

## UTILIZACION DEL BESYLATO DE ATRACURIUM, EN PACIENTES DE ALTO RIESGO

\*SERGIO AYALA-SANDOVAL

\*\*TELÉSFORO GARDUÑO-SIERRA

\*\*GILBERTO LÓPEZ-HERRERA

\*\*\*MARICELA HERNÁNDEZ-CRUZ

### RESUMEN

Se estudiaron 20 pacientes, 15 del sexo masculino y 5 del sexo femenino con edad promedio de  $59.3 \pm 13.8$  años y que fueron clasificados según la ASA en grados III-IV y el riesgo Cardiovascular según la escala de Goldman se consideró de 3. El manejo anestésico se realizó a base de anestesia balanceada. Se utilizó relajante muscular no depolarizante de acción intermedia, Besylato de Atracurium, la dosis para facilitar la intubación fue de 300 microgramos por kilo de peso por vía endovenosa. Se vigiló; frecuencia cardíaca, tensión arterial, actividad eléctrica cardíaca, determinación de gases en sangre, estimulación mioneural y al final de la intervención se midió la fuerza inspiratoria, la evaluación de la recuperación postanestésica se efectuó de acuerdo a la escala de Aldrete. La relajación muscular en el transoperatorio se obtuvo mediante la aplicación de Bromuro de Atracurium en una solución al 10%, relacionando la dosis de aplicación con la estimulación mioneural repetida, calificando el grado de relajación así como la repercusión hemodinámica. El tiempo de latencia después de la aplicación en bolo fue de  $4.55 \pm 6.92$  minutos. La dosis en infusión administrada fue de  $2.8 \pm 0.7$  microgramos/k/min. No hubo repercusión hemodinámica.

La determinación de gases en sangre reportó: 17 pacientes dentro de la normalidad, 1 con acidosis metabólica y 2 con alcalosis respiratoria. Al final del procedimiento 16 pacientes tenían una fuerza inspiratoria de 20 y 4 pacientes 15 cms. de agua. No fue necesario revertir efectos residuales del relajante muscular.

**Palabras claves:** Relajantes musculares: Besylato de Atracurio: administración en infusión.  
Manejo anestésico en pacientes de alto riesgo.

### SUMMARY

Twenty adult patients (15 male, 5 female) ASA III-IV, Goldman 3, scheduled for surgery, were studied in order to determine hemodynamic and arterial blood gases changes. With the use of besylate of atracurium during balanced anesthesia, in a single dose bolus of 300 mcgr/kg. at intubation and in infusion at 10% during anesthesia.

Cardiac rate, arterial pressure, ECG, arterial blood gases and mioneural function, were determined. At the end of surgery inspiratory force was measured. After the single dose, the onset of action of atracurium was  $4.55 \pm 6.92$  min. The infusion rate was  $2.8 \pm 0.7$  mcgr/kg./min.

There were no hemodynamic changes. Seventeen patients had normal arterial blood gases, one metabolic acidosis and two respiratory acidosis. At the end of surgery, 16 patients had inspiratory force of 20 cm. and four patients had 15 cm. It was no necessary to antagonize the neuromuscular block.

**Key words:** Neuromuscular blockade agents: Besylate of atracurium. Infusion administration.  
Anesthetic management in high risk patients.

\*Médico Jefe.

\*\*Médico Anestesiólogo.

\*\*\*Médico Residente.

Trabajo realizado en el Departamento de Anestesia del Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera", del I.M.S.S.

Recibido: 15 de noviembre de 1987. Aceptado: 20 de enero de 1988.

Sobretiros: Sergio Ayala-Sandoval. Apdo. Postal 7-1324. México 7, D.F.

**S**ON muchas y muy variadas las características que los investigadores y el Anestesiólogo Clínico requieren para considerar a un relajante muscular como un fármaco ideal. La historia de los relajantes neuromusculares y su inclusión en el arsenal Anestesiológico data de hace varias décadas. En la presente se han incluido los relajantes musculares clasificados como de acción intermedia que ofrecen al Anestesiólogo otras opciones con indiscutibles ventajas sobre los ya conocidos.

