

Los efectos cerebrales y cardiovasculares del cisatracurio y el atracurio en los pacientes neuroquirúrgicos

Wolfgang M. Schramm, MD*, Angelika Papousek, MD*, Andrea Michalek-Sauberer, MD*, Thomas Czech, MD†, and Udo Illievich, MD*

Departamento de *Anestesiología y Cuidados Intensivos Generales y †Neurocirugía, Universidad de Viena, Viena, Austria

Los fármacos que se vayan a administrar a los pacientes neuroquirúrgicos no deben aumentar la presión intracraneal (PIC) ni cambiar la presión de perfusión cerebral (PPC) y el flujo sanguíneo cerebral. En este estudio transversal y doble ciego se comparan los efectos de una dosis en bolo intravenosa única (3 × dosis eficaz que produce una depresión de la contracción muscular de un 95%) de 0,15 mg/kg de cisatracurio con 0,75 mg/kg de atracurio sobre la velocidad de flujo eritrocitario media en la arteria cerebral media (VFSC; Doppler transcraneal), la PIC (intraventricular o intraparenquimatoso), la presión arterial media (PAM), la PPC (PAM - PIC) y la frecuencia cardíaca (FC) cada minuto durante un período de estudio de 15 minutos. Se incluyeron en el estudio catorce pacientes neuroquirúrgicos adultos sedados y ventilados. Después del bolo de cisatracurio, no cambiaron la PIC, la PPC, la VFSC, la PAM ni la FC, y no se observaron acontecimientos relacionados con la histamina. Después del bolo de atracurio, disminuyeron la PIC, la PPC, la VFSC y la PAM. Los menores valores de PIC (-16% del valor basal), la PPC (-5%), la VFSC (-8%) y la PAM (-7%) se registraron 2-4 min después de la inyección en bolo de atracurio. Después de este descenso transitorio, los valores de PAM y PPC

volvieron a sus niveles basales, mientras que los de VFSC y PIC excedieron transitoriamente los niveles basales. Los valores más elevados de VFSC (5%) y de PIC (17%) se registraron 9-12 min después de la inyección en bolo de atracurio. Cinco pacientes mostraron una respuesta de histamina típica después del atracurio con un descenso de la PAM y enrojecimiento. La exclusión de estos cinco pacientes eliminó la significación estadística para las diferencias observadas en la PIC, la PPC, la VFSC y la PAM. En conclusión, el cisatracurio demostró menores efectos colaterales hemodinámicos cerebrales y cardiovasculares en pacientes neuroquirúrgicos adultos sedados. Implicaciones: Este estudio doble ciego realizado en pacientes neuroquirúrgicos adultos sedados y ventilados mecánicamente demuestra que una dosis en bolo intravenoso del bloqueante neuromuscular cisatracurio se traduce en menos efectos colaterales hemodinámicos cerebrales (presión intracraneal, presión de perfusión cerebral, velocidad de flujo sanguíneo de la arteria cerebral media) y cardiovasculares (presión arterial) cuando se compara con una dosis equipotente de atracurio.

(Anesth Analg 1998;86:123-7)

The Cerebral and Cardiovascular Effects of Cisatracurium and Atracurium in Neurosurgical Patients

Drugs for neurosurgical patients should not increase intracranial pressure (ICP) or change cerebral perfusion pressure (CPP) and cerebral blood flow. This double-blind, crossover study compares the effects of a single (3 × effective dose producing 95% twitch depression) intravenous bolus dose of cisatracurium 0.15 mg/kg with atracurium 0.75 mg/kg on mean red blood cell flow velocity in the middle cerebral artery (CBFV; transcranial Doppler), ICP (intraventricular

or intraparenchymal monitor), mean arterial pressure (MAP), CPP (MAP - ICP), and heart rate (HR) every minute during a 15-min study period. Included in the study were 14 sedated and ventilated adult neurosurgical patients. After the cisatracurium bolus, ICP, CPP, CBFV, MAP, and HR did not change, and no histamine related events were observed. After the atracurium bolus, ICP, CPP, CBFV, and MAP decreased. The lowest values of ICP (-16% of baseline), CPP (-5%), CBFV (-8%), and MAP (-7%) were recorded 2-4 min after the atracurium bolus injection. After this transient decrease, MAP and CPP returned to baseline, whereas CBFV and ICP transiently exceeded baseline values. The highest values of CBFV (5%) and ICP (17%) were recorded 9-12 min after the atracurium bolus injection. Five patients showed a typical histamine response after atracurium, with a decrease in MAP and flus-

Aceptado para publicación el 1 de octubre de 1997.

