



Universidad Autónoma de Querétaro
 Facultad de Medicina
 Especialidad Anestesiología

**MONITORIZACIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR CON ROCURONIO A DOSIS DE
 CEBAMIENTO CONTRA DOSIS ESTÁNDAR EN PACIENTES SOMETIDOS A ANESTESIA
 GENERAL BALANCEADA DEL HOSPITAL GENERAL DE QUERÉTARO**

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el grado de
 Especialidad en Anestesiología

Presenta:

Med. Gral. Noé Ramírez Reséndiz

Dirigido por:

Med. Esp. Miguel Dongu Ramírez

SINODALES

Med. Esp. Miguel Dongu Ramírez
 Presidente

Med. Esp. Ana Isabel Macías Frausto
 Secretario

Dr. en S. P. Adrián Hernández Lomeli
 Vocal

Med. Esp. Joaquín Aguirre Córdova
 Suplente

M. en C. José Trinidad López Vázquez
 Suplente

Dr. Benjamín Roberto Moreno Pérez
 Director de la Facultad

Firma
 Firma
 Firma
 Firma

Dr. Luis Gerardo Hernández Sandoval
 Director de Investigación y
 Posgrado

RESUMEN

Antecedentes: El principio de cebado consiste en la administración de dosis subparalizante de relajante muscular no desporalizante 3 a 7 minutos previos antes de la dosis remanente para intubación orotraqueal. **Objetivo:** Identificar la duración del bloqueo neuromuscular con rocuronio a dosis cebamiento contra dosis estándar, mediante monitorización de la relajación muscular con tren de cuatro en pacientes sometidos anestesia general balanceada. **Material y métodos:** El presente estudio analiza la farmacodinamia del principio de cebado usando rocuronio en dos grupos de pacientes (n=30 c/u) anestesiados con isoflurano y fentanilo. Después de la inducción con propofol, el grupo 1 recibió rocuronio 600 mcg/Kg como bolo y el grupo 2 se administró dosis de cebado por mcg/Kg tres minutos antes del remanente de rocuronio. **Resultados:** Utilizando electromiografía se demostró que el mayor porcentaje de relajación muscular ocurre durante la intubación orotraqueal y perdura durante los primeros 10 minutos después del cebado. De la misma manera, el efecto y duración clínica son estadísticamente mayores. El desvanecimiento del tren de cuatro también es significativamente más rápido. **ANALISIS ESTADISTICO:** t de student. En **conclusión**, el tiempo de duración muscular efectiva es mayor a dosis de cebamiento de rocuronio respecto a dosis estándar. El significativo efecto presináptico detectado durante la potenciación, sólo parece explicar parcialmente estos hallazgos.

(**Palabras clave:** Rocuronio, tren de cuatro, principio de cebado, relajantes musculares)

SUMMARY

Antecedents: The priming principle consists of administering subparalyzing dose of a nondepolarizing muscle relaxant 3 to 7 minutes before giving a second dose for tracheal intubation. **Objective:** To identify the duration of the neuromuscular block with rocuronium at priming dose compared with the standard dose by monitoring muscular relaxation with train of four in patients undergoing balanced general anesthesia. **Material and methods:** This study analyzes the pharmacodynamics of the priming principle using rocuronium on two groups of patients (n=30 each) who were anesthetized with isoflurane and fentanyl. After induction with propofol, group one received 600 mcg/kg of rocuronium as a bolus, and group two was administered a priming dose of mcg/kg three minutes before the remaining dose of rocuronium. **Results:** Using electromyography, we show that the greatest muscle relaxation takes place during tracheal intubation, lasting for the first 10 minutes after priming. In addition, the clinical effect and duration are statistically greater. Fading of the train of four is also significantly more rapid. **STATISTICAL ANALYSIS:** t of Student. Were **conclude** that the effective muscular duration time is greater with priming doses of rocuronium that with standard doses. The significant presynaptic effect during potentiation only partially explains these findings.

(**Key words:** Rocuronium, train of four, priming principle, muscle relaxants)

Dedicado a:

Noé Ramírez Ramos
Invaluable pilar para salir adelante

Gisela Reséndiz Zúñiga y Gisela Ramírez Reséndiz
Mis dos grandes tesoros

Noel, Noelia y Natán
Por su apoyo incondicional

A mis pocos y grandes amigos
David, Antonio, Héctor, Velia, Eva, Wendy, Laura y Marisol

AGRADECIMIENTOS

Agradezco y doy gracias a Dios por su gran apoyo incondicional.

Agradezco y doy gracias al Dr. Miguel Dongu y Dr. Nicolás González por su gran apoyo y por las sugerencias y conocimientos que me transmitió para mi formación como especialista.

A la Dra. Ana Isabel Macías y Dra. Alicia Silva por su invaluable apoyo en la terminación de mi estudio de investigación.

Al Dr. Joaquín Aguirre, por sembrar en mí el reto de salir adelante y por sus grandes enseñanzas

Así mismo al resto de mis maestros anesthesiólogos adscritos al Hospital General de Querétaro, por los conocimientos que me transmitieron y por su invaluable aportación en los procedimientos anestésico quirúrgicos durante estos tres años.

A mis compañeros residentes por su apoyo.

.

ÍNDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Índice de cuadros	vi
Índice de figuras	vii
I. INTRODUCCIÓN	1
II. REVISIÓN DE LITERATURA	4
Antecedentes históricos	4
Unión neuromuscular	5
Bloqueo neuromuscular	8
Farmacocinética y farmacodinamia	12
Monitorización bloqueo neuromuscular	19
III. METODOLOGIA	26
Valoración preanestésica	26
Inducción de la anestesia	27
Mantenimiento de la anestesia	28
IV. RESULTADOS	30
V. DISCUSIÓN	44
LITERATURA CITADA	47
APÉNDICE	52

INDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
4.1	Datos Demográficos de Ambos Grupos	32
4.2	Edad Ambos Grupos	36
4.3	Cirugía Ambos Grupos	38
4.4	Duración Muscular Efectiva (minutos)	40
4.5	Porcentaje Relajación Muscular Ambos Grupos	42

INDICE DE FIGURAS

Figura		Página
4.1	Género Grupo Cebamiento. No. 30. Fuente: Hoja de recolección datos	33
4.2	Género Grupo Estándar. No. 30. Fuente: Hoja de recolección datos	34
4.3	Clasificación ASA Ambos Grupos. X: dosis cebamiento y estándar. Y: número de pacientes. No. 60. Fuente: Hoja de recolección datos	35
4.4	Edad Ambos Grupos. X: intervalos años. Y: número de pacientes. No. 60. Fuente: Hoja de recolección de datos	37
4.5	Cirugía Ambos Grupos. X: dosis cebamiento y estándar. Y: número de pacientes. No. 60. Fuente: Hoja de recolección datos	39
4.6	Duración Muscular Efectiva (minutos). X: minutos. Y: porcentaje relajación muscular. * $p < 0,05$. Promedios +- desviación estándar. Fuente: Hoja de recolección de datos	41
4.7	Porcentaje Relajación Muscular Ambos Grupos. X: minutos. Y: porcentaje relajación muscular. Promedios +- desviación estándar. No. 60. Fuente: Hoja de recolección datos	43

I. INTRODUCCION

El uso de relajantes musculares en la práctica anestesiológica es uno de los avances más importantes en nuestra especialidad. Los bloqueadores neuromusculares son fármacos de uso indispensable para la realización de diferentes procedimientos quirúrgicos, sobretodos aquellos que requieran adecuada relajación muscular.

Este hecho, aportó una mejor conducción de la anestesia general y una disminución significativa del tiempo quirúrgico, lo que constituyó un considerable beneficio para los pacientes. Por su parte, la intubación es un proceder imprescindible en la conducción de la anestesia general. La mayoría de los anestesiólogos la realizamos administrando el relajante muscular de acuerdo a las características farmacológicas.

Se han ensayado en la práctica clínica, diversas formas de administrar estos medicamentos con vistas a lograr mejores condiciones de intubación y una duración muscular efectiva. Una de ellas, es la llamada dosis de cebado, la mejor dosis inicial es 10 a 15 % dosis total calculada para la intubación. La dosis inicial es administrada de 3 a 7 minutos, antes del resto de la dosis. Las modificaciones químicas en la síntesis de los relajantes musculares no despolarizantes, que influyen en sus características farmacológicas, han tratado de mejorar la potencia y la duración muscular efectiva, acortar el período de latencia y de acción, eliminar los efectos adversos y mejorar su farmacocinética.

Muir en 1989, sintetizó el bromuro de rocuronio ORG 9426, trabajando en la serie de relajantes no despolarizantes de origen esteroideo, de acuerdo a los enunciados de Bowman sobre la relación existente entre la rapidez del inicio de acción y la potencia de diferentes compuestos esteroideos.

El Rocuronio es un nuevo relajante muscular no despolarizante de origen aminoesteroideo que ha sido introducido en clínica a partir de 1993. Su más importante característica es su tiempo de latencia muy rápido que le proporciona un comienzo de acción extraordinariamente corto, obteniendo condiciones de intubación similares a las de la Succinilcolina, con excelente estabilidad cardiovascular.

El rocuronio relajante muscular no despolarizante, presenta tiempo de latencia y un desarrollo del bloqueo muy rápido; por tal motivo, el conocer la duración de la relajación muscular en pacientes sometidos anestesia general balanceada del Hospital General de Querétaro, nos permite optimizar la administración del medicamento, evitar la prolongación del bloqueo neuromuscular y el uso excesivo de medicamentos antagonistas.

Desafortunadamente el monitoreo de la relajación muscular no es una práctica usual en la anestesiología clínica a pesar de que existen diferentes patrones de estimulación empleados en la vigilancia del efecto farmacológico de estas drogas sobre la placa neuromuscular.

La monitorización del bloqueo neuromuscular permite la obtención de múltiples datos, con los cuales somos capaces de suministrar la relajación muscular más adecuada para el tipo de cirugía que se esté efectuando, mayor seguridad al enfermo y su recuperación satisfactoria. Así, diagnosticar con certeza si un enfermo con insuficiencia respiratoria al final de la cirugía es debido a un factor periférico (bloqueo neuromuscular) o una causa central (depresión respiratoria por narcóticos). Además, ajustar adecuadamente la dosificación del relajante, evitando sobredosis y haciendo más fácil su antagonismo y recuperación.

Objetivo general

Identificar la duración del bloqueo neuromuscular con rocuronio a dosis cebamiento contra dosis estándar, mediante monitorización de la relajación muscular con tren de cuatro en pacientes sometidos a anestesia general balanceada del Hospital General de Querétaro.

Objetivos específicos

Determinar el tiempo de duración de la relajación muscular efectiva con dosis de cebamiento de rocuronio en pacientes sometidos anestesia general balanceada.

Determinar el tiempo de duración de la relajación muscular efectiva con dosis estándar de rocuronio en pacientes sometidos anestesia general balanceada.

Identificar el porcentaje de relajación muscular con la aplicación de tren de cuatro a los 10, 20, 30 y 40 minutos de la intubación endotraqueal con dosis de cebamiento de rocuronio en pacientes sometidos anestesia general balanceada.

