

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA



DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

Título:

“Comparación de tiempo de latencia y duración del bloqueo neuromuscular de cuatro diferentes marcas de rocuronio en colecistectomía laparoscópica”

Tesis para obtención del diploma de especialidad en:

ANESTESIOLOGÍA

Presenta:

Dra. Ana Lilia Fernandez Ruiz

Mexicali B.C. Febrero 2016

INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PÚBLICA DEL ESTADO DE BAJA CALIFORNIA



DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL GENERAL DE MEXICALI

Título:

“Comparación de tiempo de latencia y duración del bloqueo neuromuscular de cuatro diferentes marcas de rocuronio en colecistectomía laparoscópica”

Tesis para obtención de diploma de especialidad en:

ANESTESIOLOGÍA

Presenta:

Dra. Ana Lilia Fernandez Ruiz

Asesores:

Dr. Hugo Martínez Espinoza

Dr. Betzabé Terán Rivera

HOJA DE FIRMAS

Dr. Caleb Cienfuegos Rascón
Director del Hospital General de Mexicali.

Lic. Enf. María Luisa González García.
Jefa de Enseñanza Hospital General de Mexicali.

Dr. Hugo Martínez Espinoza
Jefe del Servicio de Anestesiología del Hospital General de Mexicali.
Asesor de tesis

Dra. Betzabé Terán Rivera
Profesor Titular de Curso y Médico Adscrito del Servicio de Anestesiología del
Hospital General de Mexicali.
Asesor de tesis.

Dra. Ana Lilia Fernandez Ruiz
Residente de Anestesiología.

Mexicali B.C.

Febrero 2016.

Contenido	
INTRODUCCIÓN	6
MARCO TEÓRICO	9
Clasificación de los Bloqueadores Neuromusculares	9
1) De acuerdo con su acción en los receptores	9
2) De acuerdo a su estructura química	9
3) De acuerdo a la duración de su efecto clínico	10
Mecanismo de Acción de bloqueadores neuromusculares	10
Receptor Colinérgico	10
Canales iónicos	12
Mecanismo de Acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes:	12
Definición de los parámetros de un bloqueo neuromuscular	12
Rocuronio	13
Parámetros Farmacocinéticos	13
Efectos secundarios:	13
Interacciones farmacológicas:	14
Anestésicos halogenados:	14
Antibióticos:	14
Monitorización de la Transmisión neuromuscular (TNM)	14
Modalidades y sitios de estimulación neuromuscular	15
TOF (Train of Four)	15
Agentes de Reversión del bloqueo Neuromuscular:	17
Neostigmina:	17
Sugammadex:	17
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
JUSTIFICACIÓN	20
OBJETIVOS	21
Objetivo General:	21
Objetivos Específicos:	21
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	22
METODOLOGÍA	23

Diseño del estudio	23
Lugar de realización del estudio	23
Objeto del estudio	23
Universo, muestra y tamaño de la muestra	23
VARIABLES	23
VARIABLES DE DISEÑO:	23
Variable independiente:	23
Covariables:	23
Instrumentos de Recolección de datos	24
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de pacientes	24
Análisis Estadístico:	24
PROCEDIMIENTO	25
ASPECTOS ÉTICOS	26
RESULTADOS	31
CONCLUSIÓN	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXOS	35

RESUMEN

Título: Comparación de tiempo de latencia y duración del bloqueo neuromuscular de 4 diferentes marcas de rocuronio en colecistectomía laparoscópica.

Introducción: En esta investigación realizamos la comparación de tiempo de latencia y duración del bloqueo neuromuscular de cuatro diferentes marcas de rocuronio en colecistectomía laparoscópica, con la finalidad de conocer cuál de las marcas tiene el perfil farmacológico más adecuado a las necesidades de los pacientes sometidos a este procedimiento.

Objetivos: Determinar si existe diferencia significativa en tiempo de latencia y duración de bloqueo neuromuscular entre cuatro diferentes marcas de rocuronio, y caracterizar el tiempo de latencia y duración del bloqueo neuromuscular.

Material y métodos: Ensayo clínico controlado con asignación aleatoria, analítico, prospectivo, experimental, doble ciego. Se incluyeron 106 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el periodo comprendido de Octubre 2013-febrero 2016, se selecciona paciente al azar, con tabla de números aleatorizados, ingresa paciente a sala y se monitoriza con electrocardiograma 5 derivaciones, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, y TOF Watch ® en musculo aductor del pulgar, se realiza inducción anestésica con Fentanil 3mcg/ kg, propofol 1.5 mg/kg, rocuronio 600 mcg/kg, calculado a peso ideal (talla -100), se administra rocuronio a dosis calculada en una jeringa de 5 ml, etiquetada con el número de paciente sin la marca, por medio de la trasmisión neuromuscular del musculo aductor del pulgar, se mide el tiempo para alcanzar un TOF 0 (Tiempo de latencia) y se intuba al paciente, se registra por medio de TNM continua bloqueo neuromuscular ,se registra el tiempo en minutos que tarda en alcanzar TOF 90 (tiempo de duración), se extuba paciente al terminar procedimiento quirúrgico. Se utilizó una p igual o menor a 0.001 para considerar una diferencia estadísticamente significativa.