Dirección de correspondencia y solicitud de originales a Wolfgang Schramm, MD, Departamento de Anestesiología y Cuidados Intensivos Generales, Universidad de Viena, Unidad de Cuidados Intensivos 13B3, 18-20 Waehringer Guertel, A-1090 Viena, Austria. Dirección de correo electrónico: Schramm@ana.anaesthesie.akh-wien.ac.at

hing. Excluding these five patients eliminated statistical significance in ICP, CPP, CBFV, and MAP differences. In conclusion, cisatracurium demonstrated fewer cerebral and cardiovascular hemodynamic side effects in sedated adult neurosurgical patients. **Implications:** This double-blind study in sedated and mechanically ventilated adult neurosurgical patients demonstrates that an intravenous bolus

dose of the neuromuscular blocker cisatracurium results in less cerebral (intracranial pressure, cerebral perfusion pressure, middle cerebral artery blood flow velocity) and cardiovascular (blood pressure) hemodynamic side effects, compared with an equipotent dose of atracurium.

(Anesth Analg 1998;86:123-7)

Para la neurocirugía y los cuidados neurocríticos se prefieren fármacos que no incrementan o que, preferiblemente, disminuyen la presión intracraneal (PIC) o cambian la presión de perfusión cerebral (PPC) y el flujo sanguíneo cerebral (FSC). Los pacientes con hipertensión intracraneal que están impacientes y a quienes es difícil ventilar, pese a recibir sedantes y analgésicos, quizá necesiten bloqueo neuromuscular para evitar un incremento de la PIC (1, 2).

El cisatracurio, un nuevo relajante muscular no despolarizante de acción intermedia, libera menos histamina que el atracurio (3, 4). Los efectos colaterales hemodinámicos son mínimos incluso a dosis ocho veces superior a la dosis eficaz que produce un 95% de depresión del espasmo muscular (ED_{95}) (3). Además, el cisatracurio produce hasta una décima parte de las concentraciones de laudanosina plasmática publicadas después de la administración de atracurio (5). Por consiguiente, el cisatracurio podría estar cerca de ser el bloqueante neuromuscular ideal para la neuroanestesia y el cuidado neurocrítico.

Dado que no hay estudios previos sobre los efectos del cisatracurio sobre la dinámica cerebral en los pacientes neuroquirúrgicos, comparamos los efectos del cisatracurio con los del atracurio sobre la PIC, la velocidad de flujo eritrocitario media en la arteria cerebral media (VFSC), la presión arterial media (PAM), la PPC (PAM - PIC) y la frecuencia cardíaca (FC).

Método

Una vez obtenida la aprobación de nuestro Comité Ético, incluimos quince pacientes neuroquirúrgicos adultos en el estudio después de valorar su historia médica, la ingestión de drogas y su estado físico. Se excluyeron los pacientes con trastornos neuromusculares o enfermedades metabólicas conocidos o sospechados. Dado que la trepanación osteoclástica interfiere en la relación normal entre la PAM y la PIC, los pacientes que habían sido sometidos a este procedimiento también fueron excluidos del estudio.

La investigación se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), en pacientes postoperatorios o tratados de manera conservadora, al menos seis horas después de la última administración de bloqueantes neuromusculares. Para evitar cualquier efecto del bloqueo neuromuscular residual durante el estudio, sólo se utilizaron relajantes musculares de acción intermedia (vecuronio, rocuronio) para intubación traqueal

durante el período de preestudio, y la transmisión neuromuscular normal se verificó antes del estudio. Todos los pacientes recibieron sedación adecuada con una administración intravenosa (IV) continua de 1-3,5 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ de sufentanilo y 0,08-0,18 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ de midazolam antes y durante los períodos de estudio para asegurar la inconsciencia. Los pulmones de todos los pacientes se ventilaron mecánicamente de una manera controlada por el volumen para mantener la normocapnia o una hipocapnia ligera (ET_{CO_2} entre 32 y 40 mmHg) con una mezcla aire/oxígeno (fracción de oxígeno inspirado 0,30-0,50). Las variables de ventilación y la temperatura nuclear (35,9-37,1° C) se mantuvieron constantes a lo largo de todos los períodos del estudio.