El Besylato de Atracurium (BW 33A) posee algunas de las características consideradas como ideales en un relajante muscular no depolarizante. Fue descubierto por el Profesor John Stenlake de la Universidad de Strathclyde, Glasgow. En 1981 Hughes hace una descripción del Atracurium y posteriormente inicia su empleo clínico. Payne realiza la primera experiencia clínica en el humano anestesiado, a partir de este momento se han dado a conocer un gran número de publicaciones que dan a conocer la experiencia clínica,<sup>1</sup> realizada en diversos países. Bandom, Goudzouian,<sup>2, 3</sup> Nightingale,<sup>4</sup> han realizado diferentes estudios clínicos de la conducta del Atracurium sobre diferentes áreas de la economía del paciente en edad pediátrica, nuestra experiencia con este fármaco fue dada a conocer en los años 1985,<sup>5</sup> 1986<sup>6</sup> y 1987.<sup>7</sup>

Los efectos indeseables de algunos de los relajantes musculares no depolarizantes son debidos a la liberación de histamina, bloqueo ganglionar, efectos antimuscarínicos o estimulación del sistema nervioso simpático.

Hay reportes de que el Besylato de Atracurium ocasiona liberación de histamina cuando se utiliza a dosis aproximadamente 3 veces más que la habitualmente empleada para obtener condiciones óptimas para efectuar una intubación o sea a dosis mayores de 600 microgramos por kilo de peso. La ED 95 según Katz en el humano es de 300-400 microgramos por kilo, llegando a esta conclusión, utilizando el electromiógrafo evocado durante la administración del fármaco.

El inicio de acción es de 2 a 4 minutos con una vida media de 20 a 30 minutos. El amonio cuaternario tiene una menor degradación en ausencia de enzimas plasmáticas a través de la eliminación Hoffman y en menor grado por la hidrólisis. Por su vida media se considera que no tiene efecto acumulativo durante la infusión prolongada, ya que al suspenderse la administración del medicamento se observa una recuperación rápida de la transmisión neuromuscular y en caso de requerirse el antagonismo del bloqueo, es fácil de lograr con neostigmina.<sup>2, 3</sup>

La eliminación de Hoffman es un mecanismo biológico que se produce por degradación a una temperatura y pH fisiológicos, por lo cual la hipotermia reduce las

dosis requeridas,<sup>9</sup> la esterificación por hidrólisis no requiere de pseudocolinesterasas y se facilita con pH normal, por lo tanto no se elimina ni por orina ni por bilis excepto sus metabolitos (ácido cuaternario, alcohol cuaternario y laudanosina).

Estas características lo hace ideal para utilizarse en todos los pacientes independientemente del estado en que se encuentre la función renal o hepática.

En la actualidad la realización de procedimientos quirúrgicos comunes a efectuarse en pacientes catalogados como de alto riesgo ha ido en aumento por lo que se ha buscado incluir en las técnicas anestésicas a relajantes musculares que se acercan al considerarlo como ideal, que no produzca efectos cardiovasculares que comprometan el estado del paciente, ni efectos acumulativos si se administran en infusión.

En base a lo referido y lo descrito sobre la farmacocinética y farmacodinamia de los relajantes neuromusculares, estudiaremos el besylato de atracurium en relación a sus efectos cardiovasculares que puede desencadenar tanto en su administración única en bolo como en infusión, conocer el grado de relajación que se alcanza con esta técnica y su posible antagonismo de los efectos residuales, comprobar que la dosis total del fármaco es posible reducirla empleándolo en infusión en relación a las dosis recomendadas en su aplicación en bolos.

## MATERIAL Y METODO

Después de obtener la aprobación del Comité de Investigación Clínica correspondiente y el consentimiento informado, se estudiaron 20 pacientes adultos que fueron atendidos en la Unidad Quirúrgica del Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera" del I.M.S.S. 15 pacientes fueron de sexo masculino y 5 del sexo femenino, con una edad promedio de  $59.3 \pm 13.8$  años y un peso corporal de  $61.2 \pm 10.4$  kg, fueron clasificados en grados III/IV según la ASA. La valoración de Medicina Interna consideró a los pacientes en un riesgo 3 de 5, según escala de Goldman.