Resultados: Con un total de 106 pacientes, la media de edad de la población estudiada fue de 37.4±12 años, se incluyeron 87 mujeres (82%) y 19 hombres (18%), se utilizó la prueba de análisis de varianza (ANOVA) para comparar la media de los cuatro grupos. El Tiempo de latencia de instauración (TOF 0). Ninguno de los 4 fármacos mostro tener una latencia de instauración significativamente menor a los demás, valor de P (0.85), el tiempo de latencia media de instauración fue de 5.0 min. Esmeron, 4.44 min. Lufcuren, 4.30 min. Desproxyl y 4.91 min. Primeron. Tiempo de duración del efecto clínico (TOF 90), las cuatro marcas de fármacos mostraron tener una duración del efecto clínico similar, ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas valor de P (0.84), la media de duración del efecto clínico fue de 75.82 min, Esmeron 76.01min. Lufcuren, 70.78 min. Desproxyl y 75.80min Primeron.

Conclusión: Mediante las comparación de las medias del tiempo de latencia y duración del bloqueo neuromuscular entre las cuatro diferentes marcas de rocuronio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, se comprobó que ninguno de los 4 fármacos mostro tener una latencia de instauración significativamente menor a los demás y mostraron tener una duración del efecto clínico similar, ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas.

INTRODUCCIÓN

La anestesiología ha ido evolucionando a través del tiempo, en donde los avances de los laboratorios farmacéuticos han trabajado arduamente en la búsqueda de fármacos mejorados para lograr un perfil farmacológico beneficioso tanto para el paciente como el médico que lo aplica.

En esta investigación realizamos la comparación de tiempo de latencia y duración del bloqueo neuromuscular de cuatro diferentes marcas de rocuronio en colecistectomía laparoscópica, con la finalidad de conocer cuál de las marcas tiene el perfil farmacológico más adecuado a las necesidades de los pacientes sometidos a este procedimiento.

El bloqueo neuromuscular perioperatorio debe ajustarse a los principios de miorelajación de la anestesia y cirugía, no solo hay que tener en cuenta la farmacocinética y farmacodinamia de los bloqueadores neuromusculares, sino también las características del paciente. La evaluación clínica del bloqueo neuromuscular no es posible en el paciente bajo anestesia, cualquier efecto residual de los bloqueadores neuromusculares debe descartarse de forma objetiva antes del despertar con el fin de evitar los efectos adversos respiratorios.

Junto con los hipnóticos y los opioides los bloqueadores neuromusculares forman parte de las tres principales clases farmacológicas en anestesia general. Siendo la anestesia general la técnica de elección para los pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, por ello la importancia de determinar según la investigación, cual es la marca que cumple con el perfil farmacológico de rocuronio en cuanto a latencia y duración del bloqueo neuromuscular.

ANTECEDENTES

Los primeros escritos conocidos sobre la utilización de los bloqueadores neuromusculares están relacionados con el descubrimiento de América, ya que en el siglo XV los indígenas de la cuenca del río Amazonas usaban la tubocurarina para envenenar las flechas que usaban en las cacerías.

Edward Brancroft fue médico del territorio que acabaría constituyendo la Guayana Británica. Este proporcionó a su hijo, Edward Nathaniel, unas muestras de curare que había traído consigo al volver de las Indias.

Edward Nathaniel, también médico se asoció con Sir Benjamín Collins Brodie fisiólogo y cirujano Inglés, que realizó una serie de experimentos con esta sustancia, hasta descubrir por primera vez (1812) el efecto paralizante del curare sobre los músculos respiratorios.

Brodie demostró que era posible mantener con vida a los animales curarizados si se administraba ventilación artificial. Por otro lado demostró la falta de acción de este fármaco sobre el corazón ya que con posterioridad a su administración, este continuaba latiendo.

Claude Bernard biólogo, fisiólogo, y médico francés mostró en unos experimentos llevados a cabo en 1857 y confirmados varios años después, que el curare actuaba sobre la unión neuromuscular bloqueando el impulso de los nervios motores, y de esta forma estableció las bases científicas de los bloqueadores neuromusculares.

En 1942 Griffith y Johnson, dos anesthesiólogos canadienses sugirieron que la d-tubocurarina era un fármaco que proporcionaba una buena relajación del músculo esquelético y que se mostraba seguro para ser utilizado en cirugía.

En 1947, Daniel Bovet obtuvo la Gallamina, primer derivado sintético de esta familia de fármacos. Dos años más tarde se sintetizó la succinilcolina que se introdujo en la clínica humana en 1951 por Brucke en Viena y Thesleff en Estocolmo.