A los pacientes se les colocó una cánula en la arteria radial, un catéter intraventricular ($n = 6$) o una sonda intraparenquimatosa ($n = 8$) *in situ* para determinaciones de la PIC. Se fijaron un sensor de ET_{CO_2} de la corriente principal y una sonda Doppler transcerebral de 2 MHz. La VFSC se controló continuamente utilizando un enfoque transtemporal. El volumen de la muestra ultrasónica se concentró en el segmento proximal de la arteria cerebral media y la sonda se fijó utilizando adhesivo cutáneo para mantener la posición de insonación constante a lo largo del tiempo. Intentamos controlar y minimizar los factores de confusión que pudieran influir en la dinámica cerebral. Durante una hora antes del estudio, no hubo cambios en la posición o la sedación y no se realizó fisioterapia. Los estímulos externos, como el ruido o el tacto, que podrían alterar la PIC y el FSC, o bien se evitaron o bien se mantuvieron constantes durante el estudio. Se permitió que la FC, la PAM, el ET_{CO_2} , la PIC y la señal Doppler transcerebral se estabilizaran durante al menos 5 min. La PIC se consideró estable cuando no se producían fluctuaciones desde el nivel basal, excepto las oscilaciones producidas por los efectos secundarios de la ventilación artificial. A continuación, se obtuvieron las variables basales (BR; tiempo $[t] = 0$) y muestras de sangre arterial para la determinación de la Pa_{CO_2} . El observador era ciego con respecto a la identidad de dos jeringas idénticas, una que contenía 0,15 mg/kg ($3 \times ED_{95}$) (6) de cisatracurio (Nimbex®; Glaxo Wellcome, Greenford, RU) y la otra que contenía 0,75 mg/kg ($3 \times DE_{95}$) (7) de atracurio (Tracrium®; Glaxo Wellcome, Londres, RU). El contenido de una jeringa se inyectó por vía IV (inmediatamente después de recoger los datos basales) y se registraron los valores de PIC, VFSC, PAM, ET_{CO_2} y FC cada minuto a continuación durante 15 min ($t = 1-15$).

Esto se repitió a continuación según un diseño transversal en una secuencia aleatoria para la segunda jeringa al menos seis horas después. También se registraron las posibles reacciones relacionadas con la histamina, como la aparición de exantemas cutáneos, broncospasmo o cambios hemodinámicos cardiovasculares intensos (que exceden un 20% de los valores basales), así como los acontecimientos adversos desde el punto de vista clínico.

Se realizó análisis de varianza para medidas repetidas para los valores de PIC, PPC, VFSC, PAM, ET_{CO_2} y FC para ambas investigaciones después de haber verificado la distribución normal de los datos. La comparación múltiple se realizó utilizando pruebas *t* para pares de datos con corrección de Bonferroni cuando los análisis de varianza revelaron significación. Las variables basales para ambas investigaciones se compararon utilizando la prueba de la *t* de Student para pares de datos. Los resultados se consideraron estadísticamente significativos a valores de *P* bilaterales < 0,05. Todos los datos se expresan como media \pm DE.

Resultados

En la Tabla 1 se presentan las variables basales de los catorce pacientes con edades de 40 ± 13 años. Nueve pacientes tuvieron hemorragia subaracnoidea como consecuencia de un aneurisma cerebral (cinco de la arteria cerebral media, tres de la arteria anterior comunicante, uno de la arteria basilar). Dos pacientes fueron ingresados en la UCI después de la evacuación de un hematoma intracerebral, otros dos pacientes con hematomas intracerebrales fueron tratados de manera conservadora y un paciente tuvo hemorragia subaracnoidea traumática asociada con un accidente de automóvil. Las variables basales no diferían significativamente entre las dos investigaciones. En la figura 1 se muestra el curso temporal de los cambios acaecidos a partir de los valores basales de PIC, PPC, VFSC, PAM

Tabla 1. Variables basales de catorce pacientes neuroquirúrgicos antes de la administración en bolo $3 \times ED_{95}$ de los relajantes neuromusculares

	Atracurio	Cisatracurio
PIC (mmHg)	15 \pm 4	16 \pm 4
PPC (mmHg)	76 \pm 12	74 \pm 14
VFSC (cm/s)	88 \pm 48	90 \pm 53
PAM (mmHg)	92 \pm 10	91 \pm 12
FC (Lpm)	70 \pm 10	70 \pm 10
PaCO ₂ (mmHg)	35 \pm 1	36 \pm 2

Los datos se presentan como media \pm DE.

