

## BESYLATO DE ATRACURIUM EN ANESTESIA GENERAL PARA EL PACIENTE PEDIATRICO CON INSUFICIENCIA RENAL CRONICA

\*SERGIO AYALA-SANDOVAL  
 \*\*MARIO V. PINEDA-DÍAZ  
 \*\*\*MARÍA TRINIDAD ZAMUDIO  
 \*\*\*\*ELVIRA L. GALINDO-MIRANDA  
 \*\*\*\*\*CARLOS R. MORENO-ALATORRE

### RESUMEN

La farmacocinética y la farmacodinamia de los agentes anestésicos se encuentra alterada en pacientes con insuficiencia renal por ser este órgano la vía de eliminación más importante. El besylato de atracurium, bloqueador neuromuscular no depolarizante de acción intermedia asociado a una técnica anestésica común proporciona relajación muscular, estabilidad cardiovascular y pronta recuperación del bloqueo neuromuscular. Se estudiaron 15 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) de grado variable sometidos a diferentes procedimientos quirúrgicos. La inducción por vía endovenosa con atropina 0.01 mg, fentanyl 5 mcgs, atracurium 0.3 mgs y etomidato 0.3 mg todos por kilogramo de peso; el mantenimiento por vía inhalatoria con enflurano, N20 al 60%, O2 al 40% en sistema Bain. Se registraron signología clínica, tiempo de latencia, acción y recuperación.

El tiempo anestésico fue de 50 a 245 mins. La frecuencia cardiaca se comparó en los diferentes periodos de la anestesia. La basal de  $105.3 \pm 23.78$  con máximo incremento en el periodo inductivo de 12.7 latidos con una  $p < 0.05$ . La tensión arterial sistólica con cifra basal de  $120 \pm 21.98$  con decremento máximo en el transanestésico de 10.2 mmHg con  $p < 0.05$ . La relajación de las cuerdas vocales excelente en el 87 por ciento y buena en el 13%. El tiempo de latencia de 2.28 y de acción de 29 mins. La recuperación (Aldrete) al salir del quirófano de 9 y a los 15 mins. de 10.

Las modificaciones de la frecuencia cardiaca y presión arterial no mostraron significancia estadística, el resto de los resultados son semejantes a los encontrados en niños normales.

Palabras clave: Relajantes musculares: besylato de atracurio.  
 Insuficiencia renal. Anestesia pediátrica.

### SUMMARY

The pharmacokinetics and pharmacodynamycs of some anesthetic agents are altered in pediatric patients with renal insufficiency. Since both processes have an important role in the elimination mechanism of muscle relaxant drugs, this study investigated the action of atracurium besylate, a new nondespoliarizing muscle relaxant, in patients with kidney function impairment.

Studies were performed on 15 patients ranging from 2 to 13 years old with chronic renal failure requering anesthesia for different surgical procedures. Anesthesia was induced with atropine 0.01 mg/kg, fentanyl 15 mg/kg and etomidate 0.3 mg/kg and maintained with enflurane and N20-60% O2 40% and muscular relaxation was attained with atracurium 0.3 mg/kg. The anesthetic system was with the bain circuit.

Cardiac rate, arterial pressure, time to onset the maximum block and duration of clinical relaxation were measured. Conditions at time of endotraqueal intubation were assessed. Anesthetic times ranged between 50 to 245 minutes. Heart rate was compared in pre, trans and postanesthesia. Preanesthesia was  $105.3 \pm 23.78$  beats/min. during induction it increased in 12.7 b/min. ( $p < 0.05$ ) basal systolic arterial pressure was  $120 \pm 2$  mmHg, during transanesthetic time it decreased 10.2 mmHg ( $p < 0.05$ ).

Vocal cords relaxation was excellent in 87% and good in 13%. The onset to maximum block was 2.28 min. and duration of clinical relaxation was 29 min. Aldrete's score at the emergency of operating room averaged 9 points and after 15 min. it was 10.

There was no untoward cardiovascular effects and other parameters were similar to that found in normal children.

Key words: Muscle relaxants: atracurium besylate  
 Pediatric anesthesia. Renal failure.

\*Médico Jefe de Anestesiología. Hospital General de Zona No. 1 del IMSS Gabriel Mancera.

\*\*Médico Anestesiólogo del Hospital General del Centro Médico La Raza, IMSS.

\*\*\*Médico Residente.