Identificar el porcentaje de relajación muscular con aplicación de tren de cuatro a los 10, 20, 30 y 40 minutos de la intubación endotraqueal con dosis estándar de rocuronio en pacientes sometidos anestesia general balanceada.

Determinar si la dosis de cebamiento de rocuronio tiene relación con un mayor tiempo de duración de la relajación muscular efectiva en pacientes sometidos anestesia general balanceada.

II. REVISION DE LITERATURA

Antecedentes históricos

El bloqueo neuromuscular es ampliamente usado en la práctica médica tanto en quirófano como fuera de él. Se han establecido diferentes usos para este tipo de drogas, su gran habilidad para facilitar el manejo de la vía aérea, controlar la ventilación alveolar, abolir los reflejos motores y proveer relajación del músculo esquelético para varios procedimientos quirúrgicos.

Su descripción inicial la hicieron Raleigh y Humboldt al describir el uso de sustancias obtenidas de diferentes plantas de Sudamérica como agentes venenosos en flechas, aunque Claude Beranrd en sus estudios a fines del siglo XIX fue quien en sus clásicos experimentos describió los conceptos de la función neuromuscular. Lăwer describió en 1912 el uso del curare como parte de la anestesia pero su reporte pasó desapercibido y el canadiense Griffith en 1942 retomó esta línea de trabajo y desde ese año se lo introdujo en la práctica médica. Naguib (1988)

Desde la introducción de la d-tubocurarina en la práctica anestésica por Griffith y Johnson en 1942 hasta nuestros días, los relajantes neuromusculares han sido fármacos de los que se han podido beneficiar miles de pacientes atendidos tanto por los servicios de anestesia y reanimación como por las unidades de cuidados intensivos. López (1997)

La vigilancia de la función neuromuscular se ha convertido en un aspecto casi universal en la sala de operaciones y se han logrado progresos en las técnicas de estimulación que incrementan el margen de seguridad de estos fármacos. Santarrosa (1988) y Mencke (2003)

Unión neuromuscular

Los relajantes musculares actúan fijándose a los receptores colinérgicos nicotínico de la unión neuromuscular. Existen dos tipos de relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes. Los relajantes musculares no despolarizantes se dividen en dos familias farmacológicas, bencilisoquinoleinas y aminoesteroides. Existen tres tipos de receptores nicotínicos en la unión neuromuscular, dos situados en la superficie muscular y uno en la terminación del nervio parasimpático.

Los relajantes musculares no despolarizantes actúan de manera competitiva sobre el receptor colinérgico nicotínico. Los receptores colinérgicos nicotínicos son receptores post-sinápticos de estructura pentamérica, tienen un peso molecular de 250 kDa. Los receptores nicotínicos actúan como un canal iónico, la parte más estrecha de este canal iónico mide 0.65 nm, lo que permite el flujo del Na y K. El canal iónico se abre por la activación realizada por la unión de dos moléculas de Acetilcolina. Los receptores intrasinápticos alcanzan una densidad de 10 000 receptores/mm cuadrados en las crestas de la placa mioneuronal, mientras la densidad de los receptores extrasinápticos es menor a 20/mm cuadrados. Kim (1996)

A la llegada del impulso nervioso se liberan moléculas de acetilcolina a partir de la terminación nerviosa presináptica, cruza el espacio sináptico y estimula los receptores postsinápticos permitiendo el flujo de iones a través de ellos despolarizando la placa terminal, luego es hidrolizada por la enzima acetilcolinesterasa.

Los receptores postsinápticos están situados justo al lado opuesto de donde se liberan las moléculas de acetilcolina, estos, en número de cinco, tienen las denominaciones de a, b, d y e, distribuidas concéntricamente existen dos subunidades a, una molécula de acetilcolina ocupa estos dos receptores a y

cuando dos moléculas de acetilcolina estimulan simultáneamente a las dos unidades alfa, se abre un canal en el receptor permitiendo el paso de sodio y calcio hacia el miocito y potasio hacia fuera, se ha estimado que 400000 receptores se abren para crear el estímulo suficiente para crear el potencial que desencadena la contracción muscular. Sieber (1988)

La activación del receptor abre el canal iónico en unos 10 microsegundos y lo mantiene abierto por un milisegundo. La extrusión de una vesícula de Acetilcolina, libera aproximadamente 10 000 moléculas de Acetilcolina y activa aproximadamente 1 700 receptores.

Los fenómenos que dan origen a la contracción muscular, esquemáticamente: el potencial de acción originado/transmitido por la neurona motora que produce la apertura de canales de Na. La entrada del Na ocasiona la despolarización de la membrana y la propagación del potencial a lo largo del axón. Kopman (2001)

El canal de Na se inactiva espontáneamente. Los canales de K se abren con retraso y permiten, junto con la inactivación de Na, la repolarización de la membrana y la reactivación de los canales de Na. Viby-Mogensen (1996) y Schlainch (2000)

En la terminal nerviosa no existen canales de Na. La despolarización de la membrana ocasiona la apertura de canales de calcio (voltaje-dependientes), que se encuentran adyacentes a las zonas activas, o lugares donde se acumulan las vesículas que contienen Acetilcolina. Holzki (1997)

La entrada de calcio activa la sinaptofisina. Esta proteína de la pared vesicular reacciona con la membrana de la terminal y forma un poro a través del cual se descarga Acetilcolina a la hendidura sináptica. La Acetilcolina se une a

receptores colinérgicos nicotínicos del músculo, que se encuentran en gran cantidad localizados en las zonas activas de la terminal nerviosa. Magorian (1993)

De nuevo se abren los canales de Na, que despolarizando la membrana muscular van a propagar un potencial de acción que originará la contracción del músculo. La acetilcolinesterasa, enzima responsable del metabolismo de la Acetilcolina, se encuentra junto a la zona de receptores, y es extraordinariamente efectiva, siendo capaz de hidrolizarla en microsegundos. La colina es recaptada por la terminal para la síntesis de nueva Acetilcolina. Berry (1996) y Murphy (2003)

Bloqueo neuromuscular

Los relajantes musculares son sustancias inicialmente naturales, hoy sintéticas, capaces de producir parálisis muscular reversible con paro respiratorio completo y abolición de todos los reflejos protectores de las vías aéreas. Clásicamente, y en función del tipo de bloqueo neuromuscular ejercido a nivel de la sinapsis neuromuscular, se distinguen dos tipos de bloqueos. López (1997) y Eger (2000)

Bloqueo despolarizante, que tiene lugar cuando el fármaco imita la acción de la Acetilcolina; las drogas despolarizantes ocupan las dos subunidades alfa al igual que la acetilcolina, por lo que estimulan inicialmente los canales de sodio y calcio produciendo contracciones conocidas como fasciculaciones pero como estas drogas no son afectadas por la acetilcolinesterasa ocupan estas subunidades por mucho más tiempo causando despolarización y posteriormente el bloqueo neuromuscular. Es necesario tan sólo un 10% de receptores ocupados por el fármaco para despolarizar la unión neuromuscular, ocurriendo ésta a nivel postsináptico en el mismo momento en que se une el fármaco al receptor. Característicamente produce fasciculación muscular breve seguida de relajación. La reversión del bloqueo por los relajantes despolarizantes es difícil farmacológicamente. En casos de colinesterasa atípica en que se prolonga el bloqueo es preciso mantener la respiración asistida y, en ocasiones, transfundir plasma con colinesterasa fresca. Loan (1995) y Kopman (2001)

Bloqueo no despolarizante o competitivo, las drogas no despolarizantes compiten con la acetilcolina para ocupar una subunidad alfa, inhibición competitiva, lo que causa que no haya apertura del canal iónico, no se despolarizará la membrana y el músculo quedará flácido. Es necesario ocupar más del 80% de los receptores antes de que la transmisión neuromuscular se vea afectada. La reversión del bloqueo por este grupo de fármacos puede ser precisa cuando éste dura más de lo conveniente, una vez finalizada la intervención y en

casos de sobre dosificación. Se recurre a la administración de un anticolinesterásico reversible, neostigmina o fisostigmina, al que puede asociarse atropina u otro vagolítico para contrarrestar efectos excesivos de activación colinérgica periférica. Magorian (1993)

Estos autores creían además en la necesidad de disponer de tres tipos de relajante muscular: uno de acción breve (5-10 minutos), otro intermedio (20-30 min.) y otro de mayor tiempo de acción (>45 min.) para cubrir todas las necesidades que planteaba la práctica anestésica. El inicio de acción de cada uno de estos relajantes musculares varía de acuerdo a sus características químicas y farmacocinéticas. Se define el tiempo de inicio de acción como el tiempo transcurrido entre el final de su administración endovenosa y la obtención de la depresión máxima de la respuesta muscular al estímulo único. Esta respuesta puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la potencia, la dosis, el gasto cardíaco y el flujo sanguíneo muscular. Estos dos últimos factores pueden variar con la edad. Kopman (2001)

Son drogas muy solubles en agua y poco solubles en grasas. Son compuestos polares ionizados que presentan pequeña capacidad para atravesar membranas. Los relajantes musculares se unen a proteínas plasmáticas en mayor o menor grado. El volumen de distribución de los relajantes musculares oscila entre 80 y 140 mL/kg, lo que no es mucho mayor que el volumen sanguíneo. Si el volumen de distribución se reduce, la potencia del relajante aumenta. Kim (1996)

Después de una inyección endovenosa de la droga, su unión a las proteínas plasmáticas, influirá en la cantidad de droga libre para trasladarse a otros sitios. Esta droga circula para uno de dos lugares: para los receptores y produce bloqueo neuromuscular o para otros receptores, que actúan como drenadores para lugares distantes del sitio de acción. Durante la recuperación, la droga es alejada del receptor y retorna al plasma, ahora estas fuentes drenadoras

de drogas ayudarán al mantenimiento del nivel plasmático y disminuye su velocidad de eliminación.

En el caso de los relajantes musculares que se eliminan generalmente por el hígado y el riñón, su metabolismo y excreción del compartimento sanguíneo central son indispensables para su recuperación. Las curvas de decrecimiento plasmático de estas drogas, pueden ser expresadas matemáticamente por un modelo farmacológico compartimentado con una función biexponencial. El metabolismo de los relajantes musculares del tipo esteroideo, está dado por los derivados de sus ésteres. Alrededor de 15 a 40 % sufre desacetilación en las posiciones 3 y 17. Naguib (1988)

La absorción, distribución, metabolismo, excreción y mecanismo de acción de estas drogas dependen fundamentalmente de la dosis del fármaco en cuestión y sobretodo de las condiciones clínicas de los pacientes. Ello influye considerablemente en el tiempo de duración total del bloqueo.