ED_{95} . Dosis eficaz que produce una depresión del espasmo muscular de un 95%, PIC = presión intracraneal, PPC = presión de perfusión cerebral, VFSC = velocidad de flujo eritrocitario media en la arteria cerebral media, PAM = presión arterial media, FC = frecuencia cardíaca.

Las variables basales no difirieron significativamente entre los dos grupos.

y FC durante los períodos de estudio de 15 min. No hubo cambios significativos en los valores de PIC, PPC, VFSC, PAM, ET_{CO_2} y los de FC después de la dosis en bolo de $3 \times ED_{95}$ de cisatracurio. Ningún paciente mostró síntomas relacionados con la histamina ni experimentó acontecimientos clínicos adversos y no hubo episodios importantes desde el punto de vista clínico de taquicardia, bradicardia, hipotensión e hipertensión sistémica o intracraneal después de la inyección en bolo de cisatracurio.

Después del bolo $3 \times ED_{95}$ de atracurio disminuyeron los valores de PIC, PPC, VFSC y PAM. Los valores más bajos de PIC (-16% del valor basal), PPC (-5%), VFSC (-8%) y PAM (-7%) se registraron 2-4 min después de la inyección en bolo de atracurio. Después de esta disminución transitoria, los valores de PAM y PPC volvieron a los niveles basales, mientras que los de VFSC y PIC superaron transitoriamente los valores basales. Los valores más elevados de VFSC (5%) y PIC (17%) se registraron 9-12 min después de la inyección en bolo de atracurio. De nuevo, no hubo cambios significativos en el valor de ET_{CO_2} . Un ligero incremento de la FC no alcanzó significación estadística. Cinco pacientes exhibieron una respuesta de histamina típica después del bolo de atracurio, con un descenso de PAM y enrojecimiento. La significación estadística en la PIC (*P* = 0,0004), PPC (*P* = 0,0098), VFSC (*P* = 0,0003) y PAM (*P* = 0,0001) se eliminó cuando se excluyeron estos cinco pacientes. Sin embargo, ninguno de los pacientes mostró episodios cardiovasculares intensos, la PPC nunca disminuyó por debajo de 50 mmHg y la PIC nunca aumentó por encima de 26 mmHg en cualquiera de los pacientes.

Discusión

Para evaluar la utilidad de cisatracurio en comparación con el atracurio en pacientes neuroquirúrgicos, investigamos los efectos de esos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes sobre la PIC, la PPC, la VFSC, la PAM y la FC. La monitorización de la VFSC utilizando Doppler transcraneal proporciona información hemodinámica cerebral continua no invasora y a tiempo real. La sonda Doppler se fijó mecánicamente a lo largo del estudio para eliminar la variabilidad dependiente del investigador. Estudiamos los cambios con respecto a los valores basales, más que los valores absolutos. Aunque la señal de Doppler refleja la velocidad de flujo de los eritrocitos y no la FSC, se demostró que los cambios en la VFSC de la arteria cerebral media mostraba una correlación fiable con los cambios de la FSC (8). Decidimos estudiar la inyección en bolo IV, antes que las administraciones IV continuas de los relajantes musculares, porque éste es el modo habitual de relajación muscular realizada en la UCI para evitar aumentos de la PIC (2), en especial para la succión traqueal (1, 2). La administración intravenosa a largo plazo de relajantes musculares, por otro lado, puede incrementar la duración de estancia en la UCI de los pa-