Con posterioridad ha ido apareciendo nuevos fármacos bloqueadores neuromusculares, de forma que en la actualidad es posible escoger el mejor bloqueador neuromuscular para el paciente según la patología que presente y/o las necesidades anestésico-quirúrgicas en función del procedimiento a que vaya a ser sometido.

MARCO TEÓRICO

Los bloqueadores neuromusculares bloquean la transmisión neuromuscular fijándose a los receptores colinérgicos post sinápticos de la placa motora, desde la aparición de la d-tubocurarina se han obtenido numerosas moléculas de síntesis.

Clasificación de los Bloqueadores Neuromusculares

1) De acuerdo con su acción en los receptores

Existen dos tipos de relajantes musculares:

- a) Agonistas o despolarizantes (agonistas colinérgicos nicotínicos): succinilcolina.
- b) Antagonistas o no despolarizantes (antagonistas colinérgicos nicotínicos): pancuronio, vecuronio, rocuronio, atracurio, cisatracurio.

El único relajante despolarizante en uso es la succinilcolina a pesar de sus efectos secundarios, ya que todavía no se ha podido conseguir igualar su perfil farmacológico.

Los relajantes musculares no despolarizantes (RMND) son amonios cuaternarios que se clasifican en dos grandes grupos: los esteroideos y las bencilisoquinolinas.

2) De acuerdo a su estructura química

Bencilisoquinolinas: son derivados de la d-tubocurarina. Pueden causar liberación de histamina a dosis terapéuticas. No tienen efectos vagolíticos (D-Tubocurarina, Alcuronio, Cisatracurio, Atracurio, Mivacurio, Doxacurio)

Esteroides: derivados del pancuronio. No liberan histamina. El pancuronio tiene efecto vagolítico. (Pancuronio, Vecuronio, Rocuronio, Pipecuronio, Rapacuronio)

3) De acuerdo a la duración de su efecto clínico

Acción corta (8 a 20 min); mivacurio

Acción intermedia (20-50 min); atracurio, cisatracurio, vecuronio y rocuronio.

Acción prolongada (más de 50 min); pancuronio.

Bloqueadores Neuromusculares

Cabe mencionar que el empleo de los bloqueadores neuromusculares se limita a la anestesia y la reanimación por lo que es indispensable disponer de todo lo necesario para la intubación y la asistencia ventilatoria antes de proceder a su administración.

Los bloqueadores neuromusculares no son anestésicos, tienen la capacidad de producir parálisis muscular, pero no inconciencia ni analgesia, por lo que su uso se debe realizar previa administración de hipnóticos y analgésicos, para atenuar la ansiedad y la respuesta dolorosa a la laringoscopia.

El uso de bloqueadores neuromusculares no solo se limita su uso en anestesia quirúrgica, también en el manejo de la ventilación mecánica en el paciente crítico.

Mecanismo de Acción de bloqueadores neuromusculares

Los bloqueadores neuromusculares actúan fijándose a los receptores colinérgicos nicotínicos de la unión neuromuscular.

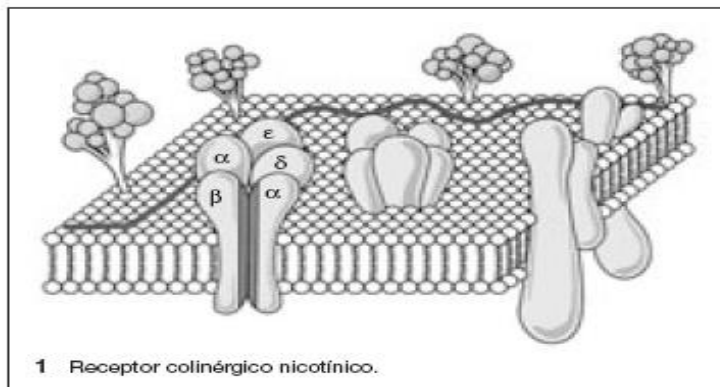
Receptor Colinérgico

El receptor colinérgico nicotínico post sináptico está constituido por cinco subunidades proteicas organizadas en forma de roseta y cuyo centro se vuelve permeable por efecto del agonista apropiado. Comprende de dos subunidades α idénticas, separadas por una subunidad β ; las otras dos subunidades reciben los nombres de δ y ϵ . Los receptores fetales y extra sinápticos poseen una unidad γ en lugar de la ϵ .

Cuando el receptor está en reposo, las porciones de las 5 subunidades están en contacto entre sí, de tal manera que el receptor o canal está cerrado.

Cuando el receptor está abierto permite el paso de iones positivos como el Na^+ y el K^+ , en la placa motora los receptores colinérgicos alcanzan una densidad cercana a $10\,000/\mu\text{m}^2$.

La molécula de acetilcolina tiene una gran afinidad por las subunidades α del receptor nicotínico, el receptor solo se activa si se unen dos moléculas de acetilcolina simultáneamente a las subunidades α .



