg; y en sujetos anestesiados con oxígeno/óxido nítrico y halotano la fuerza es de  $5.6 \pm 1.4$  Kg. Dicho transductor está conectado a un amplificador haciéndose el registro escrito sobre un polígrafo. La estimulación eléctrica se aplica mediante un estimulador de nervio periférico, vía dos electrodos aplicados en forma percutánea o mediante dos agujas hipodérmicas aplicadas sobre el trayecto del nervio que se quiere estimular.

La electromiografía evocada puede ser efectuada por la estimulación supramáxima del nervio cubital en el codo y el registro del potencial de acción muscular por medio de dos electrodos de superficie aplicados al aductor del pulgar. El electrodo negativo es colocado sobre el punto motor del nervio a ser estudiado y el electrodo indiferente sobre el tendón de inserción del músculo respectivo. Un tercer electrodo debe ser interpuesto entre el electrodo estimulante y el que registra para minimizar la interferencia. Al estimular sobre el nervio motor, un potencial de acción es registrado en un osciloscopio.

A pesar de la disponibilidad de los modernos preamplificadores y de osciloscópicos las mediciones de la electromiografía evocada es difícil y cara especialmente para el monitoreo rutinario de la función neuromuscular.

Las respuestas musculares pueden ser medidas e identificadas en base a la estimulación con un:

- 1.- Twitch: estímulo único-respuesta única. Se realiza a bajas frecuencias (0.1-0.2 Hz).
- 2.- Estimulación tetánica: estimulación sostenida a alta frecuencia. (50 Hz).
- 3.- Potenciación posttetánica: twitch después de una estimulación tetánica.
- 4.- Tren de cuatro: Cuatro estímulos de 2 Hz cada uno con una duración de dos segundos.

El patrón resultante depende de los factores que controlan la síntesis, movilización y liberación de acetilcolina. Para llevar a cabo el monitoreo neuromuscular con el twitch debe obtenerse una respuesta control y el porcentaje de depresión con respecto al control establece el inicio de acción y la potencia de la droga. El estímulo único detecta grados relativamente altos de curarización y podría ser útil para decidir si la apnea postoperatoria es de origen central o periférica.

Para la transmisión neuromuscular normal son necesarios solamente un cuarto de los receptores en un sujeto normal. Esto también puede interpretarse como que la producción de acetilcolina es muchas veces mayor que la necesaria para evocar una respuesta propagada o que el potencial de la placa terminal es más que adecuada para propagar una respuesta sobre un amplio rango de frecuencia de estimulación. Por esta razón la respuesta tetánica es sostenida a altas frecuencias de estimulación, etc.

durante la transmisión neuromuscular normal. Gissen y Katz (4) han encontrado que la falla en la respuesta sostenida a estimulación tetánica a varias frecuencias es un índice más sensible de bloqueo neuromuscular que un solo twitch o potenciación posttetánica.

La movilización y mejoramiento en la síntesis de acetilcolina durante y después de la estimulación tetánica continúa durante y después de terminar una estimulación tetánica de tal manera que después del tétanos hay un incremento en la fracción disponible de acetilcolina que ocasiona que en el período posttetánico haya un exceso en el contenido cuántico con respecto al período pretetánico. En ausencia de curarización no habrá potenciación posttetánica porque todas las fibras musculares están excitadas al máximo por cada twitch. Sin embargo con parálisis inducida por curare el twitch pretetánico es submáximo. Con el incremento en el contenido cuántico durante el período posttetánico un gran número de fibras musculares podrían ser excitadas por la estimulación nerviosa causando así potenciación posttetánica. Se debe recordar que la potenciación posttetánica está grandemente influenciada por la duración y frecuencia del tétanos que le precede y puede detectar curarización parcial.

Es importante reconocer que el poder estimular el grado de bloqueo neuromuscular requiere de una respuesta control particularmente si se sospecha curarización residual. La utilización del tren de cuatro proporciona la oportunidad de evaluar la transmisión neuromuscular con una respuesta control que sería el primer estímulo y comparándolo con el cuarto. Se dan cuatro estímulos de baja fre-

cuencia (2 Hz) por 2 segundos y no debe repetirse antes de 10 segundos. Este método no requiere de una respuesta control. Fueron elegidos cuatro estímulos dado que se halló que durante la curarización parcial las cuatro respuestas están deprimidas al máximo. El tren de 4 correlaciona -- también con pruebas clínicas sencillas de efectuar para evaluar la recuperación de la curarización. Con una relación por arriba del 50% los pacientes son capaces de mantener la cabeza levantada por tres segundos o más. Con una relación del 74% los pacientes son capaces de abrir los ojos -- ampliamente, toser, protruir la lengua, sostener la cabeza levantada 5 segundos. Su capacidad vital es cuando menos de 15 a 20 ml/Kg. Para propósitos prácticos el tren de cuatro puede dar información clínica de utilidad en la siguiente situación:

- 1.- Una estimación de la dosis de las drogas relajantes no despolarizantes necesarias para obtener el 90 a 95% de de presión.
- 2.- Predicción de la reversión adecuada por anticolinesterasas.
- 3.- Evaluación de la curarización residual.
- 4.- Una relación mayor del 70% es indicadora de un adecuado antagonismo.
- 5.- Diagnóstico del curso o desarrollo del bloqueo de fase II.

Por lo anteriormente mencionado, el tren de cuatro es la prueba con mayor sensibilidad para evaluar la recuperación del bloqueo por relajantes no despolarizantes. Figura 7.