La potencia de los relajantes musculares puede verse afectada por múltiples factores, que pueden corresponder a razones metodológicas, geográficas, diferencias relacionadas con el sexo, edad, técnicas anestésicas y estado del medio interno de los pacientes. Quiroga (2002)

El estado ácido básico constituye un factor que puede alterar la respuesta ante los relajantes musculares, aunque quizás resulte ser que las concentraciones de hidrogeniones extracelulares no sean tan importantes como resulta el pH intracelular y el estado hidroelectrolítico. Quiroga (2002)

Todos los relajantes musculares que se utilizan en nuestro medio, así como los recientemente introducidos, tratan de una u otra forma de ajustarse a los principios y características enumeradas en 1975 por Saravase y Kitz, sobre las propiedades que debe reunir el relajante muscular ideal: ser un agente no

despolarizante, de comienzo de acción rápido, acción selectiva a nivel de la unión neuromuscular y no liberador de histamina; poseer un índice de recuperación rápido, carecer de efectos acumulativos, ser independiente de metabolización vía hepática o renal y carecer sus productos de degradación de acción relajante o cardiovascular. Sparr (1997) y Roige (2001)

Farmacococinética y Farmacodinamia

En las últimas décadas se han sintetizado y aparecido en la práctica clínica relajantes musculares que han modificado los procedimientos anestésicos para obtener una adecuada relajación muscular, tratando de minimizar los efectos secundarios y el bloqueo residual.

Dentro del grupo de relajantes musculares no despolarizantes y en especial de la familia de los esteroides de acción intermedia, se presenta el bromuro de rocuronio con las características neuromusculares de tener un período, de inicio de acción breve, de acción intermedia, con recuperación rápida y nula repercusión cardiovascular. Estas características han sido evaluadas en diferentes especies de animales, humanos y con patología agregada. Santarrosa (1998) y Dahaba (2006)

El bromuro de rocuronio es un nuevo agente neuromuscular no despolarizante de acción intermedia con la estructura química 2 morfilino, 3 desacetil, 16 alil-pirrodilina, es un aminoesteroideo monocuaternario.

Fue el primer relajante muscular no despolarizante con características aceptables para sustituir a la succinilcolina en pacientes que requieren intubación endotraqueal rápida, es decir protección rápida de la vía aérea. La propiedad que lo distingue de otros relajantes musculares no desorlizantes menos actuales es que tiene un tiempo de inicio de acción que se aproxima a la succinilcolina. Dahaba (2006) y Kim (1996)

El rocuronio es un esteroide sintético, comparte núcleos básicos con otros aminoesteroides. Es un compuesto de duración intermedia (27-53 minutos) con una potencia de aproximadamente una sexta parte de la del vecuronio.

Los aminoesteroides comparten un esqueleto básico, constituido por una estructura rígida que une dos centros catiónicos, el núcleo androstano. El primer

esteroide de esta serie fue el pancuronio, un relajante de larga duración con dos fragmentos acetilcolínicos en su estructura. Después se sintetizó el vecuronio, un análogo monocuaternario del pancuronio.

La variedad estructural, particularmente en la posición 17 del núcleo androstano, ha permitido el desarrollo de distintos relajantes musculares con propiedades físico químicas diferentes. Los cambios de la estructura molecular esferoidal aumentan la lipofilidad; este aumento en la lipofilidad se relaciona de manera directa con la disminución del tiempo de inicio y duración de acción del fármaco, pero de manera inversa con la potencia relajante muscular. Dahaba (2006)

El acortamiento del tiempo de inicio y de la duración del rocuronio también parece relacionarse con cambios en la biodisponibilidad del fármaco. La pérdida de la potencia intrínseca se asocia a una disminución de la afinidad por el receptor, esto contribuiría a la disminución del tiempo de inicio del fármaco. La disminución de la potencia del relajante parece estar relacionada a una disminución de la potencia intrínseca, al grado de unión a proteínas y a la mayor depuración plasmática. La mayor depuración plasmática se relaciona directamente con el grado de fijación a proteínas plasmáticas. La unión a proteínas del rocuronio es 25%, valor menor a del vecuronio, que es 57% o al del rapacurio, que es de 50 a 88%.

Los relajantes musculares aminoesteroideos muestran generalmente una rápida disminución de sus niveles plasmáticos después de la administración endovenosa. Esta disminución explica su duración de acción intermedia, más breve relajantes musculares derivados de la tubocurarina. El fin del efecto de los aminoesteroides resulta de la rápida captación hepática, a diferencia de las bencilisoquinolinas, que son degradadas en el plasma. Naguib (1988)

El bloqueo neuromuscular se produce por la acción competitiva de los receptores postsinápticos a nivel de la placa motriz terminal de la unión mioneuronal, al ocupar los sitios de reconocimiento de la Acetilcolina localizados sobre las subunidades alfa del receptor colinérgico e inhibe la apertura de los conductos de iones, impidiendo la despolarización por la Acetilcolina y la contracción muscular subsecuente; y no provoca fasciculaciones musculares. Su acción puede ser revertida aumentando la exposición a la Acetilcolina; por ello los anticolinesterásicos pueden revertir el efecto del rocuronio al aumentar la concentración de Acetilcolina en la unión neuromuscular.

La administración endovenosa de rocuronio a 0.3 mg/kg el tiempo de latencia es de 102 segundos, mientras 0.6 mg/kg se acorta hasta 59 segundos promedio; la duración de acción hasta la recuperación 95% es de 40 a 50 minutos. López (1997) y Eikermann (2002)

La latencia de un relajante muscular como el rocuronio es el tiempo que transcurre entre la administración del relajante y la aparición de la primera manifestación de bloqueo. Se han obtenido buenas a excelentes condiciones de intubación orotraqueal en 60-90 segundos con dosis de rocuronio de 0.6 mg/kg. En estas dosis tiene mayor selectividad de acción sobre la musculatura laríngea, provee estabilidad cardiovascular, moderada a escasa liberación de histamina y carece de riesgo para inducir hipertermia maligna.

Existen condiciones de su tiempo de acción, como la hipotermia, principalmente en pacientes pediátricos, o trastornos de tipo metabólico, tales como insuficiencia renal o hepática o con padecimientos como la cirrosis, o bien como el caso de antibióticos amino glucósidos. El corto tiempo de inicio de acción está dado por su baja potencia y alta constante de velocidad de primer orden para el equilibrio de distribución entre el compartimiento central y compartimiento efector; puede estar influenciado por la potencia, la dosis, el gasto cardíaco y flujo sanguíneo muscular. Santarrosa (1988)

En términos generales, la hipotermia prolonga el efecto de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, por un mecanismo desconocido, especialmente cuando no hay degradación de Hofmann, como sucede con los aminoesteroides. La hipotermia aumenta la duración de acción del rocuronio y retarda su recuperación, en forma proporcional a la temperatura. El mecanismo probablemente está relacionado con una disminución significativa del clearance (4,26 versus 2,17 ml/kg/min) y un aumento del tiempo medio de residencia (56 versus 108 minutos); el volumen de distribución en equilibrio no se modifica.

Cuando se hace bypass cardiopulmonar hipotérmico, se prolonga la duración de las dosis de mantenimiento de rocuronio durante la hipotermia, sin embargo las vidas medias de eliminación y distribución, y la excreción de rocuronio después de la última dosis de mantenimiento posteriormente al recalentamiento, son similares a los valores obtenidos en normotermia. Kim (1996)

El sulfato de magnesio no modifica el tiempo de inicio del rocuronio pero potencia su efecto, resultando en duraciones de acción total cuatro veces más que lo habitual y en un retardo de la recuperación. Por el contrario, el tratamiento crónico con fenitoína (por lo menos durante una semana), u otros anticonvulsivantes como la carbamazepina, disminuye la duración de acción de algunos relajantes musculares tanto aminoesteroides como bencilisoquinolinas, probablemente por inducción enzimática en el sistema citocromo P450.

Este efecto ha sido corroborado con el rocuronio. A diferencia de lo que pasa con otros relajantes musculares no despolarizantes, la duración del rocuronio no se modifica significativamente con bloqueadores beta adrenérgicos o bloqueadores de los canales de calcio. Naguib (1988)

La acción del rocuronio se caracteriza por una disminución rápida inicial del estímulo único de un 80 a 85%, seguida por una disminución más lenta

subsecuente del 15 a 20% restante. Este patrón de respuesta puede tener varias explicaciones, sea que la baja potencia del fármaco haga necesaria una mayor cantidad, lo que produce un incremento de la gradiente de concentración inicial; sea que el gradiente produzca una inhibición simultánea y más pronunciada de los receptores nicotínicos presinápticos en forma muy precoz; o sea por factores farmacocinéticas relacionados con la velocidad de distribución. Dahaba (2006)

Se define como duración clínica de la relajación muscular el tiempo hasta la recuperación del 20-25% de T1 control. Los pacientes que reciben dosis de 0.5 mg/kg de rocuronio que alcanzan una recuperación menor al 90% del bloqueo (16% del total) tardan alrededor de 12 a 15 minutos para llegar al 25% de recuperación.

La duración clínica del rocuronio es proporcional a la dosis administrada y similar a la de los relajantes de duración intermedia: 30 a 40 minutos bajo anestesia balanceada. La administración de succinilcolina previa, disminuye el tiempo de inicio de acción y aumenta significativamente la duración del bloqueo producido por rocuronio.

La administración dividida de la dosis del relajante muscular no despolarizante puede acelerar sustancialmente, un 20% su comienzo. Para ello se administra 10-15% dosis total 3 a 7 minutos antes del resto de la dosis. Aziz (1997) y Pino (2006)

De esta forma se consiguen tiempos, con los relajantes no despolarizantes intermedios, de 1.5-2 minutos, suficientes en la mayoría de los casos electivos y sin compromiso de las vías aéreas. Con el rocuronio se obtienen tiempos similares a la succinilcolina y sin efectos colaterales de ésta. La explicación para este efecto es la ocupación de un número de receptores no suficiente para producir bloqueo, pero capaces de sumarse y acelerar el bloqueo, con la dosis subsiguiente. Bevan (1999) y Brandom (2002)

El rocuronio se distribuye especialmente en el compartimiento extracelular, el cual constituye un gran porcentaje del agua corporal total en los recién nacidos, y posteriormente disminuye y toma valores similares al de los adultos después del primer año de vida. Las concentraciones plasmáticas del rocuronio dependen de su unión a proteínas (se une a la albúmina aproximadamente en un 25%) y de las dosis administradas. Quiroga (2002)

El rocuronio parece ser potenciado por anestésicos inhalados al mismo grado que el vecuronio. Este efecto es clínicamente más significativo al usar infusión continua de rocuronio en comparación con la administración de bolos. No se ha observado ninguna diferencia entre la potencia entre pacientes adultos y ancianos, pero no está todavía claro si la potencia difiere entre los adultos y neonatos, lactantes o niños. El tiempo de inicio de acción, la duración de acción y el índice de recuperación del rocuronio se prolongan en los pacientes ancianos; y el inicio de acción, la duración de acción y el índice de recuperación son mayores en los lactantes que en los niños.

Lowry estudió la potencia y tiempo de acción del rocuronio en pacientes anestesiados con 66% de óxido nítrico en oxígeno y 1.5 de concentración alveolar mínima de sevoflurano o isoflurano o una infusión de propofol. Los efectos del rocuronio, sobre todo la duración de acción fueron mayores durante la anestesia con sevoflurano en comparación con el isoflurano y propofol. Kim (1996)

La vida media de distribución se alcanza aproximadamente en 1.82 minutos, el volumen de distribución promedio es de 0.27 L/kg; con un aclaramiento de 5.2 ml/kg y una vida media de eliminación 69 minutos.