Esta unión modifica la configuración de las proteínas del receptor, induciendo la apertura y permitiendo el paso de los iones; la concentración de iones Na^+ es muy superior en el exterior, y son atraídos hacia el interior, debido al potencial negativo intracelular, el potencial eléctrico negativo frena la salida de K^+ , la entrada de iones positivos, provoca una despolarización cuya amplitud depende del número de receptores activados y a las moléculas de acetilcolina liberadas durante la estimulación nerviosa, las moléculas de acetilcolina son hidrolizadas por la acetilcolinesterasa o difunden hacia el exterior de la hendidura sináptica.

Canales iónicos

Estos se activan con el potencial de acción, y se van propagando progresivamente por la activación de otros canales para el sodio a lo largo de toda la fibra muscular, el proceso concluye con una inactivación de los canales de Na⁺, apertura de los canales de K⁺ y la repolarización de la membrana, se abren los canales de calcio entrando a la fibra muscular, esto provoca una llegada muy brusca de Ca⁺⁺ al interior de la célula, que inhibe la acción de la troponina, una proteína intracelular cuya función es impedir la interacción entre los filamentos de actina y miosina, estas proteínas forman puentes entre si produciendo un acortamiento de los filamentos que se aglomeran y provocan la contracción muscular.

Mecanismo de Acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes:

Tienen un mecanismo de acción competitivo, se unen a las subunidades α en los mismos lugares de acción de la acetilcolina. Este tipo de interacción recibe el nombre de competitiva debido a que es posible revertir el efecto de los bloqueadores neuromusculares con un exceso de acetilcolina.

Definición de los parámetros de un bloqueo neuromuscular

Dosis activa 50% (DA50): Dosis responsable de una depresión de la fuerza muscular del 50%.

Dosis activa 95% (DA95): Dosis responsable de una depresión muscular del 95%.

Latencia: Intervalo de tiempo que transcurre entre el final de la inyección de un bloqueador neuromuscular y la aparición de bloqueo máximo.

Duración total del efecto: Intervalo de tiempo que transcurre entre el final de la inyección y la recuperación espontánea del 90% de la fuerza muscular inicial.

Rocuronio

El rocuronio es un bloqueador neuromuscular no despolarizante esteroideo derivado del vecuronio, es captado por el hígado y eliminado por la bilis sin metabolizar. Tiene dos metabolitos 17-hidroxirocuronio y 16-N desalilrocuronio tienen actividad farmacológica muy débil, solo se detectan en el plasma en concentraciones muy bajas.

Parámetros Farmacocinéticos

Tiene parámetros farmacocinéticos volumen de distribución 270 ml/kg, aclaramiento plasmático 4ml/kg/min, y vida media de eliminación de 131min. Con dosis de 600 mcg/kg se obtiene bloqueo casi completo de los músculos respiratorios con un tiempo de latencia de 60 a 90 segundos. Al aumentar la dosis a 1.2 mg/kg se disminuye el tiempo de latencia de instauración del bloqueo neuromuscular, por lo que se puede utilizar como bloqueador neuromuscular de elección en intubación de pacientes con estómago lleno. No se observan diferencias en la potencia del rocuronio entre personas mayores y jóvenes, sin embargo la duración del bloqueo neuromuscular si es mayor en los adultos mayores comparados con los jóvenes, en relación con la disminución del gasto cardiaco.

Efectos secundarios:

No induce liberación de histamina pero si puede causar anafilaxia en pacientes susceptibles. Su reactividad cutánea es similar a la observada con otros bloqueadores neuromusculares esteroideos, no induce variaciones hemodinámicas a dosis habituales. Tampoco se observaron fluctuaciones de la presión arterial media, la frecuencia cardiaca, la presión de la arteria pulmonar o el índice cardiaco a dosis de 900 mcg/kg.

Interacciones farmacológicas:

Anestésicos halogenados:

Los anestésicos halogenados potencian los efectos de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, entre los halogenados el Enflurano es el que tiene los efectos más marcados, produciendo una disminución de la DA50 de 30-40%, existen nuevos anestésicos halogenados que tienen menores efectos como el Desflurano, Sevoflurano e Isoflurano. Y está directamente relacionada con el aumento del CAM que se produce la potencialización, no se conoce exactamente el mecanismo.

Antibióticos:

Los aminoglucosidos reducen la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica, al igual que las polimixinas y las licosamidas (lincomicina y clindamicina). El sulfato de magnesio que forma parte de los medicamentos de la anestesia multimodal causa potencialización del BNM. La carbamacepina y la difenilhidantoina tiene efecto contrario y producen resistencia a los BNM su mecanismo podría deberse a una inducción de las enzimas hepáticas.