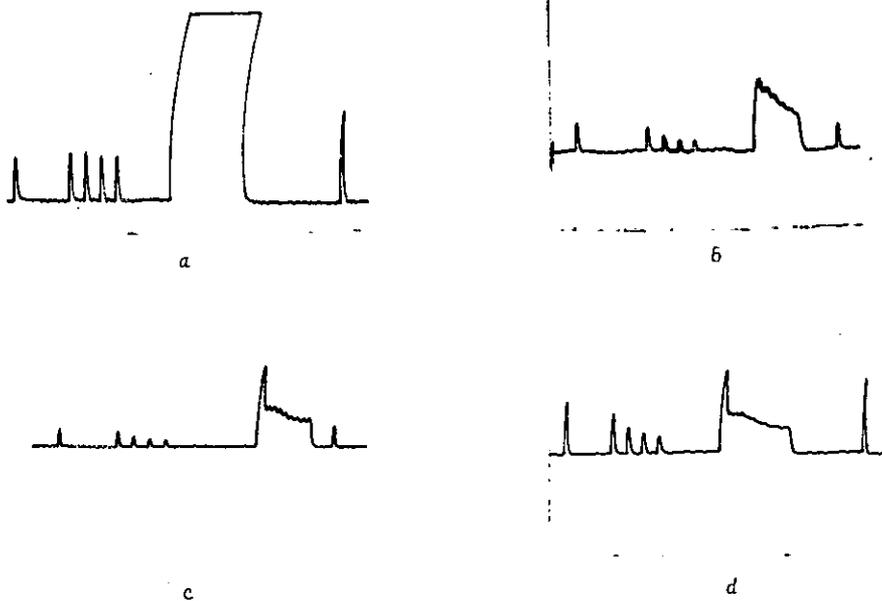


Fig. 7.- Registros obtenidos de nuestros pacientes donde puede observarse el trazo control (a), depresión de la función neuromuscular (FNM) al 50 % (b), recuperación del 45% de la FNM (c) y recuperación del 70% (d). Al recuperarse la FNM al 100% el trazo obtenido será igual al trazo control.

## A T R A C U R I O

### Antecedentes.-

Atracurio (BW 33A) es un relajante neuromuscular no despolarizante, de rápido principio de acción, de duración intermedia, no acumulativo, potente, libre de efectos cardiovasculares (8) pero que libera histamina a altas dosis. Su mecanismo de acción, al igual del resto de relajantes neuromusculares no despolarizantes es por competencia con la acetilcolina por los receptores situados en la placa motora terminal, evitando la despolarización de la membrana. Stenlake fue quien incorporó al atracurio al grupo de los relajantes neuromusculares no despolarizantes en 1979. En 1982 fue puesto para uso general en el Reino Unido, en 1983 en Estados Unidos y en septiembre de 1984 en México (5).

Lo que hace particularmente interesante al atracurio es su metabolismo que le proporciona su estructura química (Figura 8), la cual le facilita una descomposición espontánea por un proceso de autodestrucción llamada "Eliminación de Hofmann". Esto ocurre en condiciones corporales fisiológicas, a un pH de 7.4 y temperatura de 37°C y se realiza independientemente de la función renal y hepática. Esta característica lo hace el relajante neuromuscular de elección en pacientes que cursan con insuficiencia renal y/o hepática. La otra vía de descomposición es la hidrólisis éster enzimática que es independiente de la colinesterasa plasmática. La eliminación de Hofmann participa en un 95% en el metabolismo del atracurio, mientras que la hidrólisis éster solamente en un 5%.

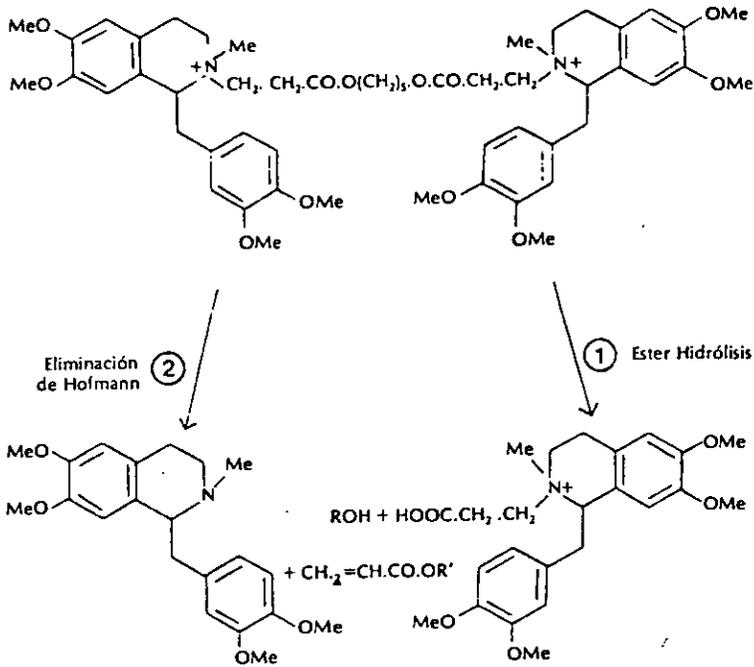


Fig. 8.- Estructura química del atracurio y sus vías de eliminación.

El uso de un relajante neuromuscular en anestesia pediátrica ha sido aceptada debido a tres ventajas considerables: 1.- provee un control efectivo en el mantenimiento de la ventilación durante el transoperatorio. La importancia de éste control reside en que contribuye grandemente al éxito en la anestesia en el paciente pediátrico durante los primeros meses de vida, tal como ha sido descrito y enfatizado por Rees (9). 2.- El paciente está completamente relajado y el trabajo del cirujano se facilita. - 3.- La cantidad de agentes anestésicos usados está grandemente reducida.

Sin embargo para que un anestesiólogo use estas drogas en el paciente pediátrico y aproveche sus ventajas, es importante estar enterado de la diferencia en las respuestas de éste tipo de medicamentos tanto en los niños como en adultos.

Además de las características neuromusculares propias del lactante, como fue descrito anteriormente, existen diferencias en el volumen de distribución de los relajantes, en su metabolismo y en la excreción. En relación a esto Telford y Keatz (9) (14) notaron que cuando la dosis de un relajante neuromuscular despolarizante es calculada en base al peso corporal, los lactantes y niños requieren más succinilcolina para producir apnea o depresión respiratoria que los adultos. Sin embargo cuando la succinilcolina fue calculada en base al área de superficie corporal, -- Walts y Dillon (7) (9) no encontraron diferencias entre lactantes y adultos en el tiempo de recuperación del 10, 50 y 90% de la transmisión neuromuscular.

Lo anteriormente señalado para los relajantes de tipo despolarizante no sucede con los no despolarizantes. Stead (9) observó que en los neonatos a los que se les administraba d-Tubo-

curarina presentaban depresión respiratoria con dosis más pequeñas que las que producen depresión respiratoria en adultos. El sugirió que los neonatos eran miasténicos en miniatura. Estudios posteriores concluyeron que el neonato es más sensible a d-Tubocurarina sólo hasta los diez días de vida. En contraste Churchill-Davidson no observó aumento en la sensibilidad a d-Tubocurarina en recién nacidos cuando los comparó con los adultos (9) - (15).