Las intervenciones practicadas fueron tanto electivas como de urgencia y se encuentran relacionadas en el Cuadro I, los pacientes intervenidos en forma electiva recibieron como medicación preanestésico 10 miligramos de Diazepam por vía intramuscular una hora antes de la intervención.

Utilizamos en el estudio una técnica anestésica general balanceada, con administración en la inducción por vía endovenosa flunitrazepam a 30 mcg/kg, citrato de Fentanyl 3-5 mcg/kg y besylato de atracurium a 300 mcg/kg. Posteriormente se asiste la ventilación con mascarilla facial por un circuito semicerrado con O<sub>2</sub> 100%; monitorizándose la respuesta neuromuscular al estímulo eléctrico sobre el nervio radial y al no obtener respuesta de contractilidad muscular se procedió a la

CUADRO I  
PROCEDIMIENTOS QUIRURGICOS DEL GRUPO TOTAL  
DE PACIENTES (Frecuencia absoluta)

Tipo de Intervención	Número
Laparotomía exploradora	15
Histerectomía abdominal	2
Prostatectomía	1
Nefrectomía	1
Pielouretrolitotomía	1
Total	20

intubación orotraqueal con un tubo estéril y de diámetro de acuerdo al paciente, la signología clínica y las condiciones para lograr la intubación fueron consideradas como inductivas y las segundas se cuantificaron según el índice de Fahey.

El mantenimiento anestésico se realizó con Halotano a concentraciones variables y N<sub>2</sub>O en Oxígeno al 50% por vía inhalatoria mediante un circuito semicerrado con reabsorbedor de CO<sub>2</sub> (cal sodada) bajo ventilación controlada mecánicamente (ventilador de presión Mark 4A), con parámetros de asistencia ventilatoria adecuados para mantener registros gasométricos dentro de límites normales; además se complementó con bolos endovenosos de citrato de fentanyl a dosis respuesta. La signología clínica fue controlada cada 5 minutos así como la estimulación mioneural para evaluar el efecto del relajante muscular. Una vez que se inició el retorno de la respuesta de la contractilidad de la dosis de inducción del besylato de atracurium se inició su administración en infusión.

La solución de infusión se preparó mezclando 50 mg. de besylato de atracurium en 500 ml. de solución fisiológica al 0.9% quedando la preparación al 10%, la velocidad de infusión se reguló de tal manera que se mantuvieron concentraciones aproximadas en el rango de 1-5 mcg./kg.<sup>-1</sup>/min.<sup>-1</sup>, sin embargo se fue ajustando la dosis según la respuesta neuromuscular. Se dispuso de otra venoclisis instalada en una vena periférica para la administración de las soluciones requeridas en el transoperatorio. El bolo de atracurium aplicado en la inducción se aplicó lentamente y convenientemente diluido y teniendo la seguridad de que tanto el agente inductor como el morfínico habían sido lavados por la solución administrada evitando con ésto una posible precipitación por las diversas propiedades físicas de los fármacos administrados y evitar en lo posible liberación histaminérgica cruzada.

Posteriormente se calculó el final de la cirugía con la finalidad de suspender la infusión del besylato de atracurium a tiempo, lográndose ésto con un tiempo de 20 a 30 minutos, 10 minutos antes de concluir la cirugía se suspendió la administración de halotano y óxido ni-

troso, para lograr un retorno espontáneo del automatismo respiratorio y la función neuromuscular; por lo que con una estabilidad signológica y la medición de la fuerza inspiratoria aceptable se extuba al paciente. Después los pacientes fueron trasladados a la sala de recuperación hasta el retorno íntegro de sus funciones, calificándose mediante el índice de Aldrete.

El monitoreo transanestésico se efectuó con manómetro aneroide, estetoscopio precordial al inicio, posteriormente esofágico, cardioscopio continuo en derivación DII, línea arterial con canulación percutánea de la arteria radial previa prueba de Allen para medición de la presión arterial media (PAM), por método oscilatorio en forma continua y determinación de gases sanguíneos arteriales en forma seriada, estimulador de nervios periféricos con aplicación de estímulo único y tetánico sobre el nervio radial a nivel del codo, escala de Fahey para la valoración de las condiciones de intubación, espirómetro para medir la fuerza inspiratoria en el postoperatorio inmediato y termómetro clínico.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio fueron calculados con medidas descriptivas de media y desviación estandar ( $X \pm DE$ ), y en relación a la prueba de hipótesis efectuamos la prueba "t" de Student.