Monitorización de la Transmisión neuromuscular (TNM)

Para la monitorización instrumental del efecto de los relajantes musculares en el musculo estriado esquelético se usa el registro de la actividad muscular a una estimulación nerviosa, que evaluá la funcionalidad de la trasmisión neuromuscular. Recordando que los bloqueadores neuromusculares actúan bloqueando dicha trasmisión a nivel de la placa motora, al entrar en competición con la acetilcolina, sobre los receptores colinérgicos post sinápticos.

La monitorización neuromuscular perioperatoria guía al médico en todas la etapas de la anestesia, desde el control de las vías respiratorias hasta la recuperación completa del bloqueo neuromuscular al final de la intervención.

Modalidades y sitios de estimulación neuromuscular

Las estimulaciones que más se utilizan en la práctica clínica son el tren de cuatro (TOF por sus siglas en inglés) estimulación en doble ráfaga (DBS), recuento post tetánico (PTC) y la estimulación doble ráfaga.

Se utilizan dos sitios: el nervio cubital en la muñeca para evaluar el aductor del pulgar y el ramo temporal del nervio facial para evaluar el musculo superciliar. El TOF en el aductor del pulgar es que se aplica con mayor frecuencia casi de forma exclusiva.

El bloqueo neuromuscular facilita la intubación orotraqueal, el bloqueo del musculo aductor laríngeo, que produce la aducción de las cuerdas vocales, debe ser completa. La monitorización neuromuscular permite determinar el intervalo óptimo para intubación. En la fase intraoperatoria en particular en la cirugía abdominal y torácica, la relajación muscular facilita el acceso a la zona intervenida, los músculos rectos de abdomen y el diafragma deben ser el objetivo principal de los bloqueadores neuromusculares.

Al final de la intervención, antes del despertar hay que descartar y eliminar cualquier efecto residual de los bloqueadores neuromusculares, para que la coordinación de los músculos orofaríngeos implicados en el proceso de deglución y protección de las vías respiratorias sea totalmente eficiente.

TOF (Train of Four)

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.

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).

Numero de respuestas TOF	Porcentaje de receptores ocupados
0	100%
1	95%
2	90%
3	85%
4	<75%

Se define como cociente TOF (T4/T1) a la altura de la cuarta respuesta dividida por la altura de la primera de un mismo TOF. Cuando el valor es menor a 0,6 (60%), existen signos clínicos de debilidad muscular como ptosis palpebral, dificultad para deglutir y en la fonación; incluso con valores mayores de 0,7 (70%) ha encontrado ventilación inadecuada con hipoxia y broncoaspiración por lo que para descartar la existencia de bloqueo residual el cociente TOF debe ser igual o mayor a 0.9 (90%).

El TOF no requiere una respuesta control, ya que el cociente TDC (T4/T1) en ausencia de bloqueo neuromuscular es de 1. El número de respuestas evocadas por los cuatro estímulos puede determinar la profundidad del bloqueo. Con respuestas inferiores al 20% de estímulo único o ausencia de T1 no se debe intentar la reversión de los RMND con anticolinesterásicos, si se ha administrado un relajante muscular de duración intermedia. Si el RM es de larga duración, no se deberá iniciar la reversión farmacológica hasta que aparezcan tres respuestas del TOF.

Agentes de Reversión del bloqueo Neuromuscular:

Neostigmina:

La reversión del bloqueo neuromuscular inducido farmacológicamente con neostigmina, se recomienda cuando no es posible confirmar la descurarización completa. Solo se debe considerar si existen al menos dos o idealmente cuatro respuestas al TOF, consiste en la inyección de neostigmina a dosis de 0.04 a 0.5 mg/Kg y se asocia a atropina a dosis de 0.01 a 0.015 mg/kg.

Sugammadex:

Es un nuevo agente de reversión, se refiere solo a los bloqueos inducidos por bloqueadores neuromusculares esteroideos, inyectado a la circulación sanguínea el sugammadex captura las moléculas de rocuronio y de vecuronio y crea un gradiente de concentración entre la unión neuromuscular y el plasma, lo que provoca un retorno masivo del bloqueador neuromuscular hacia el plasma y su captura. Este descenso en la concentración en el sitio de acción provoca la reversión, el sugammadex se elimina rápidamente por el riñón, arrastrando la molécula de rocuronio previniendo así una recurarización secundaria, el interés del sugammadex reside en su inicio rápido de acción y en la posibilidad de revertir bloqueos profundos, dos características que lo distinguen de la neostigmina; la dosis de sugammadex debe ajustarse al grado de curarización que se pretende

abolir: 4 mg/kg desde la aparición de 2 respuestas en CPT (conteo post tetánico)
y 2mg/kg si se observan dos respuestas de TOF en el aductor del pulgar.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen diferentes marcas de rocuronio en el mercado, solo Esmeron ® está respaldado por estudios clínicos experimentales, es importante conocer si otras marcas ofrecen el mismo perfil farmacológico, con la finalidad de optimizar la intubación orotraqueal y disminuir las complicaciones respiratorias en el post operatorio.