La divergencia en la obtención de resultados en cuanto al comportamiento del paciente pediátrico frente a d-Tubocurarina también ha alcanzado al atracurio, ya que los lactantes y niños parecen ser más resistentes a los efectos del atracurio que los adultos. Brandom (5) administró atracurio a niños y adolescentes de 2 a 16 años de edad. La dosis basada en el peso corporal requerida para producir una depresión del 95% en el tren de cuatro durante una anestesia con halotano/óxido nítrico en los niños de 2 a 10 años fue 65% mayor que la necesaria para los de 11 a 16 años. Más aún, la dosis paralizante del atracurio en adolescentes es comparable a la reportada por Savarese y colaboradores (16) en adultos durante una anestesia con halotano. Estas diferencias son probablemente explicables por cambios en el tamaño del compartimiento extracelular de acuerdo a la edad. Sin embargo, las diferencias entre niños, adolescentes y adultos no son evidentes cuando la dosis se calcula en base al área de superficie corporal.

Brandom realizó otro estudio con el atracurio (10) en lactantes de 1 a 6 meses anestesiados con halotano administrando la dosis en base al peso corporal, y encontró que la dosis requerida para producir una depresión del 95% del tren de cuatro fue comparable a la de los niños y adolescentes. Sin embar-

go, en base al área de superficie corporal, la dosis requerida para los lactantes fue la mitad de la requerida para los niños y adolescentes.

Un estudio de la seguridad y eficacia del atracurio en niños de 2 a 10 años y adolescentes de 11 a 17 años anestesiados con halotano fue llevado a cabo por Goudsouzian (11). En contraste con los resultados de Brandom (5), no hubo diferencias significativas entre niños, adolescentes y adultos.

Los efectos cardiovasculares del atracurio fueron estudiados por Hughes y Payne (5) en pacientes anestesiados con tiopental, óxido nítrico y fentanyl. Estos indican que la presión arterial media y la frecuencia cardíaca media no sufrieron cambios significativos con dosis de 0.3-0.6 mg/Kg. Estos resultados han sido corroborados por otros autores (17)(18). Sin embargo Basta y colaboradores (8) encontraron una disminución significativa en la presión arterial media y un aumento en la frecuencia cardíaca media a dosis de 0.5 y 0.6 mg/Kg, lo cual fue atribuido a la liberación de histamina.

Existen varios estudios que reportan episodios de bradicardia durante la anestesia usando atracurio como relajante neuromuscular, atribuible a estímulos vagales más que al atracurio o sus metabolitos (5).

La capacidad del atracurio para liberar histamina es aproximadamente de la mitad de la dimetil-tubocurarina y menos de un tercio de la d-Tubocurarina. Sin embargo en una prueba intradérmica de atracurio y d-Tubocurarina fueron casi indistinguibles en su respuesta liberadora de histamina (19). Barnes y colaboradores (20) reportaron que ocurrió liberación de histamina en 11 de 24 pacien-

tes a quienes se administró atracurio 0.6 mg/Kg y los niveles plasmáticos de histamina fueron de 0.5 a 5 ng/ml. Ocurrió rash en 13 pacientes y de éstos 6 tuvieron una elevación de la histamina plasmática. Los autores concluyeron que el atracurio parece tener un bajo potencial de liberación de histamina ya que los signos clínicos no correlacionan bien con los niveles plasmáticos de histamina. La liberación de histamina ha sido clasificada por Lorenz y colaboradores (5) de acuerdo a los efectos clínicos y las concentraciones plasmáticas. La aparente reacción histaminoide después de la administración del atracurio ha sido transitoria y circunscrita únicamente a piel, pero a dosis tres veces mayor que ED-95 (ED-95=0.2 mg/Kg) (6)(8).

En obstetricia el atracurio ha sido usado con seguridad debido a que permite una intubación rápida y no aumenta la presión intragástrica como sucede con los relajantes despolarizantes, además de que por su duración intermedia permite un rápido retorno a la respiración espontánea. Los estudios toxicológicos han indicado que no atraviesa la barrera placentaria en cantidades clínicas significativas (5).

En el paciente anciano, dosis de atracurio de 0.5 a 0.6 mg/Kg proveen condiciones satisfactorias de intubación en 1.5 a 2 minutos y relajación quirúrgica excelente. Cualquier cambio en la presión arterial o frecuencia cardiaca está más bien relacionado con la intubación, cirugía o analgesia y no con la administración del atracurio. Puede ser usado con pacientes ancianos ASA 4 o 5 (21)(22). En el paciente anciano, al igual que en niños y adultos no ocurre recurarización y puede ser usado en pacientes con daño renal o hepático de cualquier edad.

El atracurio puede ser usado en infusión continua con dosis desde 0.2 mg/Kg (ED-95) sin riesgos de recurarización (5). Hutchinson y Pínoch (23) han reportado el uso del atracurio por infusión por un

período de 72 horas en pacientes de 7 años de edad con daño cerebral severo. Una dosis en bolo inicial de 0.3 mg/Kg de atracurio fue dada, seguida por una infusión de 0.6 mg/Kg/h. La ventilación espontánea, confirmada por mediciones seriadas de la PaCO<sub>2</sub>, fue -- adecuada a los 32 minutos después de 72 horas de infusión contí -- nua durante la cual se mantuvo la estabilidad cardiovascular, -- ocurriendo la inactivación por metabolismo de éste fármaco al sus -- penderse su administración.

Como se mencionó anteriormente, Basta, Hassan y Savarese -- (8) realizaron un estudio sobre la farmacología clínica del atracurio. La dosis que encontraron para producir 95% de depresión -- del twitch (ED-95) fue de 0.2 mg/Kg. El tiempo de depresión máxi -- ma del twitch fue de 4 minutos a ésta dosis; el tiempo de recupe -- ración del 95% de la función neuromuscular fue de 44.1 minutos. Dos veces la ED-95 ( 0.4 mg/Kg) tuvo un principio de acción de 1.7 minutos y una duración de 63.5 minutos. No fueron observados efectos cardiovasculares a estas dosis. En contraste con otros -- estudios, con dosis de 0.5 y 0.6 mg/Kg ocurrió una disminución -- de la presión arterial de 13 y 20% y un aumento de la frecuencia cardíaca en un 5 y 8% respectivamente. En los pacientes a los -- que se les administró dosis sucesivas de atracurio no se obser -- varon efectos acumulativos. El atracurio se hidrolizó espontánea -- mente a un pH fisiológico por la vía de Hofmann e hidrólisis -- éster. Basados en los resultados de éste estudio, el atracurio -- ofrece varias ventajas clínicas para ser usado ampliamente en la práctica clínica de la anestesia (8).