\*\*\*\*Médico anestesiólogo. Hospital de Cardiología. Centro Médico Nacional, IMSS.

\*\*\*\*\*Médico Jefe Departamento de Anestesiología, Terapia Respiratoria y Clínica del Dolor. Hospital de Oncología. Centro Médico Nacional, IMSS.

Trabajo realizado en el Hospital de Pediatría. Centro Médico Nacional, IMSS.

Recibido: 20 de marzo de 1986. Aceptado: 15 de junio de 1986.

Sobretiros: Sergio Ayala Sandoval. Calz. de los Tenorios núm. 91, Int. 27, Letra C, Col. Ex-Hda. de Coapa, 1430 México, D.F.

**L**A evaluación de la función renal durante anestesia, es un parámetro limitado y restringido a determinado tipo de intervenciones quirúrgicas, sin embargo, debe entenderse que el riñón es el órgano encargado de la excreción de muchos de los productos finales del metabolismo de alimentos, del equilibrio de líquidos en su volumen, osmolaridad y composición iónica. El anestesiólogo está familiarizado con el monitoreo pulmonar y hemodinámico y frecuentemente olvida que la función renal participa en gran parte en el mantenimiento de la homeostasia transanestésica. El riñón patológico agudo o crónico, es un reto en la indicación de fármacos, así como en el pronóstico de sus efectos.

En la insuficiencia renal crónica progresiva las nefronas mantienen la homeostasis hasta que la lesión es muy extensa, posteriormente se presentan manifestaciones de la enfermedad por retención de sustancias de excreción en sangre, alteraciones bioquímicas complejas, desequilibrio hidroelectrolítico y ácido/base, con consecuencias asociadas como hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, anemia, accidentes cerebrovasculares, etc.

La respuesta de los pacientes con insuficiencia renal a los fármacos anestésicos es irregular, la farmacocinética y farmacodinamia se alteran como consecuencia de una baja de proteínas séricas con uniones anormales provocando efectos prolongados o exagerados, niveles de pseudocolinesterasas disminuidas, etc. Estos factores deben de ser considerados en la elección de la técnica anestésica y la selección de fármacos bloqueadores musculares que mantengan estable la función hemodinámica, y sus concentraciones en los diferentes compartimientos cuyo metabolismo, degradación y eliminación que este excento en lo posible de efectos tóxicos.<sup>1</sup>

Los relajantes musculares no depolarizantes se metabolizan y eliminan por hígado y riñón; por otro lado tienen un bajo grado de especificidad sobre placa neuromuscular, razón por la cual las dosis terapéuticas tienen efectos cardiovasculares, que son indeseables sobre todo en el paciente nefrótico. Hughes y Chaple en 1982<sup>2</sup> sintetizaron el besylato de atracurium, relajante muscular no depolarizante, cuya inactivación es independiente de la función hepática y renal, ya que se degrada por "eliminación Hoffman" su acción es intermedia, con pocos cambios cardiovasculares, y leve liberación de histamina. Estos efectos han sido evaluados en pacientes pediátricos.<sup>3, 4, 5, 6</sup>

Los resultados obtenidos por este relajante muscular motivaron utilizarlo en niños con insuficiencia renal crónica cuyo objetivo es demostrar clínicamente relajación muscular adecuada, estabilidad cardiovascular con recuperación rápida de la conciencia y del bloqueo neuromuscular.

## MATERIAL Y METODO

Para la realización de este estudio, se tomó una muestra de población quirúrgica del hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional, IMSS, de 15 pacientes al azar con manifestaciones de insuficiencia renal crónica; 8 del sexo femenino y 7 del sexo masculino, el peso corporal osciló de 7 a 46 kg. con promedio aritmético de 18.5 kgs., las edades comprendieron de 2 a 13 años y el estado físico comprendió III-IV según la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA).

A todos los pacientes se les realizó una visita preanestésica 24 horas antes del estudio para evaluar su estado físico, y dar órdenes, a ninguno de le indicó medicación. Se les encontró historia de hipertensión arterial controlada con fármacos antihipertensivos; se consideraron estudios previos como biometría hemática, gases en sangre, química sanguínea (glucosa, urea, creatinina, sodio, cloro, potasio, magnesio, calcio, fósforo, fosfata-sa alcalina), examen general de orina, pruebas de coagulación.