## RESULTADOS

Veinte pacientes con edad promedio de  $59.3 \pm 13.8$  años y peso promedio de  $61.2 \pm 10.4$  kg. fueron estudiados y programados para diferentes procedimientos quirúrgicos (Cuadro I), siendo calificados con ASA 3, 18 pacientes y con ASA 4, 2 pacientes.

Las dosis utilizadas de besylato de atracurium en nuestra población fueron en la inducción 300 mcg/kg.<sup>-1</sup>  $\pm 0$ ; en la infusión fue de  $2.8 \pm 0.7$  mcg/kg.<sup>-1</sup>/min.<sup>-1</sup> y la dosis total fue de  $26.4 \pm 6.3$  mg. (Cuadro II).

CUADRO II  
DOSIS DE INDUCCION, MANTENIMIENTO Y TOTAL ( $X \pm DE$ )  
DEL BESYLATO DE ATRACURIMUM

Dosis inicial (mcg.kg. <sup>-1</sup> )	300 $\pm$ 0.0
Dosis infusión (mcg.kg. <sup>-1</sup> min. <sup>-1</sup> )	2.8 $\pm$ 0.7
Dosis total (mg.)	26.4 $\pm$ 6.3

Después de la administración en bolo del besylato de atracurium el tiempo de latencia fue de  $4.55 \pm 1.79$  min. y con una duración promedio de  $31.75 \pm 6.92$  minutos (Cuadro III).

La valoración de las condiciones de intubación evaluadas según el índice de Fahey, posterior al tiempo de latencia fue reportado como grado 0 (Excelente) en 16

CUADRO III  
TIEMPO DE LATENCIA Y DURACION EN MINUTOS  
(X ± DE) DE LA DOSIS INICIAL EN BOLO DEL  
BESYLATO DE ATRACURIUM

Tiempo	Latencia	Duración
Promedio aritmético	4.55	31.75
Desviación estándar	1.79	6.92

CUADRO IV  
CONDICIONES DE INTUBACION  
(INDICE DE FAHEY)

Indice de Fahey	Número
Grado 0	16
Grado 1	4
Total	20

pacientes y con grado 1 en 4 pacientes (Cuadro IV).

Se observó que el bloqueo de la función neuromuscular con el estímulo único y tetánico fue mayor del 70% en este tiempo. Posteriormente al obtener respuesta de función neuromuscular con el estímulo único iniciamos la infusión a las dosis mencionadas anteriormente.

La duración del tiempo anestésico fue de  $156 \pm 43.24$  minutos y del tiempo quirúrgico promedio fue de  $129.5 \pm 39.5$  minutos (Cuadro V).

CUADRO V  
DURACION EN MINUTOS (X ± DE) DE LOS PROCEDIMIENTOS  
ANESTESICO QUIRURGICOS

	T. anestésico	T. quirúrgico
Promedio aritmético	156	129.25
Desviación estándar	43.24	39.50

En relación a las mediciones hemodinámicas efectuadas durante las diversas etapas del procedimiento anestésico, no observamos cambios significativos estadísticamente de la frecuencia cardíaca, cuando se comparó con el periodo basal, en cuanto a la presión arterial media hubo una disminución estadísticamente significativa en las diferentes etapas comparadas con la basal (intubación y transanestésico P menor de 0.001 y en el postanestésico inmediato P menor de 0.05). La correlación de estas variables así como de la temperatura se muestran en el cuadro VI.