Su captación y biotransformación es hepatobiliar en forma de compuestos monocuaternarios inactivos (17/desacetil/rocuronio y 16 N desacetil/rocuronio).

La eliminación renal es relativamente baja, cerca 9% de la dosis indemne se aprecia en la orina en las siguientes 24 horas. Sieber (1988)

El rocuronio no presenta actividad ganglionar o vagolítica; es de 3 a 6 veces menos potente que el vecuronio, es un relajante muscular de rápido inicio de acción y duración media. Se desarrollo en base a modificaciones químicas de las moléculas de vecuronio. Estas modificaciones permitieron una disminución real de tiempo de acción, pero con una duración similar a vecuronio. La duración y la reversión del efecto del rocuronio pueden prolongarse por acción de los anestésicos inhalados. La ventaja del rocuronio sobre otros relajantes musculares es que su efecto puede ser completamente revertido incluso en fases profundas de relajación. Quiroga (2002) y Villarejo (1999)

Monitorización del bloqueo neuromuscular

La monitorización del bloqueo neuromuscular nos va a permitir la obtención de múltiples datos, con los cuales vamos a ser capaces de suministrar la relajación muscular más adecuada para el tipo de cirugía que se esté efectuando, una mayor seguridad al enfermo y su recuperación satisfactoria. Viby-Mogensen (2001)

Estímulo único. Consiste en un estímulo supramáximo simple a un nervio periférico a una frecuencia que oscila de 1 a 0.1 Hz.

Este tipo de estimulación se utiliza generalmente durante la inducción de la anestesia ya que acorta el tiempo necesario para determinar y expresar el grado de bloqueo de los receptores a nivel de la placa motora. Se puede repetir a intervalos superiores entre 10 y 12 segundos, con impulsos regulares de intensidad supramáxima de + 50 a + 60 mA por impulso y 0.2 segundos de duración. Cuando se aumenta 70 % del número de receptores ocupados por acetilcolina se obtiene una contracción muscular (twitch).

Las respuestas a las estimulaciones siguientes disminuyen progresivamente con debilitamiento de la contracción y sólo la respuesta al primer estímulo no está condicionada con las siguientes. Los relajantes musculares modifican ambos fenómenos. Nepveu (2005)

Estimulación tetánica. No es más que el empleo de “trenes” de estímulos tetanizantes. Se realiza con series de pulsos bifásicos cada 10 segundos, a frecuencias de 50 - 100 Hz, durante 5 segundos. Esto es 50 estímulos cada segundo o de 100 Hz, con 100 estimulaciones/segundo y se obtiene una contracción tetánica.

Estimulación de doble descarga. También existe la estimulación de doble descarga que consiste en dos descargas de tres estímulos a 50 Hz con un

intervalo de 0.75 segundos. Si medimos las intensidades de dichas respuesta evocadas veremos que la segunda inhibe la intensidad de la primera. La razón de la doble descarga se correlacionaba con los resultados de la relación $T4 / T1$ y que el agotamiento era más digno de confianza en la doble descarga que con el tren de cuatro, sobre todo en los límites críticos de 4 a 7 %. Pino (2006) y Kopman (2005)

También se determinó que la doble descarga es mucho más segura para identificar el bloqueo residual y la denominada triple ráfaga, que es poco utilizado en la práctica clínica. Al estimular eléctricamente un nervio motor con un estímulo súper-máximo (aquel estímulo capaz de producir estimulación de todos los axones y por lo tanto una contracción de todas las fibras musculares, para que esta contracción sea así comparable) se va a producir una respuesta manifestada por la contracción del músculo inervado por este nervio. Esta respuesta denominada mecánica o eléctrica, se puede medir o evaluar ya sea visual, táctil o gráficamente. Viby-Mogensen (2001) y Kopman (2005)

Teóricamente se puede estimular indirectamente cualquier nervio motor, pero el más comúnmente usado por su fácil acceso es el nervio cubital. Para estimular el nervio cubital (que se localiza internamente en relación a la arteria cubital), preferentemente, se colocan los electrodos muy cerca de la muñeca, poniendo el electrodo negativo sobre el nervio y el positivo a una distancia de una pulgada. Pino (2006)

Es necesario hacer énfasis en que se debe observar el movimiento de aducción del pulgar (inervación suministrada únicamente por el nervio cubital) y no los movimientos de los otros dedos. Esto subestimaría el grado de relajación, lo que nos llevaría a una nueva dosis de relajante y sobre dosificación. Nepveu (2005)

Si se estimula un músculo parcialmente cubanizado con una serie de estímulos se verá que las primeras cuatro respuestas mostrarán una depresión progresiva (declinación del tren de cuatro) y que a partir del quinto o sexto estímulo se observa una recuperación en la respuesta.

Esta observación fue lo que dio lugar al empleo de una serie de estímulos de medio Hz cada 0.5 segundos (2 Hz en 2 segundos), esto es lo que se conoce como tren de cuatro y ya que no altera la respuesta subsecuente, puede repetirse cada 10 a 12 segundos.

Este tipo de estimulación tiene grandes ventajas y muchos investigadores piensan que es el mejor método para monitorizar el bloqueo neuromuscular. Así, el primer estímulo de T4 es equivalente a un estímulo único, con la gran ventaja de no necesitar un estímulo único de control, ya que se ha demostrado que existe una muy buena correlación entre un estímulo único y el primer estímulo del T4 comparado con el estímulo control, como también la relación que existe entre el cuarto estímulo comparado con el primer tren de cuatro y que nos permite cuantificar el grado de bloqueo. Benumof (2003) y Meakin (2001)

La cuenta del tren de cuatro resuelta simplemente de observar visual o gráficamente las respuestas a los cuatro estímulos del T4. Así, se ha observado que la respuesta al cuarto estímulo desaparece al establecerse un bloqueo del 75%; el tercero desaparece con bloqueo del 80% (relajación muscular efectiva o tiempo de eficacia clínica); el segundo no se observa al obtenerse un bloqueo del 90% y cuando las cuatro respuestas ausentes se encuentran al 100%. Del tal manera, que observando y contando las respuestas al T4 podemos valorar nuestro bloqueo y dosificar adecuadamente los relajantes evitando sobre dosificación. Bevan (1999) y Viby-Mogensen (2001)

Correlaciona el grado de bloqueo según el número de respuestas del grupo muscular elegido al tren de cuatro estímulos (Toff) cada diez segundos producida por un estimulador del Nervio Periférico, Toff-gard referencia.

- * Bloqueo menor del 75% de la placa neuromuscular: 4 respuestas
- * Bloqueo 75-80% de la placa neuromuscular: Abolida 4ª. respuesta
- * Bloqueo 80-90% de la placa neuromuscular: Presencia 2 respuestas
- * Bloqueo 90-95% de la placa neuromuscular: Sólo una respuesta
- * Bloqueo mayor del 95% de la placa neuromuscular: Ninguna respuesta

Este patrón está indicado para evaluar el inicio, la intensidad y la recuperación del bloqueo neuromuscular. Consiste en grupos de cuatro pulsos supramáximos de 200 ms de duración, cada 0.5 s (2Hz).

El grado de relajación se determina cuando se compara la amplitud de la primera respuesta con la de la segunda, tercera y cuarta. El debilitamiento de la respuesta (reducción de la amplitud del movimiento) proporciona la base para evaluar el grado de relajación al establecer la relación de la cuarta respuesta con respecto a la primera $T4/T1$ (Fig. 5). La cuarta respuesta ($T4$) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 75% (altura de la primera respuesta: 25% del control). La tercera respuesta ($T3$) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 80% (altura de la primera respuesta: 20% del control). La segunda respuesta ($T2$) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 90% (altura de la primera respuesta: 10% del control).

La primera respuesta (T1) desaparece a una profundidad de bloqueo del 100% (altura de la primera respuesta 0%, bloqueo intenso).

Clínicamente, para laringoscopia e intubación un bloque 95% es muy satisfactorio; para la cirugía de abdomen es necesario una relajación 90% (sólo se observa el primer estímulo de tren de cuatro), en anestesia con N2O y narcóticos. En caso de anestesia con agentes inhalados potentes un bloqueo del 80% (son visibles los primeros dos estímulos del T4, cuenta de 2 del T4) debe mostrar ser suficiente. Brull (1990) y Kopman (2005)

Ventajas del T4:

1. Hace innecesario un estímulo único de control.
2. Nos permite dosificar más adecuadamente los relajantes.
3. Valorar con más certeza un bloqueo residual y la recuperación neuromuscular.
4. Diagnosticar y observar el curso de un bloqueo doble.
5. El T4 no es doloroso como el tétanos.

El empleo de la monitorización desde el comienzo de la anestesia, en especial cuando se hacen registros gráficos, tiene la ventaja de la visualización continua, que evita los riesgos de las variaciones individuales y las interacciones farmacológicas y facilita la adecuada reversión. Se utiliza habitualmente el nervio cubital y se observa la respuesta motora del músculo aductor del pulgar.

Aunque la sensibilidad del músculo aductor del pulgar a los bloqueadores neuromusculares es mayor que la del músculo del diafragma, desde el punto de vista clínico la presencia de dos respuestas del músculo aductor resultarán en suficiente parálisis del diafragma para prevenir la tos, hipo y los movimientos respiratorios durante la ventilación mecánica.

Durante la realización del tren de cuatro se producen cuatro estímulos de 2 Hz cada 0.5 segundos, la respuesta normal son cuatro contracciones de igual fuerza. Después del bloqueo neuromuscular la fuerza de la contracción muscular disminuye y la medida de la reducción en la contracción muscular es una expresión del grado de bloqueo neuromuscular. Pino (2006)

La respuesta al tren de cuatro comienza a disminuir cuando los receptores colinérgicos están bloqueados entre 70 y 75 %. En presencia de relajantes musculares no despolarizantes, cuyo bloqueo es de tipo competitivo, la fuerza de la contracción en respuesta a los estímulos decae con cada uno de ellos.

La intensidad del estímulo necesario para conseguir una respuesta puede variar, pero nunca debe ser menor de 25 mA. Pueden ser necesario estímulos más intensos (50-60 mA) en pacientes con aumento de la circunferencia de la muñeca, por ello se debe realizar una estimulación antes de iniciar el bloqueo, ya que una inadecuada estimulación con intensidad baja puede conducir a una sobreestimación del grado de bloqueo, que redundará en dosis inapropiadas. Así, antes del bloqueo neuromuscular debe determinarse la estimulación supramáxima. Esta es definida como el nivel en el cual un aumento adicional del estímulo no incrementa la respuesta. Aziz (1997) y Kopman (2005)

La estimulación supramáxima suele estar entre 25-60 mA. El tren de cuatro puede estar influenciado por la localización de los electrodos, tipo de electrodos y por la impedancia de los electrodos y de los tejidos, lo cual ha de tenerse en cuenta.