## TRABAJO DE INVESTIGACION

Como fue mencionado en el capítulo anterior, existen discrepancias en los resultados obtenidos en los trabajos que se han realizado sobre el atracurio en lactantes, niños, adolescentes y adultos. Algunos reportan que existe respuesta diferente al atracurio en éstos grupos de edad, otros mencionan que tal diferencia no existe. Es por eso que surgió la idea de valorar al atracurio en nuestro medio, a diferentes dosis, y valorar su comportamiento en diferentes grupos de la edad pediátrica.

## MATERIAL Y METODO

Se estudiaron tres grupos de pacientes: Grupo I y II con 15 pacientes cada uno, con edades de 1 a 10 años, peso entre 8.3 y 32 Kg, con clasificación anestesiológica ASA 1 y 2, a dosis de 0.3 y 0.5 mg/Kg de atracurio, respectivamente. El grupo III con 5 pacientes de 0 a un mes de edad, con peso de 2 a 3.2 Kg, ASA 2, y dosis de 0.3 mg/Kg. Los pacientes fueron sometidos a procedimientos de cirugía general, ortopédica, plástica, urológica y otorrinolaringológica. El monitoreo incluyó frecuencia cardíaca, tensión arterial sistólica por medio de doppler ([811-C PARKS ELECTRONICS], electrocardiograma (electrocardiógrafo PM 2 B ELECTRONICS FOR MEDICINE) y temperatura oral, rectal o faríngea, la cual se mantuvo entre 36 y 37.5°C, a excepción de dos pacientes del grupo III que presentaron una temperatura de 35.7 y 35.9°C. La temperatura fue mantenida por medio de colchón térmico y bomba (AQUAMATIC - 20). Se realizaron gasometrías arteriales para lo cual se canuló la arteria radial o la pediasí el acceso a la arteria radial era difícil, o por el tipo de cirugía; las muestras se procesaron en un gasómetro de INSTRUMENTATION LABORATORIES No. 813.

El nervio cubital fue estimulado por medio de dos agujas hipodérmicas No. 27 colocadas en su trayecto, conectadas a un estimulador de nervio periférico modelo NS 2A de PROFESSIONAL - INSTRUMENTS COMPANY, administrando estímulos aislados (twitch) de 1 Hz, estimulación tetánica de 50 Hz y tren de cuatro a 2 Hz. El registro de la función neuromuscular se realizó en un polígrafo de cuatro canales Grass modelo 79-C, mediante un transductor de desplazamiento de fuerza Grass FT-10.

Los pacientes fueron medicados con dehidrobenzoperidol a 0.3 mg/Kg por vía intramuscular 60 minutos antes de la cirugía.

La inducción se llevó a cabo con tiopental sódico 5 mg/Kg y atropina 0.01 mg/Kg intravenosa. La anestesia se mantuvo con oxígeno mas halotano a concentraciones que variaron de 0.5 a 2 %. Previo a la administración del relajante se tomó un trazo control (twitch, tren de 4, estimulación tetánica, potenciación posttetánica). Se administró el atracurio a dosis de 0.3 ó 0.5 mg/Kg intravenoso según el grupo, iniciándose en ese momento el registro de la función neuromuscular con --- twitch, tren de 4, estimulación tetánica y potenciación poste tetánica cada 30 segundos, hasta que la actividad eléctrica desa pareció (tiempo de depresión máxima); la velocidad de registro empleada fue de 5 mm/seg.

Se valoró simultáneamente en forma clínica el tiempo - transcurrido para obtener apnea, efectuándose en ese momento - la intubación endotraqueal, cuyas condiciones se calificaron - de acuerdo al índice de Fahey. CUADRO 1.

Se midió tensión arterial y frecuencia cardiaca tanto - basal como 1 y 5 minutos después de la administración del -- atracurio para valorar los efectos hemodinámicos del relajan - te. La tensión arterial y frecuencia cardiaca también fueron - medidos postintubación y cada 5 minutos, así como el electro - cardiograma en forma continua hasta la recuperación del pa - ciente. No fue necesaria la administración de neostigmina - en ninguno de los pacientes debido a que solo fue necesario - administrar una dosis de atracurio, ya que la duración máxi - ma del procedimiento quirúrgico fue de 60 minutos.

Las gasometrías arteriales se tomaron al inicio y al - final de la cirugía, manteniendo una PaCO<sub>2</sub> promedio de 30±1 - torr.

El cálculo de flujo de gases frescos fue realizado de acuerdo al sugerido por Rose y Froese para mantener una PaCO<sub>2</sub> de 30 torr (12) CUADRO 2. En los pacientes del tercer grupo se administró un flujo de 2.5 veces el volumen minuto.

Además del tiempo de apnea, condiciones de intubación y los cambios en la tensión arterial y frecuencia cardíaca fue valorado el tiempo en alcanzar el máximo bloqueo y el tiempo requerido para la recuperación del 25, 50 y 90% de la función neuromuscular.

El análisis estadístico realizado fue: valor mínimo, valor máximo, media y t de Student.

#### CUADRO 1

<u>Calificación</u>	<u>Condiciones de intubación traqueal</u>
0	Cuerdas vocales abducidas, buena visualización y sin movimientos del paciente.
1	Cuerdas vocales abducidas, buena visualización pero con movimientos diafragmáticos.
2	Cuerdas vocales aducidas ligeramente, visualización pobre y con tos.
3	Cuerdas vocales aducidas, visualización pobre con movimientos gruesos de extremidades y tos.

CUADRO 2

Requerimientos de flujo de gases frescos  
(Ventilación controlada)

Peso	Flujo (30 torr)	Flujo (37 torr)
10-30 Kg	1600 ml+100 ml/Kg	1000 ml+100 ml/Kg
+30 Kg	3200 ml+50 ml/Kg	2000 ml+50 ml/Kg

Rose and Froese.