Al llegar los niños al quirófano se le monitorizó, para la evaluación de sus constantes vitales, frecuencia cardíaca con estetoscopio precordial y cardioscopio, presión arterial por brazalete y manómetro anerode, temperatura por termómetro clínico, función neuromuscular por electroestimulador (MINIESTIM Modelo MS-1), este momento se consideró el periodo basal.

Se eligió una técnica de anestesia general balanceada. Induciendo por vía endovenosa en el siguiente orden: atropina 0.01 mg., citrato de fentanyl 0.005 mg., besylato de atracurium 0.3 mg y etomidato 0.3 mg., todos por kilogramo de peso corporal; en seguida se asistió la ventilación bajo mascarilla facial con oxígeno al 100%. En este momento se aplicó la electroestimulación periférica en el trayecto del nervio cubital para registro del tiempo de latencia del relajante muscular, al mismo tiempo se tomó sangre para determinación de gases arteriales. Cuando ya no se obtuvo respuesta contractil se procedió a la intubación endotraqueal y previa laringoscopia directa se observó el estado de las cuerdas vocales calificándose de acuerdo con el índice de Fahey (condiciones para intubación): (0) cuerdas vocales abducidas, buena visualización y sin movimientos del paciente; (1) cuerdas vocales abducidas, buena visualización pero con movimientos diafragmáticos a la intubación; (2) cuerdas vocales aducidas ligeramente, visualización pobre y tos a la intubación traqueal; (3) cuerdas vocales aducidas ligeramente, visualización difícil con movimientos gruesos de extremidades y tos a la intubación traqueal; este momento se consideró como inductivo.

El mantenimiento anestésico se realizó con enflurano a concentraciones variables, oxígeno al 40% y óxido ni-

troso al 60% en un circuito anestésico tipo Bain con ventilación controlada. Se determinó la signología clínica cada 5 minutos, así como electroestimulación para evaluar el efecto del relajante muscular. Además se administraron dosis subsecuentes de fentanyl y de besylato de atracurium a dosis respuesta por vía endovenosa. Al finalizar el procedimiento quirúrgico se retiraron los agentes anestésicos, se volvió a ventilar a los pacientes con oxígeno al 100%, tomándose la segunda muestra de sangre arterial. Se valoró el estado de la función mioneural. Y una vez recuperado el automatismo respiratorio y estabilización signológica se extubó el paciente y se inició la evaluación del estado físico según el índice de Aldrete.

El periodo postanestésico inmediato se consideró durante los primeros cinco minutos de finalizada la anestesia, y el periodo postanestésico mediato hasta su recuperación total; en estos tiempos también se registraron el estado hemodinámico, respiratorio, actividad muscular y Aldrete.

Los resultados de las variables seleccionadas para esta investigación se analizaron estadísticamente mediante la prueba t- de Students y la X<sup>2</sup>.

### RESULTADOS

De los 15 pacientes pediátricos estudiados, por servicios nueve correspondieron a nefrología, cinco a urología, y uno a ortopedia. El tipo de cirugía se muestra en el cuadro No. I.

Se analizaron los exámenes de laboratorio preoperatorios obteniéndose los rangos que se muestran en el cuadro II.

Los promedios aritméticos del estudio de los gases en sangre tomados en el preanestésico y postanestésico se muestran en el cuadro III.

Se registraron los tiempos quirúrgicos y anestésico con los resultados descritos en el cuadro IV.

CUADRO I  
TIPOS DE INTERVENCION QUIRURGICA

- 1.- Colocación de catéter de Tenckhoff.
- 2.- Fistula arterio venosa.
- 3.- Sustitución ureteral por ileon.
- 4.- Osteotomía supracondílea.
- 5.- Plastia de unión ureteropélica.
- 6.- Colocación de Tenckhoff.
- 7.- Colocación de Catéter de Tenckhoff.
- 8.- Ureterostomía cutánea.
- 9.- Revisión y recolocación de catéter de Tenckhoff.
- 10.- Revisión y recolocación de catéter de Tenckhoff.
- 11.- Colocación de catéter de Tenckhoff.
- 12.- Vesicostomía.
- 13.- Rechazo de injerto renal.
- 14.- Colocación de cateter de Tenckhoff.
- 15.- Reimplante ureteral.