La monitorización de las variables de respuesta obtenidas durante el período intraoperatorio, es indispensable para conocer que grado de relajación y en el momento de la misma en que encuentran los pacientes, así como para analizar de forma objetiva los resultados del uso de estos fármacos y garantizar

excelentes condiciones de intubación, una vez que conocemos el grado de relajación existente. Aziz (1997)

La acción de los relajantes neuromusculares debe ser monitorizada siempre que sea factible. Si bien la determinación de los parámetros farmacocinéticos no es posible en el contexto clínico, la evaluación de los efectos farmacodinámicos, en cuanto al grado de bloqueo neuromuscular, es una técnica fácil y de gran utilidad.

El tren de cuatro es el patrón más empleado por su facilidad de uso en cualquier momento de la evolución del bloqueo, útil tanto en la inducción, como en el mantenimiento y la recuperación. Loan (1995) y Pino (2006)

III. METODOLOGIA

Valoración preanestésica

Después de otorgar su consentimiento institucional firmado (Apéndice 1) y previa valoración preanestésica, 60 pacientes fueron ingresados para el presente estudio, ensayo clínico longitudinal, que se ajusta a las normas de buena práctica clínica de investigación. Se trataba de sujetos propuestos para cirugía electiva sometidos Anestesia General Balanceada del Hospital General de Querétaro, período Octubre 2005-Marzo 2006, dentro de las clasificaciones I y II de la A.S.A. (Apéndice 2), de ambos sexos, exentos de patologías agregadas o sometidos a tratamientos con medicamentos que pudieran interferir con la función neuromuscular ó interactuar modificando el efecto de las drogas utilizadas en este protocolo. Pacientes embarazadas y obesos no fueron incluidos en el mismo.

Inducción de la anestesia

Ingresó el paciente a sala de Cuidados Post-anestésicos para su preparación, registró de signos vitales y canalización de vía venosa periférica. Todos fueron anestesiados de la misma manera, técnica anestesia general balanceada. Habiendo sido sedados previamente con Midazolam (30 µg/Kg), la inducción se realizó con cantidades hipnóticas de Propofol (2 mg/Kg) en un plazo de 30 segundos, ventilándose con oxígeno 100% mediante una mascarilla conectada a un circuito anestésico circular a la cual se fue añadiendo Isoflurano hasta alcanzar una concentración espiratoria constante equivalente a un CAM que se mantuvo durante todo el periodo de estudio. De acuerdo al criterio clínico, se administraron dosis fraccionadas de opioides por vía intravenosa (Fentanilo 5 mcg/kg) en un plazo de 1 minuto y latencia 5 minutos, para evitar variaciones en el plano anestésico. Una vez terminada la inducción, los pacientes fueron asignados a dos grupos iguales de manera aleatoria. Los del grupo 1 recibieron Rocuronio 600 µg/Kg en forma de bolo (control); al grupo 2 se administró una dosis de cebado previa de Rocuronio 10% dosis estándar seguida tres minutos más tarde por un bolo remanente de 90% la dosis total estándar (estudio). La aparición de la relajación muscular se valoró mediante un monitor del bloqueo neuromuscular (Tren de Cuatro).

Una vez alcanzado la relajación muscular efectiva se colocó una vía aérea tubo orotraqueal, se practicó la laringoscopia directa con hoja Macintosh No. 3 o 4 y se intubó la tráquea del paciente con tubo un lumen endotraqueal No. 7.5-8.5, neumotaponamiento del tubo y fijación en región facial; ventilándose mecánicamente (Siemens®, Suecia y Excel®, Ohmeda USA) para mantener una concentración espiratoria de CO₂ entre 30 y 35 mm Hg hasta el final del procedimiento.

Mantenimiento de la anestesia

Los pacientes fueron controlados con derivación DII del ECG, análisis del segmento ST, presión arterial no invasiva, frecuencia cardiaca, oximetría de pulso, capnometría y capnografía, (monitor Ohmeda® USA) haciéndose todos los esfuerzos clínicos y farmacológicos para mantener sus valores dentro del rango de los controles.

La función neuromuscular fue monitoreada y registrada utilizando el método electromiográfico (Relaxograph®, Datex, Finlandia). Con este propósito se aplicó un Tren de Cuatro estímulos supramáximos repetidos cada 20 segundos en el trayecto del nervio cubital a nivel de la muñeca, recogiendo las respuestas en los músculos de la región hipotenar.

La primera de ellas se comparó con el control y este valor fue utilizado para los cálculos. También fue registrada la caída (desvanecimiento, “fade”) de las cuatro respuestas para los cálculos del tren de cuatro durante el inicio de acción de los relajantes.

Fueron analizados los siguientes parámetros farmacodinámicos: a) máximo efecto logrado, en % de bloqueo neuromuscular; b) duración clínica ó tiempo en minutos entre la inyección del fármaco y la recuperación espontánea del 25%. El tren de cuatro fue evaluado durante el establecimiento del bloqueo cuando el valor de este era aproximadamente de 80% y acto seguido se procedió a cronometrar el tiempo de relajación muscular efectiva con tren de cuatro posterior a la intubación cada 10 minutos hasta 40 minutos en ambos grupos (Apéndice 3).

Todos los resultados se expresan en promedios \pm una desviación estándar. Para comparar estadísticamente el grupo control y estudio se utilizó la prueba "t" y se considero un valor de $p < 0,05$ como significativo.

Durante el período de profundización de la anestesia con isoflurano y de instauración de la relajación, la presión arterial se controló mediante la infusión de 10 ml/Kg de cristaloides. Además, vigilancia de reacción anafiláctica a cualquier anestésico o exceso sangrado máximo permisible. Manejo y control de accidentes e incidentes.

IV. RESULTADOS

Sesenta pacientes cumplieron con los criterios de inclusión y se distribuyeron aleatoriamente en los grupos de dosis estándar (n=30) y dosis cebamiento (n=30). La descripción demográfica fue similar para ambos grupos. (Cuadro 4.1)

La edad promedio de los pacientes fue 32.9 +-4.47 años grupo cebamiento, y 34.1 +-4.65 grupo estándar. En cuanto al género se encontró la siguiente distribución, grupo cebamiento: 13 hombres y 17 mujeres; grupo estándar: 14 hombres y 16 mujeres. (Figura 4.1 y 4.2). El peso promedio en cada grupo fue de 77.6 +-9.24 para el grupo cebamiento, y 74.4 +-8.04 en el grupo estándar. El estado físico de acuerdo a la clasificación de ASA fue grupo cebamiento ASA (I-II) 19/11 pacientes y grupo estándar ASA (I-II) 20/10 pacientes. (Figura 4.3)

En relación al grupo de edad, predomina el rango 30-39 años para ambos grupos de estudio (Cuadro 4.2) (Figura 4.4).

En relación con el tipo de cirugía, 40 pacientes fueron sometidos a cirugía colecistectomía laparoscópica y el resto 20 pacientes a funduplicatura de Nissen (Cuadro 4.3) (Figura 4.5).

Los parámetros farmacodinámicos estudiados y correspondientes a los grupos 1 y 2, que recibieron rocuronio, bien como dosis estándar en bolo ó dosis de cebado al 10% tres minutos previos del remante de la dosis total estándar, mostraron diferencias estadísticamente significativas $p < 0,05$ con prueba T de Student ($p < 0,0067$ Estadístico de contraste -2.8692), tiempo de duración muscular

efectiva es mayor en minutos en el grupo de dosis de cebamio respecto al grupo dosis estándar (Cuadro 4.4) (Figura 4.6).

Aunque el máximo efecto logrado, en % de bloqueo neuromuscular en el grupo 2 fue a los 10 minutos; el mayor porcentaje de relajación muscular ocurre al momento de la intubación orotraqueal en el grupo 1 y perdura durante los primeros 10 minutos, $p < 0,05$ con prueba T de Student ($p < 0,0001$ Estadístico de contraste - 4.5239) (Cuadro 4.5) (Figura 4.7).

Por último en lo que se refiere a efectos colaterales, reacción anafiláctica a cualquier anestésico o exceso sangrado máximo permisible. Es necesario mencionar que ninguno de los pacientes presentó algún evento adverso.

Cuadro 4.1. Datos Demográficos de Ambos Grupos

Dosis	Cebamiento	Estándar
Género (M/F)	13/17	14/16
Edad (años)	32.9 (+-4.47)	34.1 (+-4.65)
ASA (I-II)	19 -11	20 – 10
Peso (Kg)	77.6 (+-9.24)	74.4 (+-8.04)
SIG	NS	NS

M: masculino. F: femenino. Kg: kilogramos. ASA: clasificación estado físico de la sociedad americana de anestesiología. SIG: significación estadística. NS: no significativo desde el punto de vista estadístico. Promedios +- desviación estándar