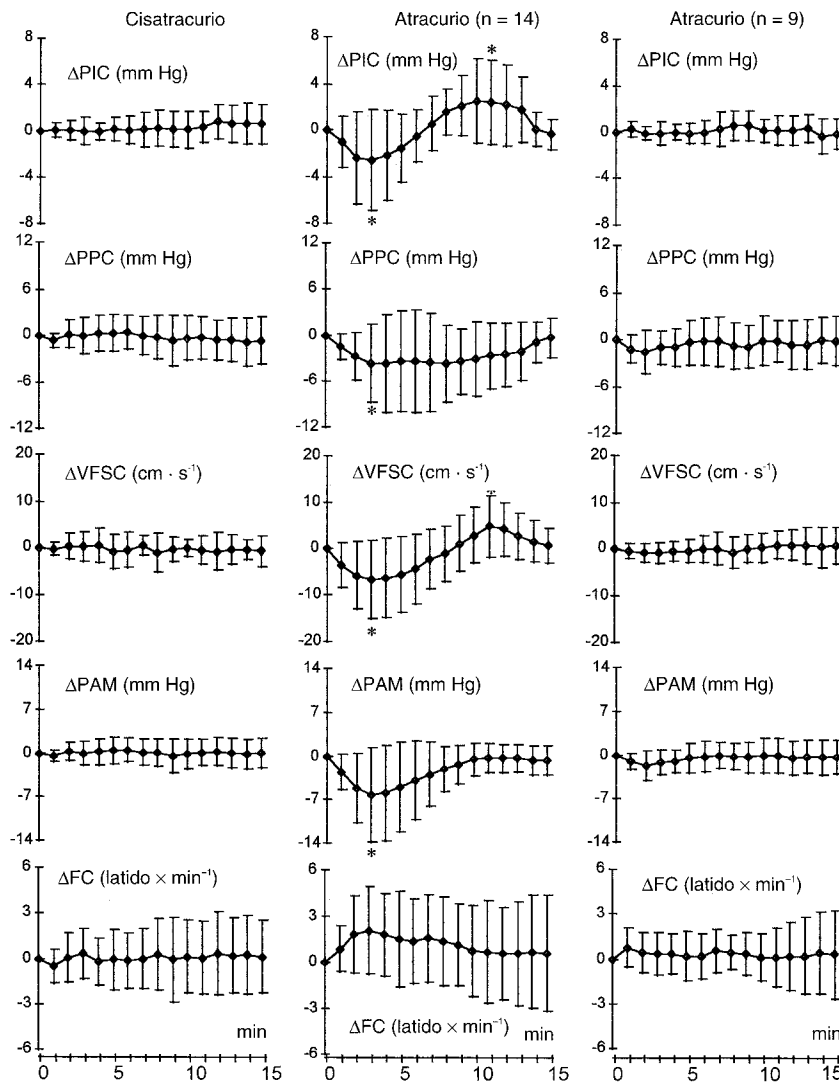


Figura 1. Cambios con respecto a los valores basales (media \pm DE) observados en la presión intracraneal (PIC), la presión de perfusión cerebral (PPC), la velocidad de flujo eritrocitario medio en la arteria cerebral media (VFSC), la presión arterial media (PAM) y la frecuencia cardíaca (FC). Inmediatamente después de la recogida de los valores basales a un $t = 0$ min, se administraron dosis en bolo equipotentes (dosis $3 \times$ dosis eficaz que produce una depresión del espasmo muscular del 95% [ED₉₅]) de cisatracurio (panel izquierdo; 0,15 mg/kg; $n = 14$) y atracurio (panel intermedio; 0,75 mg/kg; $n = 14$) en una secuencia aleatoria con al menos una diferencia de seis horas entre las dosis. Los cambios observados a partir de los valores basales de la PIC ($p = 0,0004$), PPC ($P = 0,0098$), VFSC ($P = 0,0003$) y PAM ($P = 0,0001$) después de $3 \times$ ED₉₅ de atracurio fueron estadísticamente significativos. Cinco pacientes mostraron una respuesta de histamina típica después del bolo de atracurio, con una disminución de la PAM y enrojecimiento. La exclusión de estos cinco pacientes eliminó la significación (panel de la derecha; $n = 9$). * $P < 0,05$.

cientes con lesión cefálica (9) y también puede estar asociada con un mayor riesgo de neumonía (9).

Al comparar las respuestas obtenidas después de la administración de una dosis en bolo simple de $3 \times$ ED₉₅ de atracurio con las obtenidas después de la administración de una dosis en bolo equipotente de cisatracurio en pacientes neuroquirúrgicos adultos sedados y con una PIC ligeramente aumentada, encontramos que el cisatracurio no tuvo efectos significativos ni relevantes sobre los valores de PIC, PPC, VFSC y PAM durante un período de estudio de 15 min. La liberación de histamina es el principal mecanismo por medio del cual se cree que los recientes bloqueantes neuromusculares benzilisoquinolinios producen sus efectos cardiovasculares en los seres humanos. Dado que el cisatracurio casi carece de propiedades liberadoras de histamina (3,4), como se demostró en estudios previos (10), no era probable observar un descenso sustancial de la presión arterial ni de la taquicardia. La PPC se calcula como PAM-PIC y, dado que ninguna se ve influida por el cisatracurio, resulta evidente que la PPC no se deterioró. La VFSC tampoco se vio influida por el cisatracurio

en nuestro estudio, lo que sugiere una FSC inalterada.