CUADRO II  
VARIACIONES DE LOS EXAMENES PREOPERATORIOS

Parámetro	Rango	Promedio
Hemoglobina	5.0 a 13.30	8.28
Hematocrito	16.5 a 39.70	25.42
Sodio	96.0 a 140.00	129.72
Potasio	4.0 16.50	6.18
Cloro	87.5 a 115.00	105.13
Calcio	6.84 a 9.56	8.01
Fósforo	4.12 a 7.80	5.96
Magnesio	1.57 a 2.65	2.11
Glucosa	56.44 a 110.00	83.25
Urea	60.70 a 268.40	162.44
Creatinina	1.40 a 15.62	7.19
Fosfatasa alc.	56.00 a 162.00	109.00

CUADRO III  
PROMEDIO ARITMETICO DE LAS GASOMETRIAS

Parámetro	Postinductivo	Postanestésico
Ph.	7.31	7.34
CO2 total	13.43	15.46
pO2	208.50	248.50
HCO3	12.48	14.38
pCO2	33.22	31.02
Sat. O2	92.24	95.34

CUADRO IV  
TIEMPOS ANESTESICO Y QUIRURGICO

Parámetro	Rango	Promedio
Anestésico	50 a 245	114.23 mins.
Quirúrgico	30 a 205	80.38 mins.

Al analizar la repercusión hemodinámica de la técnica anestésica realizada en nuestros pacientes se observaron frecuencia cardiaca, presión arterial y temperatura en los diferentes periodos de la anestesia. En el cuadro V se muestra el análisis estadístico de la frecuencia cardiaca.

CUADRO V  
RECUPERACION DE LA FRECUENCIA CARDIACA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE LA ANESTESIA

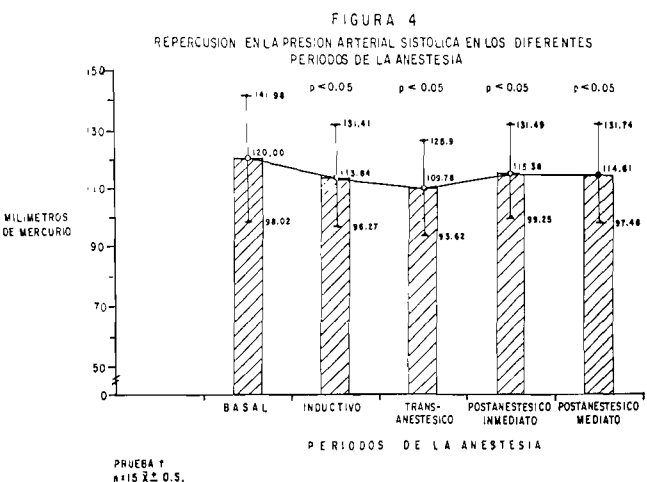
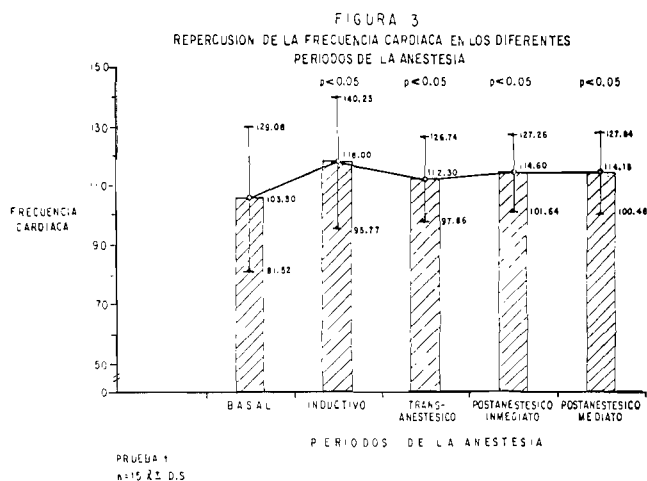
Periodos de la de la Anestesia	Promedio Aritmético	Desviación Standar	Error Standar	Probabilidad
Basal	105.30	± 23.78	± 6.14	
Inductivo	118.00	± 22.23	± 5.74	< 0.05
Transanestésico	112.30	± 14.40	± 7.73	< 0.05
Postanestésico inmediato	114.60	± 12.66	± 3.27	< 0.05
Postanestésico mediato	114.15	± 13.69	± 3.53	< 0.05

La figura 3 expresa el análisis estadístico de la frecuencia cardiaca en forma gráfica.