Respecto al equilibrio ácido-base fueron corregidos dependiendo de la causa que las originó; obteniéndose al final del evento anestésico normalidad en todos

CUADRO VI  
CONDICIONES HEMODINAMICAS (FRECUENCIA CARDIACA,  
PRESION ARTERIAL MEDIA) Y TEMPERATURA, DURANTE  
LAS DIFERENTES ETAPAS DEL PROCEDIMIENTO ANESTESICO  
(X ± DE)

Signos vitales	Basal	Inducción	Trans-anestésico	Post-anestésico
Frecuencia Cardíaca (latidos por minuto)	$82.3 \pm 19.7$	$82.5 \pm 18.2$	$81.5 \pm 13.6$	$86.0 \pm 12.4$
Presión arterial media (mm Hg)	$97.4 \pm 10.5$	$85.0 \pm 13.5^{**}$	$83.9 \pm 15.4^{**}$	$92.1 \pm 14.1^*$
Temperatura Grados centígrados	$36.5 \pm 0.8$	$36.5 \pm 0.8$	$35.7 \pm 0.5$	$36.0 \pm 0.8$

\*p < 0.05

\*\*p < 0.01

CUADRO VII  
ESTADO ACIDO-BASE DURANTE LAS ETAPAS  
DEL PROCEDIMIENTO ANESTESICO

Determinación gases arteriales	Basal	Trans-anestésico	Post-anestésico
Normales	19	17	20
Acidosis Metabólica	1	1	0
Alcalosis Respiratoria	0	2	0
Total	20	20	20

los pacientes, (cuadro VII).

Al finalizar el procedimiento obtuvimos en 16 pacientes una fuerza inspiratoria de 20 cms. de agua y en 4 pacientes 15 cms. de agua (cuadro VIII). Además de una respuesta contráctil del nervio radial, apoyando más aún nuestros parámetros para la extubación de nuestros pacientes. No fue necesario el uso de anticolinesterásicos.

La dosis utilizada de citrato de fentanyl en cada bolo fue de  $3 \pm 0.8$  mcg./kg.<sup>-1</sup> y las concentraciones de halotano fueron de 1%.

CUADRO VIII  
RECUPERACION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR  
VALORADO POR LA FUERZA INSPIRATORIA (cm.<sup>2</sup> agua) EN  
EL POSTANESTESICO INMEDIATO

Fuerza inspiratoria	Número
15	4
20	16

## DISCUSION

Desde los años 50 se inicia la administración de relajantes neuromusculares en infusión intravenosa continua; siendo así la succinilcolina el primer fármaco usado con la finalidad de lograr una relajación muscular de mayor duración y evitar así los bolos repetitivos a intervalos apropiados, se evitaban de esa forma algunos de sus efectos indeseables sobre todo el bloqueo dual o fase II, que según Davidson se presenta posterior a la administración de 5 mg/kg de succinilcolina como dosis total, ya que tiene efectos acumulativos y por lo tanto la despolarización prolongada de las células musculares.

Hasta principios de 1980 se efectúan varios trabajos sobre la administración de relajantes en infusión continua sin llegar a la práctica clínica por sus efectos acumulativos. Posteriormente en 1981, el Dr. Rowlands del Hospital General de Llandudno, Reino Unido, inicia una serie de estudios en pacientes sometidos a cirugía general, con administración previa de atracurium en bolo a dosis de 0.5 - 0.6 mg/kg y la velocidad de infusión fue de 0.5 mg/k/h entre los 20 y 30 minutos después de iniciada la anestesia.

En 1983, Payne y Huges,<sup>10</sup> encontraron en seis pacientes que recibieron 0.3 mg/kg<sup>-1</sup> de atracurium, que la intubación fue adecuada en un rango de 1.5 a 2 minutos, en nuestro estudio el tiempo de latencia fue de 3 a 7 minutos, por las condiciones de nuestros pacientes. Posteriormente emplean el besylato de atracurium en infusión a dosis de 0.01 a 0.0083 mg/kg<sup>-1</sup>/min.<sup>27</sup> con una recuperación más rápida que cuando utilizaron las dosis en bolo en pacientes adultos. Eager,<sup>11</sup> Flynn,<sup>9</sup> Hughs<sup>12</sup> en 1984, en pacientes adultos, con técnica de anestesia general balanceada utilizando una dosis de inducción de besylato de atracurium de 0.6 mg/kg<sup>-1</sup> y posteriormente con una dosis de infusión con promedio de 0.0061 ± 0.0003 mg por kilogramo<sup>-1</sup> por minuto<sup>-1</sup> durante un tiempo de 128 a 233 minutos, logró obtener una disminución hasta de 35 al 50% que si se hubiera utilizado en bolos a dosis de 0.6 a 0.8 mg/kg<sup>-1</sup>.