Después de la administración en bolo de atracurio, observamos cambios significativos en los valores de PIC, PPC, VFSC y PAM. En contraposición a nuestros resultados, en muchos estudios realizados con seres humanos y animales se ha demostrado que dosis de atracurio de hasta $2 \times$ ED₉₅ no ejercen efectos adversos sobre la PIC (11-18). Parece ser justo lo contrario, porque en algunos estudios se publica incluso que la relajación muscular podría ser ventajosa para los pacientes con hipertensión intracraneal (19), en especial durante la succión traqueal (1). Sin embargo, en un estudio en el que se evaluaban los efectos de $4 \times$ ED₉₅ (1 mg/kg) de atracurio administrados a tres pacientes neuroquirúrgicos con niveles normales de consciencia para intubación traqueal se publicaron aumentos de la PIC por encima de los valores previos a la inducción (18) en uno de los tres pacientes, probablemente asociados con estimulación traqueal.

Se ha demostrado que los aumentos de la PIC después de la administración de d-tubocurarina (20) son resulta-

do de vasodilatación (cerebral) inducida por histamina y de bloqueo ganglionar, procesos los dos que pueden producir hipertensión arterial. Un descenso de la PAM acoplado con un aumento de la PIC podría tener como consecuencia una disminución sustancial de la PPC. Además, se ha publicado que la propia histamina tiene efectos estimulantes directos sobre el cerebro (21).

El atracurio tiene también la capacidad de liberar histamina (22, 23), lo que puede ir acompañado de hipotensión inducida por histamina (22, 24). Se ha observado hipotensión intensa (25, 26) o disminución de la resistencia vascular sistémica (25) después de la administración de $2 \times ED_{95}$ de atracurio o menos en algunos pacientes. Sin embargo, el potencial liberador de histamina del atracurio es considerablemente menor que el de la d-tubocurarina (23, 27). La disminución de la PAM después de administrar $6 \times ED_{95}$ (1,5 mg/kg) de atracurio puede evitarse o disminuirse mediante tratamiento previo con una combinación de bloqueantes de los receptores H1 y H2 de histamina (24). En nuestro estudio, ningún paciente experimentó bloqueo de receptor de histamina, porque no hubo historia de atopia, alergia ni hemorragia gastrointestinal en ninguno de los pacientes. Además, el bloqueo de H2 puede estar asociado con un aumento del riesgo de neumonía nosocomial en pacientes de la UCI (28). Además, de Jong y cols. (29) demostraron que la vasodilatación inducida por atracurio podría no estar mediada por histamina, dado que el bloqueo del receptor de histamina en animales no evitó completamente la disminución de los valores de PAM. Las pruebas procedentes de modelos animales sugieren también que la laudanosina podría contribuir a que se produjeran disminuciones transitorias del valor de PAM con la administración IV rápida de dosis grandes de atracurio (30).

Junto con la disminución de los valores de PAM después de la inyección en bolo de atracurio, también disminuyeron los valores de PPC y VFSC. Después, la VFSC tuvo como consecuencia un sobreumento de hasta un 5% del valor basal, probablemente como consecuencia de una respuesta vasodilatadora autorreguladora en las arterias cerebrales remotas, todavía normales. Estos descubrimientos, junto con la retrorregulación de la velocidad subsiguiente hacia el nivel previo al estudio, ilustran la capacidad de respuesta mantenida de los vasos cerebrovasculares todavía normales (31). La disminución de los valores de PIC en nuestros pacientes no fue grande y, por consiguiente, nunca alarmante. Ningún paciente tuvo secuelas neurológicas obvias. Sin embargo, en presencia de valores de PIC aumentados, en los cuales la PPC ya podría ser marginal, dicho descenso puede comprometer gravemente la VFSC y, por consiguiente, el FSC (8). Los efectos colaterales del atracurio en nuestro estudio fueron transitorios. En los pacientes hemodinámicamente estables, con PPC normales o sólo ligeramente reducidas, el uso de atracurio debe ser de poca preocupación, en particular si se inyecta lentamente, porque los efectos colaterales del atracurio pueden verse disminuidos por su inyección a lo largo de 30 a 75 s (32). Por consiguiente, a pesar de su po-

tencial para liberar histamina y, en teoría, para producir excitación del sistema nervioso central a consecuencia del producto de degradación laudanosina, el atracurio ha sido utilizado ampliamente en neuroanestesia.