JUSTIFICACIÓN

Conocer el tiempo de latencia de un bloqueador Neuromuscular permite realizar una intubación orotraqueal, bajo condiciones óptimas con mínimo riesgo de lesión de la vía aérea o disminuir complicaciones por intubaciones fallidas.

Disponer de la marca con menor tiempo de latencia permite realizar intubaciones en secuencia rápida en pacientes con estómago lleno.

Conocer el tiempo de duración del bloqueo neuromuscular es indispensable para administrar dosis subsecuentes en procedimientos quirúrgicos de larga duración y para la extubación de los pacientes, cuando no se dispone de monitoreo del bloqueo neuromuscular.

Este protocolo tiene implicaciones académicas para todos aquellos médicos que realicen el procedimiento de intubación orotraqueal, destete ventilatorio y extubación, así como implicaciones en salud, para los pacientes que requieran ventilación mecánica invasiva.

En el Hospital General de Mexicali se realizan procedimientos que requieren intubación orotraqueal, además de manejo ventilatorio invasivo, en pacientes en cuidados intensivos e intermedios, además se dispone de las cuatro marcas de rocuronio, por lo que es factible realizar esta investigación. Los resultados podrían reducir los costos de compra al seleccionar la marca con el perfil farmacológico, que más se adecue a las necesidades de nuestros pacientes.

OBJETIVOS

Objetivo General:

Determinar si existe diferencia significativa en tiempo de latencia y duración de bloqueo neuromuscular entre 4 diferentes marcas de rocuronio.

- Esmeron ® Shering- ploug
- Primeron ® Collins
- Lufcuren ® Pisa
- Desproxyl ® Tecnofarma

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar el tiempo de latencia del bloqueo neuromuscular entre las cuatro diferentes marcas
2. Caracterizar el tiempo de duración del bloqueo neuromuscular entra las cuatro diferentes marcas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Existe diferencia significativa en tiempo de latencia y duración del bloqueo neuromuscular entre las cuatro diferentes marcas de rocuronio?

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado con asignación aleatoria, analítico, prospectivo, experimental, doble ciego.

Lugar de realización del estudio

Hospital General de Mexicali.

Objeto del estudio

Pacientes que se someten a colecistectomía laparoscópica.

Universo, muestra y tamaño de la muestra

106 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el periodo comprendido entre octubre del 2013- febrero 2016.

Variables

Variables de desenlace:

- 1.- Tiempo de latencia del bloqueo neuromuscular (numérica.)
- 2.- Tiempo de duración del bloqueo neuromuscular (numérica).

Variable independiente:

Tratamiento (categórica).

Covariables:

- 1.- Edad (numérica)
- 2.- Genero (Dicotómica)

3.- Índice de masa corporal (numérica)

Instrumentos de Recolección de datos

Hoja de Registro transanestésico.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación de pacientes.

Inclusión: Cualquier sexo, cirugía electiva, Estado físico de la ASA 1 y 2, sometidos a colecistectomía laparoscópica.

Exclusión: Estado físico de la ASA 3 o mayor, cirugía de urgencia, colecistectomía abierta.

Eliminación: Pacientes con complicaciones quirúrgicas y/o anestésicas que requieran manejo ventilatorio en el post operatorio, necesidad de revertir bloqueo neuromuscular.

Análisis Estadístico:

Se utilizaron proporciones, medidas de tendencia central y medidas de dispersión como estadísticas descriptivas.

Para los dos desenlaces primarios, se consideró los tiempos de latencia y de duración del efecto, como variables numéricas con una distribución normal.

Se utilizó la prueba de análisis de varianza (ANOVA) para comparar la media de los cuatro grupos.

PROCEDIMIENTO

Se incluyeron 106 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica. Se ingresa paciente y se realiza aleatorización con tabla numérica. Consentimiento firmado previamente. Ingresar paciente a sala y se monitoriza con electrocardiograma cinco derivaciones, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso, y TOF Watch® en músculo aductor del pulgar, se realiza inducción anestésica con Fentanil 3mcg/ kg, propofol 1.5 mg/kg, rocuronio 600 mcg/kg, calculado a peso ideal (talla -100). Se administra rocuronio a dosis calculada en una jeringa de 5 ml, etiquetada con el número de paciente sin la marca. Por medio de la transmisión neuromuscular del músculo aductor del pulgar, se mide el tiempo para alcanzar un TOF 0 (Tiempo de latencia), se registra en la hoja de registro transanestésico el tiempo en minutos y se intuba al paciente. Mantenimiento anestésico con sevofluorano 2 vol% (1CAM), FIO2 50%. Se registra por medio de TNM continuo bloqueo neuromuscular y se registra el tiempo en minutos que tarda en alcanzar TOF 90, se extuba paciente al terminar procedimiento quirúrgico.