CUADRO 3

	Edad $\bar{X}$	Peso (Kg) $\bar{X}$	Sexo
Grupo I	4.7 años	18.5	masculinos 15
Grupo II	5.3 años	17.7	masculinos 12 femeninos 3
Grupo III	4 días	2.72	masculinos 2 femeninos 3

## RESULTADOS

Los resultados en relación a la edad, peso y sexo pueden ser observados en el CUADRO No. 3.

La temperatura se mantuvo dentro de rangos normales en los grupos I y II. En el grupo III la temperatura media fue de  $35.9^{\circ}\text{C}$ ; únicamente dos pacientes de éste grupo mostraron una discreta disminución en la temperatura:  $35.7$  y  $35.9^{\circ}\text{C}$ . CUADRO 11.

La  $\text{PaO}_2$ , pH,  $\text{CO}_2\text{t}$  y  $\text{PaCO}_2$  se mantuvieron dentro de límites normales, mostrando ésta última de 28.1 torr para el grupo I, 31 torr para el grupo II y 29.8 torr para el grupo III. La media de pH para el grupo I correspondió a 7.40, para el grupo II 7.34 y para el grupo III 7.35 CUADRO 11.

El tiempo transcurrido para obtener apnea no tuvo diferencias estadísticamente significativas en los tres grupos ( $p > 0.05$ ). El tiempo requerido para alcanzar la depresión máxima no mostró diferencia significativa al comparar al grupo I contra el grupo II ( $p > 0.05$ ). Sin embargo al comparar al grupo I con el grupo III y el II con el III sí se observó diferencias estadísticamente significativas con una  $p < 0.05$ . CUADROS 4 y 5.

CUADRO 4

Tiempo de inicio de apnea (segs.)

	$\bar{X}$	mínimo	máximo
Grupo I	53	45	120
Grupo II	59.3	30	90
Grupo III	44	30	60

Gpo. I vs Gpo. II  $p > 0.05$

Gpo. I vs Gpo. III  $p > 0.05$

Gpo. II vs Gpo. III  $p > 0.05$

CUADRO 5

Tiempo de depresión máxima 100% (segs.)

	$\bar{X}$	mínimo	máximo
Grupo I	145	90	195
Grupo II	119	75	300
Grupo III	61	45	90

Gpo. I vs II  $p > 0.05$

Gpo. I vs III  $p < 0.05$

Gpo. II vs III  $p < 0.05$

El tiempo de recuperación al 25% de la función neuromuscular no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos I y III y, II y III ( $p > 0.05$ ), pero sí están presentes al comparar los grupos I y II ( $p < 0.05$ ) como puede observarse en el CUADRO 6.

CUADRO 6

Tiempo de recuperación al 25% (mín.)

	$\bar{X}$	mínimo	máximo
Grupo I	26	15	40
Grupo II	35,6	15	50
Grupo III	34	25	45

Gpo. I vs II  $p < 0.05$

Gpo. I vs III  $p > 0.05$

Gpo. II vs III  $p > 0.05$

El tiempo de recuperación del 50% presenta diferencias estadísticamente significativas al comparar los grupos I con el II ( $p < 0.05$ ), pero no las presenta al comparar los grupos I con el III y el II con el III ( $p > 0.05$ ). El tiempo requerido para una recuperación del 90% no presenta diferencias estadísticamente significativas al comparar los 3 grupos entre sí ( $p > 0.05$ ) CUADROS 7 y 8.

CUADRO 7

Tiempo de recuperación al 50% (min.)

	$\bar{x}$	mínimo	máximo
Grupo I	34.6	20	45
Grupo II	43	20	60
Grupo III	41	30	50

Gpo. I vs II  $p < 0.05$

G po. I vs III  $p > 0.05$

Gpo. II vs III  $p > 0.05$

CUADRO 8

Tiempo de Recuperación al 90% (min.).

	$\bar{X}$	mínimo	máximo
Grupo I	53.2	40	70
Grupo II	58.6	35	75
Grupo III	56	50	70

Gpo. I vs II  $p > 0.05$

Gpo. I vs III  $p > 0.05$

Gpo. II vs III  $p > 0.05$

CUADRO 9

Índice de Fahey

	$\bar{X}$	mínimo	máximo
Grupo I	.5	0	2
Grupo II	.4	0	2
Grupo III	0	0	0

Gpo. I vs II  $p > 0.05$

Gpo. I vs III  $p < 0.05$

Gpo. II vs III  $p = 0.05$

El índice de Fahey (condiciones para intubación) no mostró diferencia estadísticamente significativa al comparar al grupo I con el II ( $p > 0.05$ ), pero sí hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar al grupo I con el III y el II con el III. La diferencia fue más acentuada entre los grupos I y III. ( $p < 0.05$ ). CUADROS 1 y 9.

Para valorar la tensión arterial y la frecuencia cardiaca fue utilizada la  $t$  de Student y se observó que en el grupo I no hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p > 0.05$ ) en la frecuencia cardiaca basal, al minuto, postintubación y a los 5 minutos. Lo mismo fue observado en el grupo III; sin embargo en el grupo II se presentó diferencia estadísticamente significativa al comparar la frecuencia cardiaca basal y la frecuencia cardiaca postintubación ( $p < 0.05$ ), no ocurriendo lo mismo al comparar la frecuencia cardiaca basal con la frecuencia cardiaca al minuto y a los 5 minutos ( $p > 0.05$ ) CUADRO 10.