No. 60

Fuente: Hoja de recolección datos

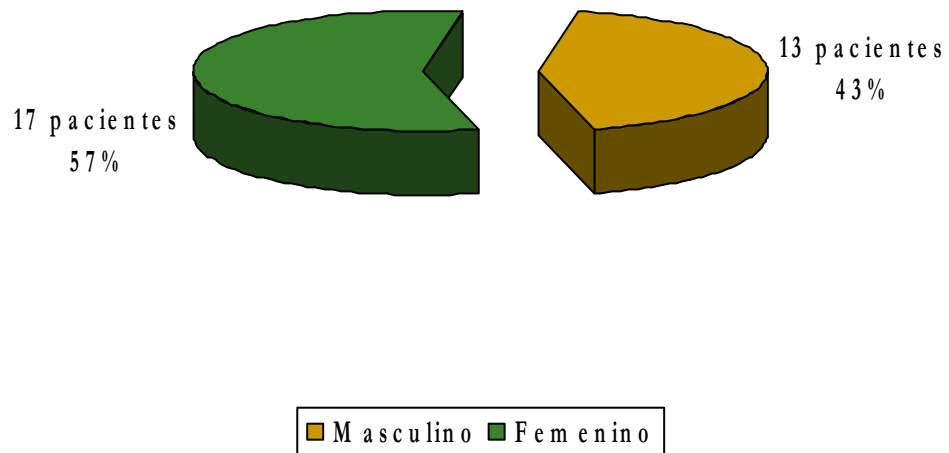


Figura 4.1. Género Grupo Cebamiento

No. 30

Fuente: Hoja de recolección datos

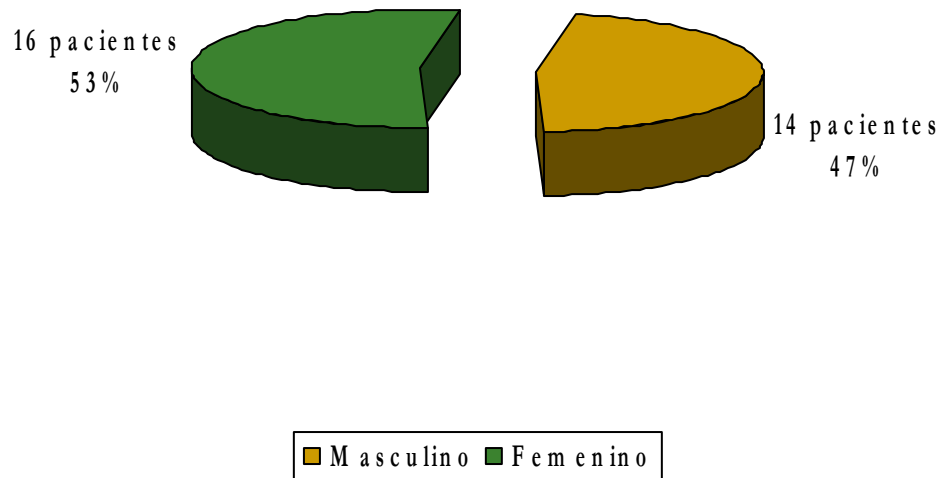


Figura 4.2. Género Grupo Estándar

No. 30

Fuente: Hoja de recolección datos

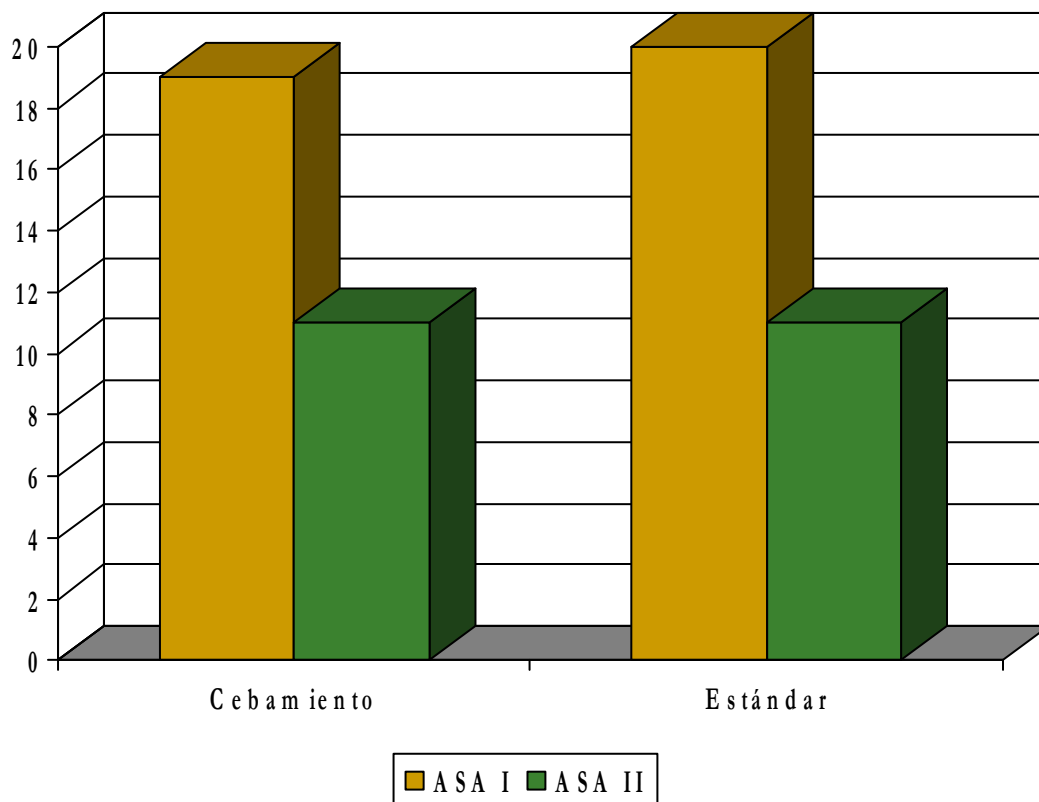


Figura 4.3. Clasificación ASA Ambos Grupos. X: dosis cebamieto y estándar.

Y: número de pacientes

No. 60

Fuente: Hoja de recolección datos

Cuadro 4.2. Edad Ambos Grupos

Años	20-29	30-39	40-49	+ 50
Cebamiento	9	21		
Estándar	7	18	5	

No. 60

Fuente: Hoja de recolección datos

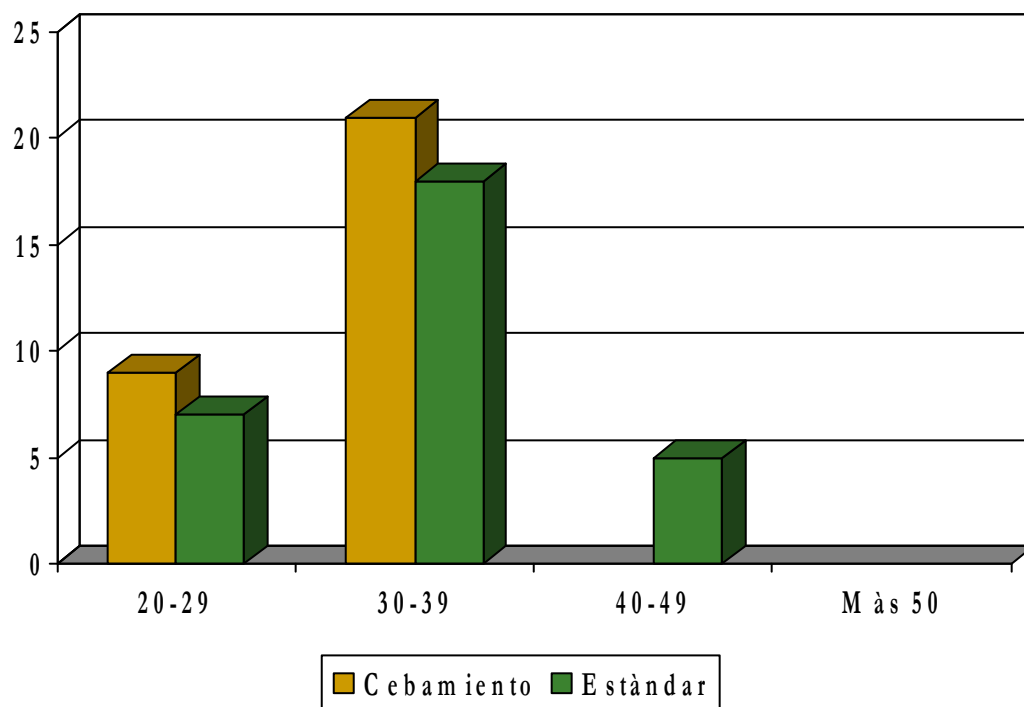


Figura 4.4. Edad Ambos Grupos. X: intervalos años. Y: número de pacientes

No. 60

Fuente: Hoja de recolección datos

Cuadro 4.3. Cirugía Ambos Grupos

Dosis	Colecistectomia Laparoscopica	Funduplicatura Nissen
Cebamiento	20	10
Estándar	20	10

No. 60

Fuente: Hoja de recolección datos

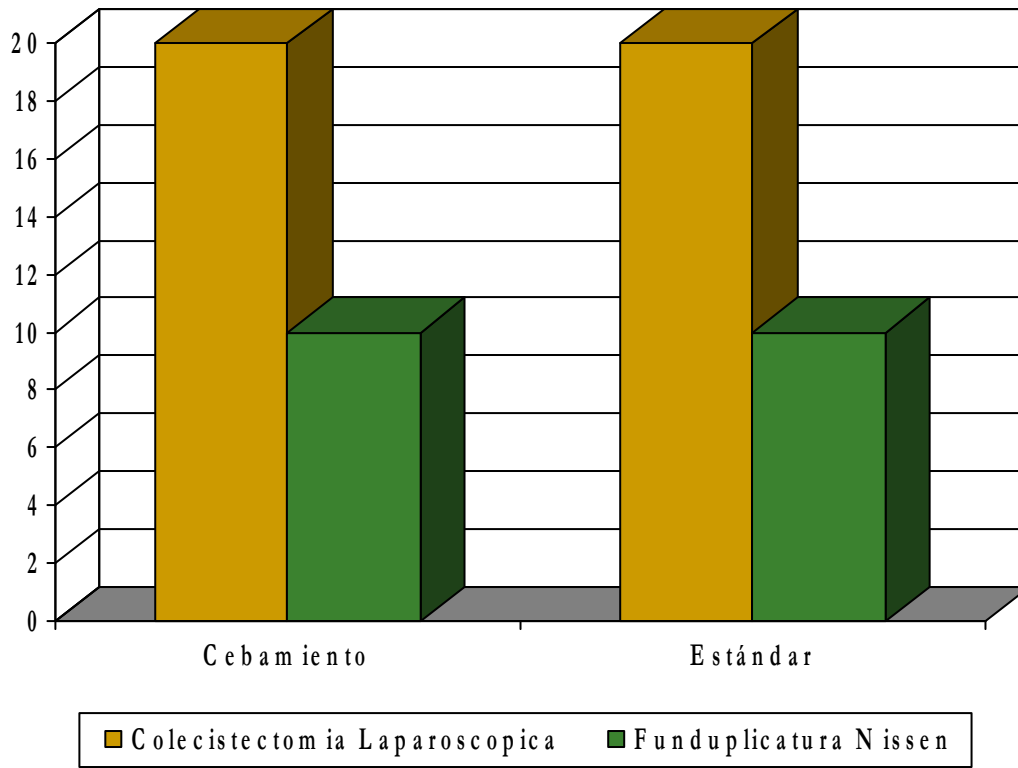


Figura 4.5. Cirugía Ambos Grupos. X: dosis cebamiento y estándar. Y: número de pacientes

No. 60

Fuente: Hoja de recolección datos

Cuadro 4.4. Duración Muscular Efectiva (minutos)

Grupo Cebamiento	Grupo Estándar
35.45 (+-3.25) * minutos	32.15 (+-3.46) * minutos

* $p < 0,05$. Promedios +- desviación estándar.

Fuente: Hoja de recolección datos

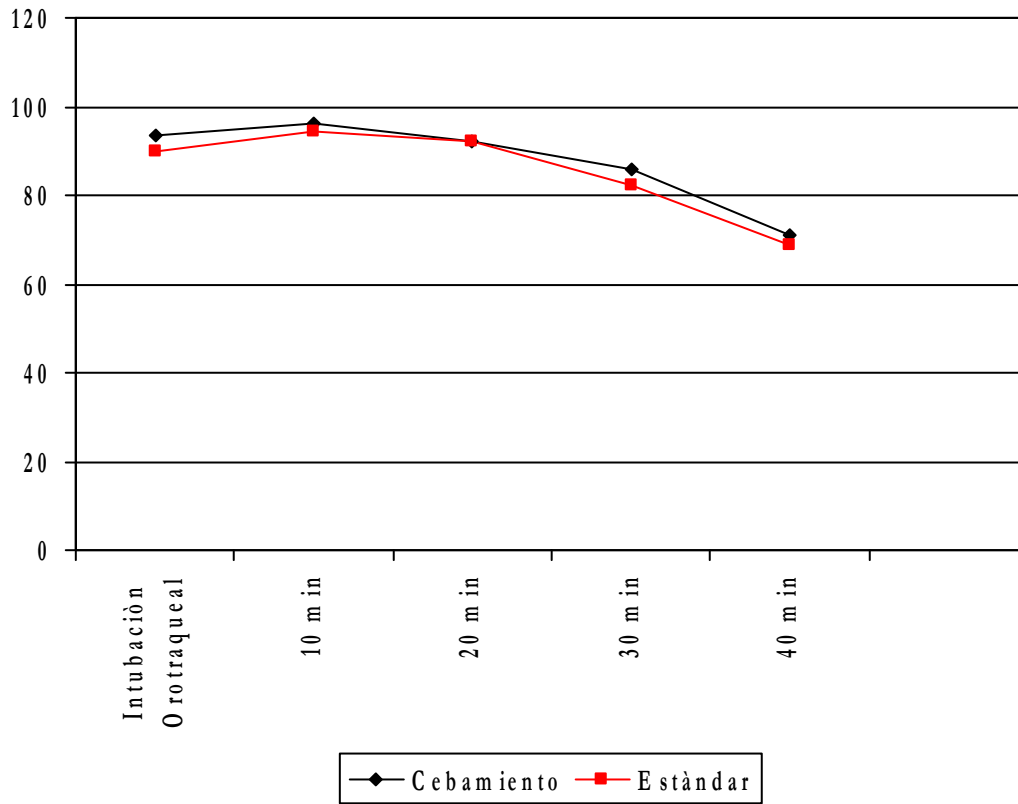


Figura 4.6. Duración Muscular Efectiva (minutos). X: minutos. Y: porcentaje relajación muscular. * $p < 0,05$. Promedios \pm desviación estándar.