ASPECTOS ÉTICOS

Nuestra investigación es viable, ya que en el Hospital General de Mexicali se cuenta con los recursos humanos, material, equipo y pacientes con las características para realizarla.

Todos los pacientes fueron informados del procedimiento anestésico-quirúrgico y se obtuvo consentimiento informado firmado en todos los casos en la hoja de valoración pre anestésica.

La ley general de salud establece lo siguiente en relación a la realización de investigación científica en humanos:

Artículo 96.- La investigación para la salud comprende el desarrollo de acciones que contribuyan:

- I. Al conocimiento de los procesos biológicos y psicológicos en los seres humanos;
- II. Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social.
- III. A la prevención y control de los problemas de salud que se consideren prioritarios para la población;
- IV. Al conocimiento y control de los efectos nocivos del ambiente en la salud;
- V. Al estudio de las técnicas y métodos que se recomienden o empleen para la prestación de servicios de salud, y
- VI. A la producción nacional de insumos para la salud.

Artículo 97.- La Secretaría de Educación Pública, en coordinación con la Secretaría de Salud y con la participación que corresponda al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología orientará al desarrollo de la investigación científica y tecnológica destinada a la salud.

La Secretaría de Salud y los gobiernos de las entidades federativas, en el ámbito de sus respectivas competencias, apoyarán y estimularán el funcionamiento de establecimientos públicos destinados a la investigación para la salud.

Artículo 98.- En las instituciones de salud, bajo la responsabilidad de los directores o titulares respectivos y de conformidad con las disposiciones aplicables, se constituirán:

I. Un Comité de Investigación;

II. En el caso de que se realicen investigaciones en seres humanos, un Comité de Ética en Investigación, que cumpla con lo establecido en el artículo 41 Bis de la presente Ley, y

III. Un Comité de Bioseguridad, encargado de determinar y normar al interior del establecimiento el uso de radiaciones ionizantes o de técnicas de ingeniería genética, con base en las disposiciones jurídicas aplicables.

El Consejo de Salubridad General emitirá las disposiciones complementarias sobre áreas o modalidades de la investigación en las que considere que es necesario.

Artículo 99.- La Secretaría de Salud, en coordinación con la Secretaría de Educación Pública, y con la colaboración del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología y de las instituciones de educación superior, realizará y mantendrá actualizando un inventario de la investigación en el área de salud del país.

Artículo 100.- La investigación en seres humanos se desarrollará conforme a las siguientes bases:

I. Deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica;

II. Podrá realizarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro método idóneo;

III. Podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación;

IV. Se deberá contar con el consentimiento informado por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal en caso de incapacidad legal de aquél, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud;

V. Sólo podrá realizarse por profesionales de la salud en instituciones médicas que actúen bajo la vigilancia de las autoridades sanitarias competentes.

La realización de estudios genómicos poblacionales deberá formar parte de un proyecto de investigación;

VI. El profesional responsable suspenderá la investigación en cualquier momento, si sobreviene el riesgo de lesiones graves, discapacidad o muerte del sujeto en quien se realice la investigación;

VII. Es responsabilidad de la institución de atención a la salud proporcionar atención médica al sujeto que sufra algún daño, si estuviere relacionado directamente con la investigación, sin perjuicio de la indemnización que legalmente corresponda, y

VIII. Las demás que establezca la correspondiente reglamentación.

Artículo 101.- Quien realice investigación en seres humanos en contravención a lo dispuesto en esta ley y demás disposiciones aplicables, se hará acreedor de las sanciones correspondientes.

Artículo 102.- La Secretaría de Salud podrá autorizar con fines preventivos, terapéuticos, rehabilitatorios o de investigación, el empleo en seres humanos de medicamentos o materiales respecto de los cuales aún no se tenga evidencia

científica suficiente de su eficacia terapéutica o se pretenda la modificación de las indicaciones terapéuticas de productos ya conocidos. Al efecto, los interesados deberán presentar la documentación siguiente:

- I. Solicitud por escrito;
- II. Información básica farmacológica y preclínica del producto;
- III. Estudios previos de investigación clínica, cuando los hubiere;
- IV. Protocolo de investigación, y
- V. Carta de aceptación de la institución donde se efectúe la investigación y del responsable de la misma.

Los interesados podrán presentar con su solicitud, dictamen emitido por tercero autorizado para tal efecto por la Secretaría de Salud, el cual deberá contener el informe técnico correspondiente, relativo a la seguridad y validez científica del protocolo de investigación de que se trate, de conformidad con las disposiciones aplicables, en cuyo caso, la Secretaría de Salud deberá resolver lo conducente, en un plazo máximo de treinta días hábiles, contados a partir del día siguiente al de la presentación de la solicitud y del dictamen emitido por el tercero autorizado.

Para los efectos del párrafo anterior, el Ejecutivo a través de la Secretaría, mediante disposiciones de carácter general, establecerá los requisitos, pruebas y demás requerimientos que deberán cumplir aquellas personas interesadas en ser reconocidos como terceros autorizados.