CUADRO 10

	Frecuencia Cardiaca Grupo II		
	$\bar{X}$	mínimo	máximo
Basal	109.6	80	145
1 Minuto	116	85	145
Postintubac.	127.6	115	148
5 Minutos	120.9	85	165

Basal vs 1 minuto  $p > 0.05$

Basal vs postint.  $p < 0.05$

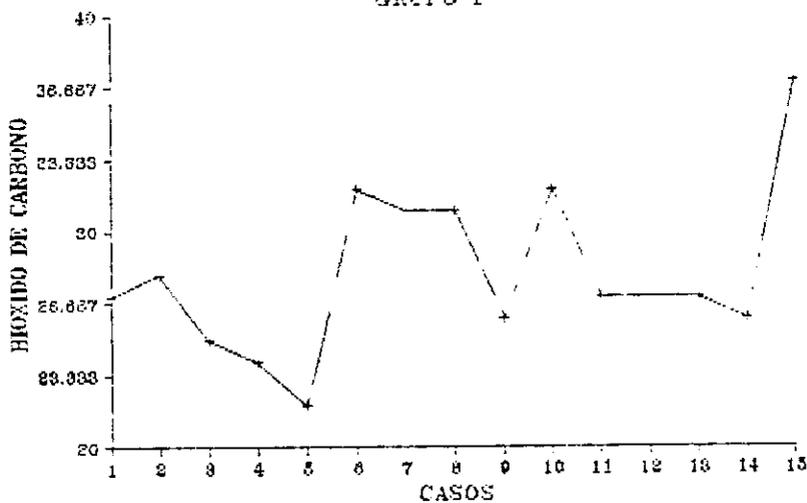
Basal vs 5 minutos  $p > 0.05$

La tensión arterial no mostró diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) en ninguno de los tres grupos al comparar la tensión arterial basal, postintubación, a 1 minuto y a los 5 minutos después de administrar el atracurio.

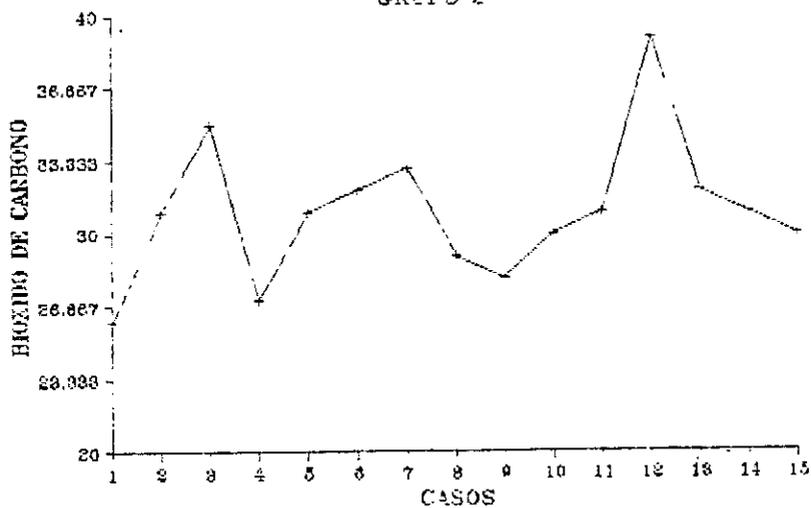
CUADRO 11

	CO <sub>2</sub>	pH	Temp. °C
Grupo I	$\bar{X}$ 28.1 mín 22 max 37	$\bar{X}$ 7.40 mín 7.32 max 7.52	$\bar{X}$ 36.2 mín 36 max 37
Grupo II	$\bar{X}$ 31 mín 26 max 39	$\bar{X}$ 7.34 mín 7.28 max 7.39	$\bar{X}$ 36.4 mín 36 max 37.5
Grupo III	$\bar{X}$ 29.8 mín 27 max 32	$\bar{X}$ 7.35 mín 7.32 max 7.39	$\bar{X}$ 35.9 mín 35.7 max 36