Fuente: Hoja de recolección datos

Cuadro 4.5. Porcentaje Relajación Muscular Ambos Grupos

Dosis	Cebamiento	Estándar
Intubación Orotraqueal	93.3 (+-2.27) *	90.0 (+-2.33) *
10 minutos	96.15 (+-1.69)	94.3 (+-2.10)
20 minutos	92.3 (+-2.86)	92.05 (+-1.39)
30 minutos	86.05 (+-5.74)	82.05 (+-7.61)
40 minutos	71.2 (+-1.79)	68.6 (+-5.01)

* $p < 0,05$. Promedios +- desviación estándar

No. 60

Fuente: Hoja de recolección datos

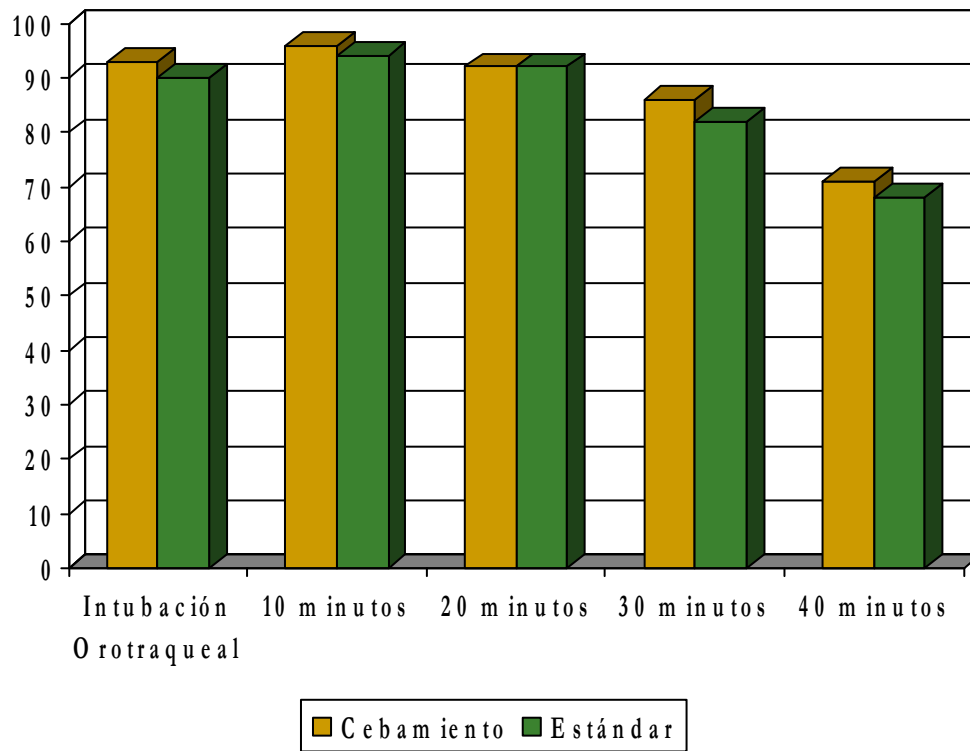


Figura 4.7. Porcentaje Relajación Muscular Ambos Grupos. X: minutos. Y: porcentaje relajación muscular. Promedios +- desviación estándar.

No. 60

Fuente: Hoja de recolección datos

V. DISCUSIÓN

No hay duda de que el objetivo del cebado propiamente dicho es acortar el tiempo necesario para que un relajante muscular no despolarizante desarrolle su acción, pero no necesariamente se trata de un fenómeno aislado, ya que algunos han observado modificaciones que tienen lugar en otros parámetros farmacodinámicos como el grado de bloqueo y la duración clínica. Steinberg (2000). Esto pudiera ser más evidente si, como en nuestro caso se utiliza un fármaco de acción intermedia para inducir el cebado. Fue con este fin que se analizaron dos propiedades fármaco dinámicas. Dos fragmentos, cuya significación va ligada, entre otros factores, al tamaño de la dosis empleada.

Mehta (1985) demuestran que cuando se utiliza metitubocurarina para cebar pancuronio se reduce el tiempo necesario para producir un bloqueo del 95%, pero no sucede otro tanto al emplear la d'tubocurarina, una droga muy emparentada con aquella. Miguel (1994) comparan dos grupos de pacientes que reciben ambos 60 µg/Kg de vecuronio, pero uno de ellos es cebado además con 50 µg.Kg de d'tubocurarina. El grado de relajación que se produce en estos últimos tiene lugar, lógicamente, en un tiempo más breve que sus controles, pero estas dosis no son equipotenciales. Abdulatif (1996) utilizando 100 µg/Kg de rocuronio como cebado, disminuye significativamente la etapa inicial del atracurio, pero estos autores no investigaron las secuencias contrarias.

En cambio, Pollard (1989) estudia el cebado con alcuronio en sujetos que reciben d'tubocurarina y viceversa, comprobando que en ambos casos el periodo de comienzo es mucho mas corto que al usar una dosis correspondiente de cada uno de ellos por separado. Naguib (2003) fue el primero en estudiar el efecto del cebado recíproco entre el mivacurio y rocuronio, demostrando sus resultados, que en ambos casos se acorta el tiempo de comienzo en comparación con el bolo, pero la reducción que produce el mivacurio dobla a la del caso contrario. Redai

(1995) reportan un caso similar en el cual un cebado con vecuronio, no sólo reduce el periodo del inicio del rocuronio en comparación con su control, sino que este tiempo es la mitad del necesario cuando la secuencia es inversa.

Los datos publicados por Steinberg (1999, 2000 y 2003) y Aziz (1997) sobre el cebado de rocuronio, han empleado un intervalo de tres minutos entre las dos administraciones y que otros también han utilizado con éxito Pollard (1989), aunque tiempos menores, entre uno y dos minutos, así como también entre dos y cinco minutos, han llegado a ser suficientes Abdulatif (1996). En ellos se demuestra que con ocasión del cebado de rocuronio, el máximo porcentaje de relajación muscular corresponde 94.1 ± 5.4 , dato no compatible con nuestro estudio cuyo porcentaje de relajación muscular máximo es 96.1 ± 1.69 . De igual manera, en la dosis estándar de rocuronio el porcentaje mayor es 92.6 ± 3.2 , difiere con los resultados obtenidos en nuestro estudio que corresponde 94.3 ± 2.10 .

Respecto a la duración muscular efectiva en minutos, Steinberg (2000 y 2003) obtiene una duración de 29.8 ± 13.5 en pacientes cebados con rocuronio, a diferencia del presente estudio cuya duración es 35.45 ± 3.25 . La dosis estándar establece una duración muscular efectiva en minutos de 27.4 ± 9.2 Steinberg (2000 y 2003), no corresponde a la duración 32.15 ± 3.4 minutos de nuestro estudio. Si bien es cierta la aceptación de un 10% de la dosis total administrada como una proporción para el cebado Lightmall (1999), fracciones menores (8%) y mayores (12,5%) igualmente han ido seguidas de un acortamiento del inicio de acción Dahaba y Perelman (2006).

Se debe recordar que en términos farmacocinéticas, la recuperación de los relajantes musculares es paralela a la disminución de sus concentraciones plasmáticas. Después de una sola dosis endovenosa de rocuronio, su concentración plasmática disminuye rápidamente a causa de la redistribución

desde los compartimientos centrales a los compartimiento periférico. En consecuencia la disminución de las concentraciones plasmáticas solo puede producirse como resultado del metabolismo o excreción del fármaco.

Se han descrito algunos efectos colaterales como consecuencia de una dosis de cebado de rocuronio en la magnitud de la utilizada en la presente experiencia. Esta acción indeseable, tanto subjetiva como en el área respiratoria, es más pronunciada en pacientes mayores. Pero las importantes variaciones en los resultados, impiden una correlación estadística con el mayor desvanecimiento del tren de cuatro en este último grupo de sujetos Kopman y Klewicka (2005). En vista de que en nuestra metodología el cebado fue administrado una vez completada la inducción, estos efectos colaterales no fueron detectados.

En conclusión: Utilizando dosis de cebamiento de rocuronio, el mayor porcentaje de relajación muscular ocurre durante la intubación orotraqueal y perdura durante los primeros 10 minutos, el porcentaje de relajación muscular efectiva permanece después de treinta minutos a diferencia dosis estándar (menos 30 minutos).

El mayor porcentaje de relajación muscular a dosis estándar de rocuronio se presenta a los 10 minutos de administración del fármaco. Mediante este estudio nosotros concluimos que el tiempo de duración muscular efectiva en minutos es mayor a dosis de cebamiento de rocuronio respecto a dosis estándar.