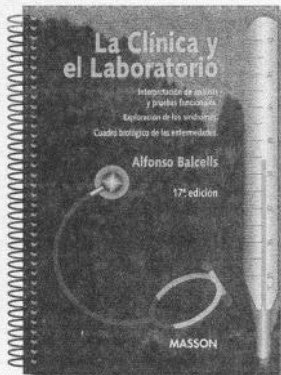
En conclusión, los resultados de este estudio sugieren que $3 \times ED_{95}$ de atracurio, administrado mediante una dosis en bolo, podría ser desventajosa para los pacientes neuroquirúrgicos con valores de PIC aumentados. Concluimos que, en comparación con el atracurio, el cisatracurio parece ser un bloqueante neuromuscular más apropiado para los pacientes neuroquirúrgicos adultos bajo sedación continua, debido a su mayor estabilidad cardiovascular sin inducción de efectos colaterales hemodinámicos cerebrales y cardiovasculares.

Bibliografía

1. Werba A, Klezl M, Schramm W, et al. The level of neuromuscular block needed to suppress diaphragmatic movement during tracheal suction in patients with raised intracranial pressure: a study with vecuronium and atracurium. *Anaesthesia* 1993;48:301-3.
2. Werba A, Weinstabl C, Petricek W, et al. Requisite muscle relaxation using vecuronium for tracheobronchial suction in neurosurgical intensive care patients. *Anaesthetist* 1991;40:328-31.
3. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, et al. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1131-8.
4. Wastila WB, Maehr RB, Turner GL, et al. Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), atracurium, and five isomers in cats. *Anesthesiology* 1996;85:169-77.
5. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R-cis 1'R-cis atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995;75:431-5.
6. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, et al. The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1995;82:1139-45.
7. Sokoll MD, Gergis SD, Mehta M, et al. Safety and efficacy of atracurium (BW33A) in surgical patients receiving balanced or isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1983;58:450-5.
8. Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browne NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 1986;17:913-5.
9. Hsiang JK, Chesnut RM, Crisp CB, et al. Early, routine paralysis for intracranial pressure control in severe head injury: is it necessary? *Crit Care Med* 1994;22:1471-6.
10. Konstadt SN, Reich DL, Stanley TE, et al. A two-center comparison of the cardiovascular effects of cisatracurium (Nimbex) and vecuronium in patients with coronary artery disease. *Anesth Analg* 1995;81:1010-4.
11. Giffin JP, Litwak B, Cottrell JE, et al. Intracranial pressure mean arterial pressure and heart rate after rapid paralysis with atracurium in cats. *Can Anaesth Soc J* 1985;32:618-21.
12. Ducey JP, Deppe SA, Foley KT. A comparison of the effects of suxamethonium, atracurium and vecuronium on intracranial hemodynamics in swine. *Anaesth Intensive Care* 1989;17:448-55.
13. Rosa G, Orfei P, Sanfilippo M, et al. The effects of atracurium besylate (Tracrium) on intracranial pressure and cerebral perfusion pressure. *Anesth Analg* 1986;65:381-4.
14. Minton MD, Stirt JA, Bedford RF, Haworth C. Intracranial pressure after atracurium in neurosurgical patients. *Anesth Analg* 1985;64:1113-6.
15. Lanier WL, Milde JH, Michenfelder JD. The cerebral effects of pancuronium and atracurium in halothane-anesthetized dogs. *Anesthesiology* 1985;63:589-97.