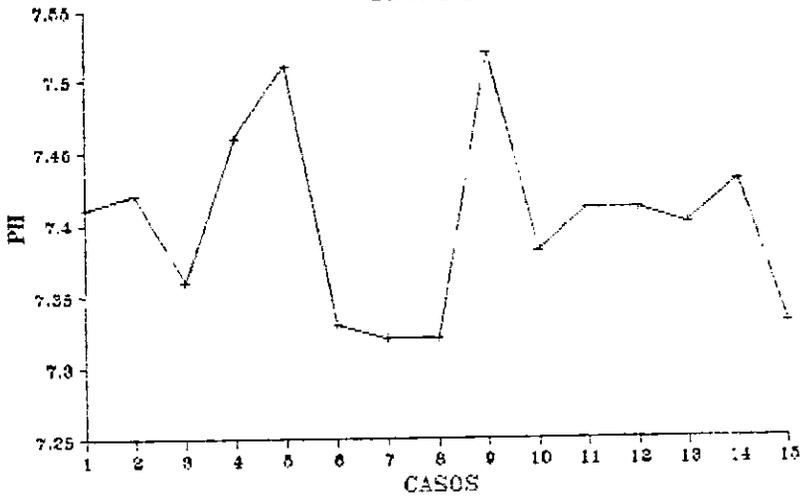
*BIOXIDO DE CARBONO*  
GRUPO 1



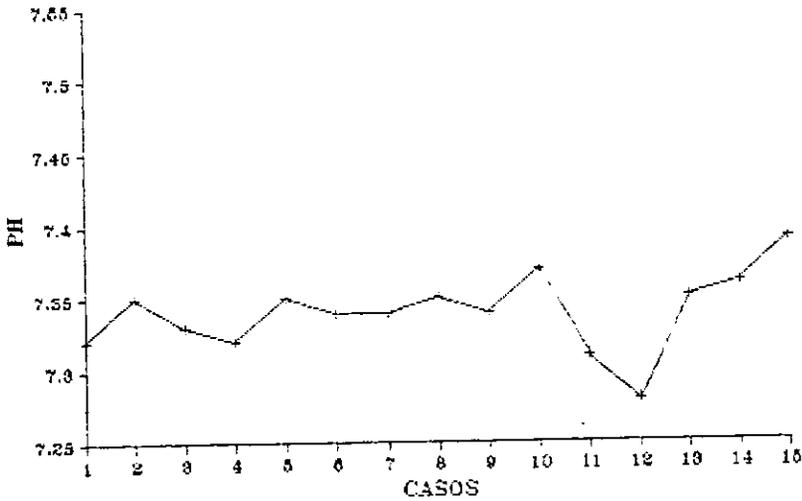
*BIOXIDO DE CARBONO*  
GRUPO 2



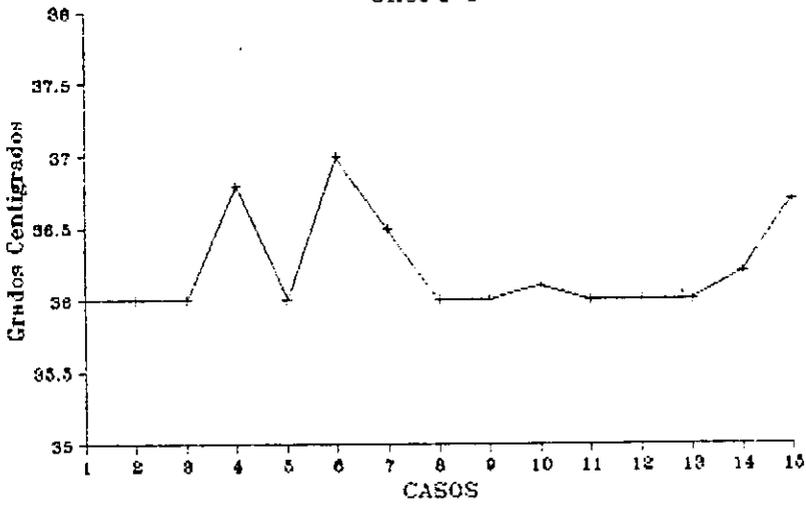
*PH*  
GRUPO 1



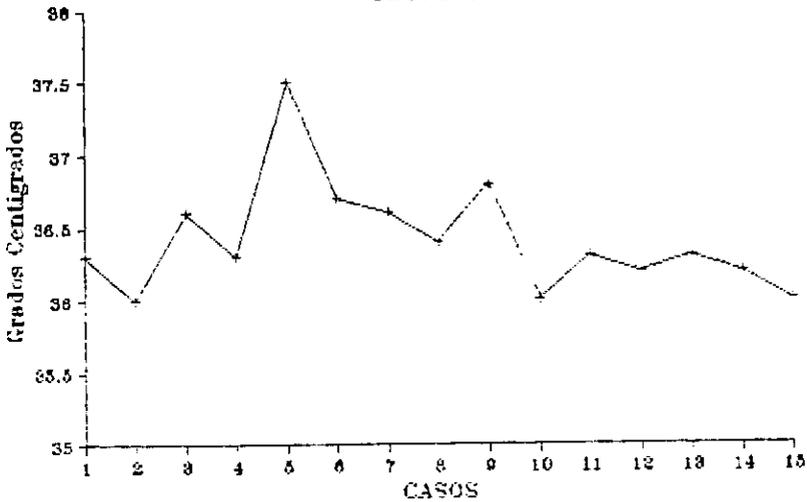
*PH*  
GRUPO 2



*TEMPERATURA*  
GRUPO 1



*TEMPERATURA*  
GRUPO 2



## DISCUSION

Los resultados obtenidos en este estudio coinciden con la mayor parte de reportes realizados por otros autores sobre el atracurio (5, 9, 17, 18, 19). Prácticamente no obtuvimos dife- rencias estadísticamente significativas en relación a tensión ar- terial y frecuencia cardiaca en el transcurso de la anestesia, a excepción del grupo II que presentó diferencia estadísticamente-significativa en la frecuencia cardiaca al comparar la cifra ba- sal con la de postintubación; sin embargo esta diferencia más bien es atribuible al plano anestésico que a efecto del atracurio. - Payne y Hughes en 1981 (5) tampoco encontraron cambios signifi- cativos en la tensión arterial media y la frecuencia cardiaca - usando atracurio a dosis de 0.3 y 0.6 mg/Kg. La literatura men- ciona que han ocurrido cambios en estos parámetros cuando se pre- sentan otras situaciones que pueden provocarlos, como el reflejo vagal por tracción peritoneal, etc.

Existe la convicción empírica en un número importante de anestesiólogos que atracurio debe usarse como dosis de intuba- ción a 0.4 mg/Kg o más. Sin embargo este estudio demuestra que en nuestro medio, puede ser usado el atracurio a 0.3 mg/Kg, sien- do esta una dosis confiable para realizar una intubación satis- factoria. Nosotros no obtuvimos diferencias estadísticamente sig- nificativas con dosis de 0.3 y 0.5 mg/Kg de atracurio en ninguno de los tres grupos. Además tampoco hubo diferencias estadística- mente significativas en el tiempo de depresión máxima (100%) en tre los grupos I y II (Gpo. I 0.3 mg/Kg; Gpo. II 0.5 mg/Kg). La diferencia observada en el tiempo de depresión máxima ocurrió en tre los grupos I y II, y II y III. Esto coincide con lo mencio- nado por Stead (9) en relación a que el recién nacido es conside- rado como un miasténico en miniatura. El observó que en los neo-

natos a los que se les administraba d-Tubocurarina presentaban depresión respiratoria con dosis más pequeñas que las que producen depresión respiratoria en adultos. Esto es apoyado por los resultados obtenidos en un estudio realizado por Nightingale (24) en neonatos, donde menciona que provee ventajas reducir la dosis del atracurio a 0.3 mg/Kg en éstos pacientes, relacionado al tiempo de duración de su efecto clínico, particularmente si su temperatura es de 36°C o menos.

Otro factor importante que debe ser tomado en cuenta es el tiempo de recuperación al 90% de la función neuromuscular, el cual, según nuestros resultados no presenta diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres grupos ( $p > 0.05$ ). CUADRO 8. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Basta y Hassan (8). Ellos comparan tres grupos de pacientes comenzando con la ED-95 (0.2 mg/Kg), otro grupo al doble y otro al triple de la primera dosis. El tiempo de recuperación obtenido en los tres grupos no varía en forma muy importante.

Ninguno de nuestros pacientes presentó liberación de histamina manifestada clínicamente. La liberación de histamina atribuida a la administración del atracurio ha sido observada cuando se emplea a dosis de 0.6 mg/Kg o más. Barnes (20) realizó un estudio en 24 pacientes relacionado a la liberación de histamina posterior a la administración del atracurio con dosis de 0.6 mg/Kg. De éstos, 13 pacientes presentaron rash, de los cuales sólo en 6 fue demostrada la elevación de histamina plasmática. Otros autores (8) han demostrado que la única manifestación clínica relacionada a la liberación de histamina producida por el atracurio es la presentación de un rash en piel.

Por último, no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación a las condiciones de intubación (Índice de -- Fahey) entre los grupos I y II ( $p > 0.05$ ). Las diferencias fueron observadas al comparar al grupo III con el I y II. Esto confirma lo expuesto en páginas anteriores en relación al efecto del atrcurio en el recién nacido.