LITERATURA CITADA

- Abdulatif M., El Ghamdi A. 1996. Rocuronium priming of atracurium-induced neuromuscular blockade: the use of short priming intervals. *J Clin Anesth* 8: 376–81.
- Ali H. H. 1989. Monitoring neuromuscular function. *Seminars in Anaesthesia VIII*: 158.
- Aziz L. F., Jahangir S. M. 1997. The Effect of Priming with Vecuronium and Rocuronium on Young and Elderly Patients. *Anesthesia Analgesia* 85 (31): 663-66.
- Benumof J. L. 2003. Adelantos en el uso de Miorrelajantes. *Clínicas de Anestesiología de Norteamérica* 2: 369-89.
- Berry F. A. 1996. Intramuscular rocuronium in infants and children is there a need? *Anesthesiology* 85: 229-30.
- Bevan J., Collins L., Fowler C. 1999. Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. *Anesth Analg* 89: 333-39.
- Brandom B. W., Fin G.F. 2002. Neuromuscular blocking drugs in pediatric anesthesia. *Anesthesiology clinics of North America* 20(1): 45-58.
- Brull S., Connelly N., Silverman D. 1990. Correlation of train-of-four and double burst stimulation ratios at varying amperages. *Anesth Analg* 71: 489.
- Cordero E. 1997. Avance en el campo de los relajantes musculares. *Revista Anestesiología México* 9: 164-68.
- Dahaba A., Perelman S. I. 2006. Geographic Regional Differences in Rocuronium Bromide Dose–Response Relation and Time Course of Action: An Overlooked

- Factor in Determining Recommended Dosage. *Anesthesiology* 105 (5): 950-53.
- Eger E. I., White P. F., Bogetz M. S. 2000. Clinical and economic factors important to anaesthetic choice for day-case surgery. *Pharmacoeconomics* 17(3): 245-62.
- Eikermann M., Hunkemoller I., Peine L. 2002. Optimal rocuronium dose for intubation during inhalation induction with sevoflurane in children. *British of Anaesthesia* 89(2): 277-81.
- Farene J. Y., Lefran C. 2001. Pharmacokinetic Pharmacodynamic of rocuronium in intensive care patients. *Pharmacology Toxicology* 89(suppl 1): 83.
- Holzki J. 1997. Laryngeal damage from tracheal intubation. *Pediat Anaesth* 7: 435-37.
- Jiménez B. J. 1994. Monitorización del Bloqueo Neuromuscular. *Rev Anest Mex* 6(5): 300-6.
- Kim D. W., Joshi G. P. 1996. Interactions Between Mivacurium, Rocuronium, and Vecuronium During General Anesthesia. *Anesthesia Analgesia* 83 (4): 818-22.
- Kopman A. F., Klewicka M. M. 2005. The Relationship between Acceleromyographic Train-of-four Fade and Single Twitch Depression. *Anesthesia Analgesia* - 100 (1): 149-54.
- Kopman A., Klewicka M., Neuman G. 2001. Reexamined: the recommended endotracheal intubating dose for nondepolarizing neuromuscular blockers of rapid onset. *Anesth Analg* 93: 954-59.
- Loan P. B., Paxton L. D., Mirakhur R. K. 1995. The TOF-Guard neuromuscular monitor: a comparison with the Myograph 2000. *Anaesthesia* 50: 699-72.

- López J. C., García V. M., Serrano M. J. 1997. Bloqueantes neuromusculares. Recomendaciones para su uso en unidades de transporte asistido (UVI-MÒVIL). *Emergencias* 9(2): 103-7.
- Lighthall G. P., Jameson M. 1999. A comparasion of the onset and clinical duration of high doses cisatracurium and rocuronium. *Anesthesia Analgesia* 88 (2S): 357.
- Magorian T., Flannery K. B., Miller R. D. 1993. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anaesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 79: 913-18.
- Meakin G. H. 2001. Muscle relaxants in pediatric day case surgery. *Eur J Anaesthesiol* 18 (suppl 23): 47-52.
- Mehta W., Choi W. 1985. Facilitation of rapid endotracheal intubation with divided doses nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 62; 392-95.
- Mencke T., Echtermach M., Kleinschmidt S. 2003. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation. *Anesthesiology* 98: 1049-56.
- Miguel R. V., Barlow I. K. 1994. The effect of d'tubocurarine priming on an ED-95 dose of vecuronium bromide. *J Clin Anesth* 6: 106-9.
- Murphy G. S., Vender J. S. 2001. Neuromucular-blocking drugs. Use and misure in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 17: 925-42.
- Murphy G. S., Szokol J. W., Marymont J. H. 2003. Recovery of neuromuscular function after cardiac surgery: pancuronium - rocuronium. *Anesth Analg* 96: 1301-7.

- Naguib M., Samarkandi A. H. 1988. Comparative Clinical Pharmacology of Rocuronium, Cisatracurium, and Their Combination. *Anesthesiology* 89 (5): 1116-24.
- Naguib M., Kosmach S. C., Koorn R. 2003. The journal of the american society of Anesthesiologists, inc. *Anesthesiology* 99: A 1132.
- Nepveu M., Donati F. 2005. Train-of-Four Stimulation for Adductor Pollicis Neuromuscular Monitoring Can Be Applied at the Wrist or Over the Hand. *Anesthesia Analgesia* 100 (1): 149-55.
- Pino R. M. 2006. Residual Neuromuscular Blockade: A Persistent Clinical Problem. *International Anesthesiology Clinics* 44 (2): 77-90.
- Pollard B. J. 1989. Priming with alcuronium and tubocurarine accelerates the onset of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 63: 7-11.
- Quiroga O. J, Martínez M. M. 2002. Relación dosis-respuesta del bromuro de rocuronio en pacientes pediátricos. *Rev Mex Anest* 25(4): 25-9.
- Redai K., Haxby E. 1995. Priming, rocuronium and mivacurium. *Anaesthesia Pharmacol Rev* 3: 209-11.
- Roige S. J. 2002. Bloqueo neuromuscular en intervenciones de larga duración. Infusiones prolongadas. *Act Anest Reanim* 12(2): 66-69.
- Santarrosa P. A. 1988. Rocuronio para intubación endotraqueal en cirugías electivas. *Anest Mex* 10(6): 196-9.
- Sparr H. J., Leo C., Ladner E. 1997. Influence of anaesthesia and muscle relaxation on intubating conditions and sympathoadrenal response to tracheal intubation. *Acta Anaesthesiol Scand* 41: 1300-7.

Schlainch N., Mertzlufft F., Soltesz J. 2000. Remifentanil and propofol without muscle relaxants or with different doses of rocuronium for tracheal intubation in outpatient anesthesia. *Acta anaesthesiol Scand* 44: 720-26.

Sieber T. J., Zbinden A. L. 1988. Tracheal Intubation with Rocuronium Using the "Timing Principle". *Anaesthesia Analgesia* 86 (5): 1137-40.

Steinberg D. 2000. Cebado: Concepto y efectividad. *Revista Venezolana Anestesiología* 5: 68-74.

Steinberg D. 2003. Priming rapacuronium: A comparación with rocuronium and mivacurium. *Acta Científica Venezolana* 54: 115-20.

Van Vlymen J., Coloma M., Kendall W. 2000. Use of the intubating laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 93: 340-45.

Villarejo D. M., Alvarado H. H., Naranjo M. S. 1999. Anestesia en cirugía ambulatoria. *Anestesiología Mexicana* 11: 226-39.

Viby-Mogensen J., Engbaek J., Eriksson L. I. 1996. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 40: 59-74.

Viby-Mogensen J. 2001. Neuromuscular monitoring. *Anesthesiology* 14(6): 655-59.

APÉNDICE

APÉNDICE 1

DECLARACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

El que suscribe, por la presente certifico que el Med. Gral. Noé Ramírez Reséndiz me ha solicitado participar en un estudio clínico, “ **Monitorización del Bloqueo Neuromuscular con rocuronio a dosis de cebamiento contra dosis estándar en pacientes sometidos a anestesia general balanceada del Hospital General de Querétaro** “.

He leído la información del paciente, en particular las secciones que describen el propósito del estudio, los beneficios esperados, la naturaleza de los medicamentos que se utilizarán, y los efectos adversos que pueden ocurrir. Si soy una mujer en edad fértil, el médico del estudio o el personal del estudio han revisado conmigo la información sobre prevención del embarazo para mujeres que participan en estudios clínicos. Entiendo que no debo embarazarme mientras este participando en este estudio.

Acepto libremente participar en el estudio y se que puedo dejar el estudio en cualquier momento por razones que no necesito especificar y sin que ello implique sanción alguna.

Los datos concernientes a mi participación seguirán siendo estrictamente confidenciales en el centro de investigación. Sin embargo, estoy de acuerdo en que los revisen las siguientes personas:

- * Med. Gral. Noé Ramírez Reséndiz (Investigador Principal).
- * Cualquier persona involucrada en el proyecto de investigación y designada por el investigador principal.
- * Cualquier representante de las autoridades de la salud gubernamentales.

Sin embargo, mi consentimiento no libera a los organizadores del proyecto de investigación de su responsabilidad en el estudio.

Nombre y apellido del paciente: _____

Firma del paciente: _____

Fecha y Hora de la firma del paciente: _____

Nombre del Médico*:

Firma del Médico: _____

Fecha y Hora de la firma del Médico: _____

* Quien proporcionó la información y obtuvo el consentimiento informado por escrito.

Nombre del Testigo (si procede): _____

Firma de esta persona: _____

Fecha y Hora de la firma del testigo: _____

Nombre del Testigo (si procede): _____

Firma de esta persona: _____

Fecha y Hora de la firma del testigo: _____

c.c.p. Expediente Clínico

APÉNDICE 2

Clasificación del estado físico preoperatorio de los pacientes de acuerdo con la American Society of Anesthesiologists (ASA)

Clase	Definición
1	Paciente normal sano.
2	Sujeto con enfermedad sistémica leve y sin limitaciones funcionales.
3	Individuo con enfermedad sistémica de grado moderado a grave que origina cierta limitación funcional con cierta limitación funcional.
4	Un paciente con enfermedad sistémica que es amenaza constante para la vida e incapacitante a nivel funcional.
5	Enfermo moribundo que no se espera que sobreviva 24 hrs. con o sin cirugía.
6	Un paciente con muerte cerebral, cuyos órganos se toman para trasplante.

APÉNDICE 3

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS ANESTESIOLOGIA

Fecha: _____

Cirugía Proyectada: _____

Nombre del Paciente: _____

Edad: _____ años

Sexo: M ò F

Peso: _____ Kgs

ASA: _____

Dosis Estándar Rocuronio: _____ mg

Dosis Cebamiento Rocuronio: _____ mg

GRUPO A (dosis estándar)

	Intubación Endotraqueal	10 Minutos	20 Minutos	30 Minutos	40 Minutos
% Relajación Muscular					

Tiempo Duración Relajación Muscular a Dosis Estándar: _____ minutos

GRUPO B (dosis cebamiento)

	Intubación Endotraqueal	10 Minutos	20 Minutos	30 Minutos	40 Minutos
% Relajación Muscular					

Tiempo Duración Relajación Muscular a Dosis Cebamiento: _____
minutos

Reacción Anafiláctica a Cualquier Anestésico (SI-NO) _____

Paciente Sangrado Máximo Permisible: _____

Plan de Inducción o Intubación Especial: _____

APÉNDICE 4

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

TÍTULO. Monitorización del Bloqueo Neuromuscular con rocuronio a dosis de cebamiento contra dosis estándar en pacientes sometidos anestesia general balanceada del Hospital General de Querétaro.

SERVICIO. Anestesiología del Hospital General de Querétaro.

LUGAR. Área de quirófanos del Hospital General de Querétaro.

APÉNDICE 5

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

- | | |
|---------------------|---|
| * Investigador | Med. Gral. Noé Ramírez Reséndiz
Médico Residente del Tercer Año de
Anestesiología H.G.Q. |
| * Director de Tesis | Med. Esp. Miguel Dongu Ramírez.
Anestesiólogo H.G.Q. |
| * Colaboradores | M. en C. Teresita Ortiz Ortiz. Jefatura de
Enseñanza Hospital General de
Querétaro.

Med. Esp. Ana Isabel Macías Frausto.
Anestesiólogo H.G.Q. |

APÉNDICE 6

FIRMAS DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL E INVESTIGADORES ASOCIADOS

Med. Gral. Noé Ramírez Reséndiz

Med. Esp. Miguel Dongu Ramírez

Med. Esp. Ana Isabel Macías Frausto