Gargariano, Basta, Savarese<sup>13</sup> en 1984, en otro estudio de 37 pacientes adultos utilizan un promedio de infusión de 8.4 ± 0.3 microgramos por kilogramo<sup>-1</sup> por minuto<sup>-1</sup> Brandon y cols., también evaluaron las dosis de infusión obteniendo un promedio de 9.3 microgramos por kilogramo<sup>-1</sup> por minuto<sup>-1</sup> con una técnica anestésica a base de narcótico y óxido nitroso. En todos estos estudios se observó que la supresión de la contractilidad fue entre el 80 y 90% con registros del tren de cuatro. En cuanto a sus efectos cardiovasculares según Payne y Hughes no encontraron cambios significativos en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial pero Lawrence y cols.<sup>14</sup> encontraron un ligero aumento en la frecuencia cardíaca en base a la dosis utilizada en bolo

siempre y cuando ésta fuera mayor de 600 a 800 mcg. por kilogramo<sup>-1</sup> ya que se relaciona con la liberación de histamina y su concentración plasmática. A pesar de la infusión por tiempo prolongado, la recuperación espontánea en un tiempo promedio de 42.2 ± 3.1 minutos después de suspendida la infusión, no fue mayor al que se observó después de la administración de dosis en bolo de 0.3 - 0.9 mg/kg<sup>-1</sup>.<sup>15</sup>

El atracurium tiene la característica especial de que su eliminación es a través de la reacción de Hoffman, que consiste en que un grupo cuaternario se convierte en una amina terciaria a través del desdoblamiento de un carbono en uniones de nitrógeno; existiendo una pérdida de un átomo de carbón en uniones de nitrógeno; existiendo pérdida de un átomo de hidrógeno como protón del carbón próximo al átomo carbonilo del carbón, hasta el desdoblamiento de la unión C-N para obtener una doble ligadura olefinica. La alcalosis puede favorecer la eliminación Hoffman y la acidosis puede acelerar la ester hidrólisis en plasma por una enzima diferente a la colinesterasa plasmática por lo cual en pacientes con colinesterasas plasmáticas atípicas no tendrán cambios.<sup>16</sup> En estos estudios hechos por Fisher<sup>17</sup> reportan que la eliminación del atracurium a través de la eliminación Hoffman y ester hidrólisis tienen un porcentaje total del 60% y el 40% restante es desconocido; además de que su eliminación es más rápida in vivo que in vitro. Weatherley y cols. estudiaron la farmacocinética y farmacodinamia después de la administración en bolo e infusión en el que se concluye que su dinámica se explica por un triple compartimiento.<sup>18</sup>

Estudios en animales han demostrado que los productos de estas reacciones no producen cambios significativos en la función neuromuscular o cardiovascular. Uno de estos metabolitos que ha ocasionado preocupación por sus efectos a nivel del sistema nervioso central es la Laudanosina; por lo que en perros anestesiados con halotane, a una infusión constante de laudanosina la producción de convulsiones se manifiesta cuando se alcanzan concentraciones plasmáticas mayores de 17 microgramos por mililitro<sup>-1</sup> que son antagonizadas por la aplicación de diazepam.<sup>19</sup> Ward y cols. indican que después de la infusión de atracurium de 0.6 mg/kg/h<sup>-1</sup> en pacientes anestesiados alcanzan concentraciones plasmáticas de laudanosina de 1.0 a 1.6 microgramos por mililitro en pacientes normales y por ende no hay alteraciones en el EEG.

Neil y Chaple, en 1982 en gastos anestesiados observaron que la excreción del laudanosina fue en un 70% por vía biliar y el 30% por la orina. Otros estudios efectuados por Chapple<sup>19</sup> en perros indican que la laudanosina puede ser probablemente metabolizada en el hígado a tetrahidropapaverina. Yate y cols.<sup>20</sup> encontraron concentraciones plasmáticas de laudanosina de 5.1

microgramos/ml<sup>-1</sup> manifestando que tiene una vida media de 197 minutos, por lo cual es de utilidad en pacientes en estado crítico que son manejados en la

Unidad de Cuidados Intensivos para mantener una relajación muscular prolongada por soporte ventilatorio bajo sedación sin evidencia de excitación cerebral.