## CONCLUSIONES

Concluimos que el atracurio es un relajante neuromuscular no despo- larizante que:

- 1.- Es potente y confiable tanto a dosis de 0.3 mg/Kg como a 0.5 - mg/Kg.
- 2.- No tiene efectos sobre la función hemodinámica.
- 3.- Los efectos de liberación de histamina no tienen repercusión - en la estabilidad cardiovascular.
- 4.- A dosis de 0.3 mg/Kg nos ofrece buenas condiciones tanto de intubación como de relajación para el acto quirúrgico.
- 5.- La duración ligeramente más corta con estas dosis (no estadís- ticamente significativa) nos evita el uso de antagonistas es- pecíficos, los cuales, debido a sus efectos colaterales, deben ser evitados siempre que sea posible.

## BIBLIOGRAFIA

- 1.- GOODMAN GA., GOODMAN LS., GILMAN A. LAS BASES FARMACOLOGICAS DE LA TERAPEUTICA. EDITORIAL PANAMERICANA. SEXTA EDICION. -- 1984. PAG. 229-234.
- 2.- MELMAN ES., PEREZ EG., CHARLES JT., TANDAZO ER., COMPARACION DE DOS RELAJANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES EN NIÑOS. TESIS. HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO. UNAM. 1984.
- 3.- ALDRETE JA., TEXTO DE ANESTESIOLOGIA TEORICO PRACTICA. EDITORIAL SALVAT. PRIMERA EDICION. 1986. PAG. 515-526.
- 4.- ALI HH., SAVARESE JJ., MONITORING OF NEUROMUSCULAR FUNCTION. ANESTHESIOLOGY. VOL. 45 . No. 2. AUGUST 1976. PAG. 216-247.
- 5.- NORMAN J: CLINICS IN ANAESTHESIOLOGY. VOL. 3. No. 2. APRIL - 1985. PAG. 243-260 Y 331-346.
- 6.- BROWN TCK., FISK GC., ANESTESIA PEDIATRICA. EDITORIAL ESPAXS. PRIMERA EDICION. 1981. PAG. 16-20.
- 7.- WVLTE Y CHRCHILL- DAVIDSON. ANESTESIOLOGIA. EDITORIAL SALVAT. TERCERA EDICION. 1983. PAG. 609-652.
- 8.- BASTA SJ., ALI HH., SAVARESE JJ., CLINICAL PHARMACOLOGY OF ATRACURIUM BESYLATE (BW 33A): A NEW NON DESPOLARIZING MUSCLE RELAXANT. ANESTHESIA AND ANALGESIA. VOL. 61. No. 9. SEPTEMBER 1982. PAG. 723-729.
- 9.- COOK DR. MUSCLE RELAXANTS IN INFANT AND CHILDREN. ANESTHESIA AND ANALGESIA. VOL. 60. No. 5. MAY 1981. PAG. 335-343.
- 10.- BRANDOM BW., WOELFEL., CLINICAL PHARMACCOLOGY OF ATRACURIUM - IN INFANTS. ANESTHESIOLOGY. VOL. 59. No. 3. SEP 1983. PAG. 440.
- 11.- GOUDSOUZIAN NG., SAFETY AND EFFICACY OF ATRACURIUM IN ADOLESCENTS AND CHILDREN ANESTHETIZED WITH HALOTHANE. ANESTHESIOLOGY. VOL. 59. 1983. PAG. 459-462.

- 12.- ROSE DK., FROESE AB., THE REGULATION OF PaCO<sub>2</sub> DURING CONTROLLED VENTILATION OF CHILDREN WITH A T-PIECE. CANAD. ANAESTH. SOC. J.-VOL. 26. No. 2. MARCH 1979. PAG. 104-113.
- 13.- MELMAN ES., SOTELO MC., MEDICACION PREANESTESICA EN NINOS: ESTU DIO DOBLE CIEGO. REV. MEX. ANEST. II 4: 65. 1981.
- 14.- TELFORD J., KEATS AS., SUCCINYLCHOLINE IN CARDIOVASCULAR SURGE-RY OF INFANTS AND CHILDREN. ANESTHESIOLOGY 1957; 18:841-8.
- 15.- CHURCHILL- DAVIDSON HC., WISE RP., THE RESPONSE OF THE NEWBORN INFANT TO MUSCLE RELAXANTS. CAN. ANAESTH. SOC. J. 1964;11:1 S.
- 16.- SAVARESE JJ., BASTA S.J., ALI HH., NEUROMUSCULAR AND CARDIOVAS- CULAR EFFECTS OF BW33A (ATRACURIUM) IN PATIENTS UNDER HALOTHA- NE ANESTHESIA. ANESTHESIOLOGY 57: A 262, 1982.
- 17.- KATZ RL., STIRT JM., NEUROMUSCULAR EFFECTS OF ATRACURIUM IN MAN ANESTHESIA AND ANALGESIA. 61: 730-734. 1982.
- 18.- FOLDES FF, NAGASHIMA H, BOROS N et al. MUSCLE RELAXATION WITH - ATRACURIUM? VECURONIUM AND DUADOR UNDER BALANCED ANAESTHESIA.- BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA 55: 97-103 S. 1983.
- 19.- ROBERTSON EN., BOOIJ LHOJ. FRAGEN RJ. INTRADERMAL HISTAMINA RE- LEASE BY 3 MUSCLE RELAXANTS. ACTA ANAESTHESIOLOGICA SCANDINAVI- CA. 27:203-205. 1983.
- 20.- BARNES PK., WATKINS J., DE RENZY-MARTIN. PLASMA HISTAMINE LEVELS FOLLOWING THE ADMINISTRATION OF ATRACURIUM. BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA. 56: 795 p. 1984.
- 21.- ROWLANDS DE., ATRACURIUM IN THE SEVERELY ILL. BRITISH JOURNAL - OF ANAESTHESIA 55:125-128 S . 1983.
- 22.- ROWLANDS DE., ATRACURIUM IN CLINICAL ANAESTHESIA. BRITISH - JOURNAL OF ANAESTHESIA. 55: 125-128 S . 1983.
- 23.- HUTCHINSON JD & PINOCK CA. CORRESPONDENCE: A USE OF ATRACURIUM INFUSION. ANAESTHESIA. 39: 72. 1984.
- 24.- NIGHTINGALE DA., BRITISH JOURNAL OF ANAESTHESIA. 1986;58 SUPPL 1: 32 S-36 S.