Cuando se compararon los promedios aritméticos de la frecuencia cardiaca en los cinco periodos, en el periodo basal fue de  $105.30 \pm 23.78$  y su mayor cambio fue en el periodo inductivo de  $118.00 \pm 22.23$  encontrando que estas diferencias no tuvieron significancia estadística con  $P < 0.05$ , así el resto de los periodos mostraron semejantes resultados. De la atropina conocemos su efecto anticolinérgico pero en este caso la elevación de la frecuencia cardiaca no fue importante debido a la influencia vagal del fentanyl además de los otros periodos la frecuencia cardiaca se mantuvo estable prácticamente sin diferencias.

El cuadro VI refleja el comportamiento estadístico de la presión arterial sistólica y la figura 4 representa el histograma de dicha conducta.

Al comparar los promedios aritméticos de la presión arterial sistólica en los diferentes periodos de la anestesia mediante la prueba t se observó en el periodo basal  $120.00 \pm 21.98$  mmHg con un descenso máximo en transanestésico de  $109.76$ , o sea una diferencia de  $10.24$  mm.



CUADRO VI  
REPERCUSION DE LA PRESION ARTERIAL SISTOLICA EN LOS DIFERENTES PERIODOS DE LA ANESTESIA

Periodos de la anestesia	Promedio Aritmético	Desviación Standar	Error Standar	Probabilidad
Basal	120.00	$\pm 21.98$	$\pm 5.67$	
Inductivo	113.84	$\pm 17.57$	$\pm 4.54$	< 0.05
Transanestésico	109.76	$\pm 16.14$	$\pm 4.17$	< 0.05
Postanestésico inmediato	115.38	$\pm 16.13$	$\pm 4.16$	< 0.05
Postanestésico mediato	114.61	$\pm 17.13$	$\pm 4.42$	< 0.05

Hg., por otra parte el descenso de la presión en los diferentes periodos restantes fue mínima, todas sin significancia estadística con una  $p < 0.05$ . Esta influencia es determinada por las acciones hemodinámicas del enflurane sobre este parámetro, que como se apreció no son importantes.

Otro punto interesante de nuestra evaluación fue la temperatura, al respecto podemos decir que todos los casos, sus variaciones no tuvieron significancia estadística, ya que estaba dentro de límites normales.

La función neuromuscular se determinó de dos maneras; la primera, calificando en forma directa la calidad de la relajación muscular de las cuerdas vocales mediante la escala de Fahey siendo buena en 13 casos (87%) y regular en 2 pacientes (13%), la segunda forma de evaluar esta función fue cronometrando la acción del relajante muscular como se muestra en el cuadro VII.

CUADRO VII  
PROMEDIOS DE ACCION DE RELAJACION MUSCULAR

Efecto	Promedio (mins.)	Dosis
Latencia	2.28 min.	0.3 mg/kg.
Primera dosis	29.00 min.	0.3 mg/kg.
Segunda dosis	20.00 min.	0.3 mg/kg.

Ningún caso requirió del antagonismo del fármaco. Por otra parte no se identificaron efectos secundarios indeseables. Finalmente la recuperación se consideró excelente, con calificaciones promedio de Aldrete de 9.35 al salir de quirófano, de 9.85 al llegar a recuperación y de 10 a los 15 minutos, que al ser comparadas la  $p < 0.05$  sin significancia estadística.

DISCUSION

La utilidad clínica de un relajante muscular depende de sus respuestas predecibles, la fácil reversión de sus efectos y el grado de separación entre la dosis paralizan-

te y los efectos colaterales cardiovasculares. El uso de relajantes puede complicarse en pacientes con insuficiencia renal, enfermedad hepática y baja de pseudocolinesterasas plasmáticas, ya que ésto aumenta y prolonga la actividad, potencia y duración del efecto de la droga. Atendiendo a estos problemas se han sintetizado drogas que cumplan con estos requisitos. La primera es el vercuronio (Org Nc 4S) que ha demostrado no producir alteraciones en la farmacocinética y farmacodinamia cuando es usado en enfermedad renal. El Besylato de atracurium, representa el segundo bloqueador neuromuscular nodepolarizante útil en pacientes con insuficiencia renal.<sup>14, 15</sup>

Su mayor ventaja es que es susceptible a degradación por un proceso de "Eliminación de Hofmann"; descrito primero por A W Hofmann en 1851,<sup>16</sup> en el que los compuestos de amonio cuaternario son degradados a pH y temperatura fisiológica y es independiente de actividad enzimática o función hepática o renal.<sup>17</sup> Esto explica, la disminución de efectos que la insuficiencia renal tiene sobre su acción, mientras que la rápida captación y eliminación del hígado es una explicación fácil para el vercuronio o pancuronio.<sup>8</sup>