16. D'Eramo C, Avolio C, Pagliari S. Atracurium in patients with head injuries. *Miner Anesthesiol* 1990;56:893-5.
17. Haigh JD, Nemoto EM, DeWolf AM, Bleyaert AL. Comparison of the effects of succinylcholine and atracurium on intracranial pressure in monkeys with intracranial hypertension. *Can Anaesth Soc J* 1986;33:421-6.
18. Unni VK, Gray WJ, Young HS. Effects of atracurium on intracranial pressure in man. *Anaesthesia* 1986;41:1047-9.
19. McClelland M, Woster P, Sweasey T, Hoff JT. Continuous midazolam/atracurium infusions for the management of increased intracranial pressure. *J Neurosci Nurs* 1995;27:96-101.
20. Tarkkanen L, Laitinen L, Johanssohn G. Effects of d-tubocurarine on intracranial pressure and thalamic electrical impedance. *Anesthesiology* 1974;40:247-52.
21. Monnier M, Hatt A. Afferent and central activating effects of histamine on the brain. *Experientia* 1969;25:1297-8.
22. Adt M, Baumert JH, Reimann HJ. The role of histamine in the cardiovascular effects of atracurium. *Br J Anaesth* 1992;68:155-60.
23. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, et al. Histamine-release hemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1995;75:588-92.
24. Hosking MP, Lennon RL, Gronert GA. Combined H1 and H2 receptor blockade attenuates the cardiovascular effects of high-dose atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1988;67:1089-92.
25. Sethna DH, Starr NJ, Estafanous FG. Cardiovascular effects of non-depolarizing neuromuscular blockers in patients with aortic valve disease. *Can J Anaesth* 1987;34:582-8.
26. Philbin DM, Machaj VR, Tomich RC, et al. Hemodynamic effects of bolus injections of atracurium in patients with coronary artery disease. *Br J Anaesth* 1983;55(Suppl 1):131S-4S.
27. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HH, et al. Histamine-releasing potencies of atracurium, dimethyl tubocurarine and tubocurarine. *Br J Anaesth* 1983;55(Suppl 1):105S-6S.
28. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al. Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996;275:308-14.
29. de Jong DM, Hoogerwerf N, Scheff aer GJ, et al. Atracurium induced vasodilatation is not mediated by histamine in the isolated femoral artery of the rabbit. *Eur J Anaesthesiol* 1996;13:333-9.
30. Hennis PJ, Fahey MR, Canfell PC, et al. Pharmacology of laudanone in dogs. *Anesthesiology* 1986;65:56-60.
31. Lindegaard K, Aaslid R, Nornes H. Cerebral arteriovenous malformations. In: Aaslid R, ed. *Transcranial Doppler sonography*. New-York: Springer, 1987:86-105.
32. Scott RP, Savarese JJ, Basta SJ, et al. Atracurium: clinical strategies for preventing histamine release and attenuating the hemodynamic response. *Br J Anaesth* 1985;57:550-3.

novedad



Un tomo (14 x 22 cm) con 728 páginas ilustrado con figuras y tablas. Encuadernado en espiral. ISBN: 84-458-0538-X © 1997

Con datos de laboratorio sobre más de 400 enfermedades.

De utilidad clínica inmediata: Téngala siempre a mano a la hora de SOLICITAR e INTERPRETAR ANÁLISIS.

La Clínica y el Laboratorio

Interpretación de análisis y pruebas funcionales
Exploración de los síndromes
Cuadro biológico de las enfermedades

A. Balcells

17ª edición

- Nueva edición de este clásico libro para la práctica clínica, un auténtico vademécum que orienta al médico a la hora de solicitar un exámen complementario y le ayuda en la lectura e interpretación de los resultados del laboratorio.
- En esta 17ª edición, el autor ha efectuado una revisión y actualización completas, incorporando más de 200 modificaciones del texto para aclarar los conceptos y mejorar la información.
- Entre los muchos aspectos relevantes que ofrece la nueva edición merece destacarse:
 - Inclusión de la semiología de laboratorio en una serie de nuevos procesos.
 - Los hallazgos de laboratorio y su significación clínica se han completado con la inclusión de nuevos temas.
 - En las tablas de valores se ha separado el grupo de exámenes inmunológicos del resto de análisis séricos.
 - Comenta la biología molecular y la genética en el grado que puede interesar al clínico.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS (extracto):

I. Hallazgos de laboratorio (Capítulos 1 a 14)	1
II. Pruebas funcionales (Capítulos 15 a 21)	295
III. Exploración de los síndromes con el laboratorio (Capítulo 22) ..	377
IV. El laboratorio en las enfermedades (Capítulos 23 a 34)	425
V. Sumario de constantes biológicas. Tablas de valores normales ..	661
Índice alfabético de materias	674

TARJETA DE PEDIDO

Sí, deseo remitir a mi nombre esta obra:

BALCELLS: *La Clínica y el Laboratorio*
17ª edición (cód. 0538)

PVP: 6.900 Ptas. con IVA y 6.635 sin IVA

FORMA DE PAGO:
Contra reembolso sin cargo alguno.

Nombre _____

1º Apellido _____

2º Apellido _____

Año nacimiento _____

Teléfono _____

Especialidad _____

Dirección _____

Localidad _____

FIRMA



Puede dirigirse a su librería habitual o remitir esta Tarjeta de Pedido a

MASSON, S.A. MASSON

Rda. General Mitre, 149
08022 BARCELONA (España)
Fax: 93-253 05 15

e-mail: grupo.masson@bcn.servicom.es

Nota LORTAD: Si usted no desea recibir información comercial de otras empresas, por favor, indíquenoslo.