## REFERENCIAS

1. SAVARESE J J, BASTA S J, ALI H H, SUNDERRN, MOSS J. *Neuromuscular and cardiovascular effects of Bw 334 (Atracurium) in patients under halotane anesthesia*. *Anesthesiol* 1982; 57 (Suppl) 262.
2. GOUDSOUZIAN NG, LIU LMA, COFE C J, GIONFRIDAO M, RUAND G A. *Safety and efficacy of atracurium in infants*. *Anesth Analg* 1984; 63:309-312.
3. GOUDSOUZIAN N G, RYAN J F, SAVARESE J J. *The neuromuscular effects of pancuronium in infants and children*. *Anesthesiol* 1974; 42:95-99.
4. NIGHTINGALE A D, BUSCH H G. *Atracurium in paediatric anesthesia*. *Br J Anaesth* 1983; 55 (Suppl): 115.
5. AYALA S S, MORENO A C R, PINEDA D W V, CARRERO S H, CECEÑA P J. *Estudio comparativo entre atracurium y pancuronio en niños anestesiados*. *Rev Mex Anest* 1985; 8:73-80.
6. AYALA S S, PINEDA D M V, GALINDO MEL, MORENO A C R, ZAMUDIO F M T. *Besylato de atracurium en anestesia general para paciente pediátrico con insuficiencia renal crónica*. *Rev Mex Anest* 1986; 9:227-231.
7. AYALA S S, PINEDA D M V, GONZÁLEZ G M P, MORENO A C R, GALINDO M E L. *Estudio comparativo de la conducta farmacológica de dos bloqueadores neuromusculares, en niños anestesiados sanos e insuficientes renales*. *Rev Mex Anest* 1987; 10:129-134.
8. ROBERTSON E N, BOOIJ. *Clinical comparison of atracurium and vecuronium (Org. NC 45)*. *Br. J Anesth* 1983; 55:125-129.
9. FLYNN P J. *Use of atracurium in cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass with induced hypothermia*. *Br J Anesth* 1984; 56:967-972.
10. HUGHES R, PAYNE J P. *Clinical Assessment of atracurium using the single and tetanic responses of the adductor pollicis muscles*. *Br J Anesth* 1983; 55:475-480.
11. EAGER B M, GLYNN P J. *Infusion of atracurium for long surgical procedures*. *Br J Anesth* 1984; 56:447-452.
12. FLYNN P J. *Use of atracurium infusion for general procedures including cardiac surgery with induced hypothermia*. *Br J Anesth* 1983; 55 (Suppl): 135-138.
13. GARGARIAN M A, BASTA S J. *The efficacy of atracurium by continuous infusion (abstract)*. *Anesthesiol* 1984; 61 (Suppl): 291.
14. LAWRENCE J S. *Pharmacokinetics of the nondepolarizing neuromuscular relaxants applied to calculation of bolus and infusion dosage regimens*. *Anaesth* 1986; 64:72-86.
15. FRANK M P J. *Atracurium in obstetric anaesthesia*. *Br J Anaesth* 1983; 55 (suppl): 113-114.
16. BIZZARRI S M. *Prolonged neuromuscular blockade with atracurium*. *Can Anaesthetists* 1986; 32:209-212.
17. FISHER D M. *Elimination of atracurium in humans: contribution of Hoffman elimination and ester hidrolisis versus organ based elimination*. *Anaesthesiol* 1986; 65:6-12.
18. WEATHERLY B C. *Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and dose response relationships of atracurium administered I.V*. *Br J Anaesth* 1983; 55 (Suppl): 39-45.
19. CHAPLE D J. *Cardiovascular and neurological effects of laudanosine*. *Fr J Anaesth* 1987; 59:218-225.
20. YATE P M. *Clinical experience and plasma laudanosine concentrations during the infusion of atracurium in the intensive therapy unit*. *Br J Anesth* 1987; 59:211-217.