Por otra parte, todos los metabolitos primarios de la eliminación Hofmann (monoacrilato cuaternario y laudanosina) como los metabolitos por hidrólisis-éster (ácido y alcohol cuaternarios) y otras sustancias relacionadas (metolaudanosina) del atracurium son eliminados rápidamente, el 70% en 5 horas, y por arriba del 90% en 7 horas.<sup>19</sup> También se encontró que a dosis de 0.5 a 4 mg./kg., de los productos degradados y compuestos relacionados del atracurium o sea 10 veces por encima de la dosis terapéutica del atracurium, se encontraron escasos efectos en animales de experimentación. Por lo que se concluyó, que en vista de su baja toxicidad, las

dosis de 0.3 a 0.6 mg/kg. de atracurium no tiene importancia farmacológica.<sup>20</sup>

Las condiciones para intubación endotraqueal por atracurium han sido estudiadas en pacientes sanos con tiempo de 2.5, 2.0 y 1.5 minutos a diferentes dosis (0.4-0.8 mg/kg) encontraron que la intubación no era posible antes de los 60 segundos.<sup>21, 22, 23</sup> En el paciente pediátrico Brandom, Nightingale y Bush encontraron tiempo de latencia mayor de 60 segundos, además se encontró que entre más pequeño era el niño, menores son las dosis para relajación muscular. Estos datos los confirmamos en un estudio previo realizado por nuestro grupo en niños sanos usando dosis de 0.6 mg./kg. En este trabajo la latencia del atracurium para relajación muscular de cuerdas vocales fue de 2.28 minutos, con dosis de 0.3 mg/kg. Fahey 1984, emplea atracurium en pacientes adultos con enfermedad renal a dosis de 0.5 mg/kg. encontrando tiempo de latencia de  $2.0 \pm 0.4$  min. No obstante de los cambios en el ph del paciente renal y el sano observamos que las diferencias no son significativas en el tiempo de latencia.

El promedio del tiempo de acción en este estudio del atracurium fue de 29 minutos con la dosis administrada: sin embargo Fahey encontró prolongación de este parámetro hasta  $77.4 \pm 3.2$  min con dosis de 0.5 mg.; mientras Nightingale y Bush en niños sanos el tiempo encontrado fue de 36 minutos promedio.

En relación a la influencia del atracurium a nivel hemodinámico las variaciones en la frecuencia cardíaca y presión arterial no tuvieron significancia estadística, cifras que concuerdan con los trabajos de Fahey, Rupp, Fisher 1984.

Finalmente encontramos que no hay diferencias en pacientes con insuficiencia renal y aquellos con función renal normal. Por lo tanto el atracurium parece ser una droga ideal para el paciente con insuficiencia renal.

## REFERENCIAS

1. SAVARESE J J, BASTA S J, ALI H H, SUNAER N, MOSS J: *Neuromuscular and cardiovascular effects of BW 334 (atracurium) in patients under halotane anesthesia*. *Anesthesiology* 1982; 57 (suppl): 262.
2. HUGHES R, CHARLE D J: *The pharmacology of atracurium: a new competitive neuromuscular blocking agent*. *Br J Anesth* 1981; 53: 31.
3. PAYNE V P, ACI H H, SAVARESE V J, SONAERN GRONFRIDAO: *A new born depolarizing muscle relaxant*. *Anesth Analg* 1982; 61: 723-736.
4. GRAMSTAD D L, LILLEAASEN A: *Dose-response relation for atracurium, ORG NA 45, and pancuronium*. *Br J Anaesth* 1982; 54: 647-651.
5. BRAMSTAD L, LILLEAASEN P, MINSAAAS B: *Onset time and duration of action for atracurium*. *Br J Anaesth* 1982; 54:827-830.
6. BRANDOM W B, ROAD A G, COOK R D: *Clinical pharmacology of atracurim in pediatric patients*. *Br J Anaesth* 1983; 55 (Suppl) 117-121.
7. AGOSTOWS. SALT P, NEWTON D: *The neuromuscular blocking action of ORG NC45, a new pancuronium analogues, in the cat*. *J Pharm Pharmacol* 1979; 31:831.
8. NIGHTINGALE A D, BUSH H G: *Atracurium in paediatric anaesthesia*. *Br J Anaesth* 1983; 55 (Suppl): 115.