Artículo 102 Bis.- La Secretaría de Salud podrá habilitar como terceros autorizados para lo dispuesto en este Capítulo, a instituciones destinadas a la investigación para la salud, que cumplan con los requisitos establecidos en el artículo 391 Bis de esta Ley y las demás disposiciones que establezcan las disposiciones reglamentarias.

Artículo 103.- En el tratamiento de una persona enferma, el médico podrá utilizar recursos terapéuticos o de diagnóstico bajo investigación cuando exista posibilidad

fundada de salvar la vida, restablecer la salud o disminuir el sufrimiento del paciente, siempre que cuente con el consentimiento informado por escrito de éste, de su representante legal, en su caso, o del familiar más cercano en vínculo, y sin perjuicio de cumplir con los demás requisitos que determine esta ley y otras disposiciones aplicables.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido de Octubre del 2013 a Febrero del 2016, se realizaron 106 procedimientos de colecistectomía laparoscópica, los cuales se incluyeron en este estudio, la media de edad en la población estudiada fue de 37.4 ± 12 años, se incluyeron 87 mujeres (82%) y 19 hombres (18%).

No hubo diferencias basales significativas entre los cuatro grupos de estudio, por lo que la aleatorización funcionó de manera eficiente, la edad media para el grupo de Esmeron fue 38 años, Lufcuren 38.8 años, Desproxyl 35.9 años, Primeron 37.2 años con un valor de P 0.83.

El número de pacientes de sexo femenino para el grupo de Esmeron fue de 21 (84%), Lufcuren 23 (82%), Desproxyl (83%), Primeron 19 (79%) con un valor de P de 0.98.

El índice de masa corporal media fue de 29.6 para Esmeron, 30.2 para Lufcuren, 30.0 para Desproxyl, y 29.4 para Primeron con un valor de P 0.95.

El Tiempo de latencia de instauración (TOF 0)

Ninguno de los cuatro fármacos mostro tener una latencia de instauración significativamente menor a los demás, valor de P 0.85, el tiempo de latencia media de instauración fue de 5.0 min Esmeron, 4.44 Lufcuren, 4.30 Desproxyl y 4.91 Primeron.

El tiempo de duración del efecto clínico (TOF 90)

Las cuatro marcas de fármacos mostraron tener una duración del efecto clínico similar, ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas valor de P 0.84. La media de duración del efecto clínico fue de 75.82 min Esmeron, 76.01 Lufcuren, 70.78 desproxyl y 75.80 Primeron.

CONCLUSIÓN

Mediante la comparación de las medias del tiempo de latencia y duración del bloqueo neuromuscular entre las cuatro diferentes marcas de rocuronio, en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, se comprobó que ninguno de los cuatro fármacos mostró tener una latencia de instauración significativamente menor a los demás, así como también se mostró tener una duración del efecto clínico similar, ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- C. Baillard. Monitorización de la curarización. EMC-Anestesia- Reanimación 2011:1-10 [Article 36-390-A-10].
- 2.- Meistelman C, Debaene B, Donati F. Pharmacologie de curares. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthesie-Reanimation, 36-355-A-10-1998.
- 3.- SFAR CDC. Indications de la curarisation en anesthesie Ann: Fr: Anesth. Reanim 2000; 19:34-37.
- 4.- Helbo- Hansen H.S, Bang U., Nielsen H.K, Skougaard L.T, The accuracy of train of four monitoring at varying stimulating currents. Anesthesiology 1992;76:199-203.
- 5.- Plaud B., Dabaene B., Donati F. The corrugator supercili not the orbicularis oculi, reflect rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. Anesthesiology 2001;95:96-101.
- 6.-Lora –Tamayo D´Oncon JI: curso sobre monitorización del bloqueo neuromuscular, 2007 Sociedad Española de Anestesiología, reanimación y terapéutica del dolor (SEDAR).
- 7.- Morgan GE, Mikhail MS: Anestesiología Clínica, 4th Edition. Edited by Manual Moderno, Mexico, D.F. 2007.
- 8.- Alvarez Gomez JA, Arino Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, Martinez Torrente F, Roige i Sole J, Gilsanz Rodriguez F:[Use of neuromuscular blocking agents and reversal of blockade: guidelines from sociedad española de Anestesiología, Reanimación y terapéutica del dolor] Rev Esp Anestesiología reanim 2009; 56:616-27
- 9.- Miller DR: Anestesia 6th edition. Edited by Elsevier. Madrid (España), 2005.
- 10.- Torda TA: Monitoring neuromuscular transmission: Anaesth Intensive care 2002; #0: 123-33

11.- Fuchs buder T, Schreiber JU, Meistelman C: Monitoring neuromuscular Block: an update. *Anaesthesia* 2009; 64 suppl 1:82-9.

12.- Plaud B, debaene B, Donati F: The corrugator supercillii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001; 95:96-101.

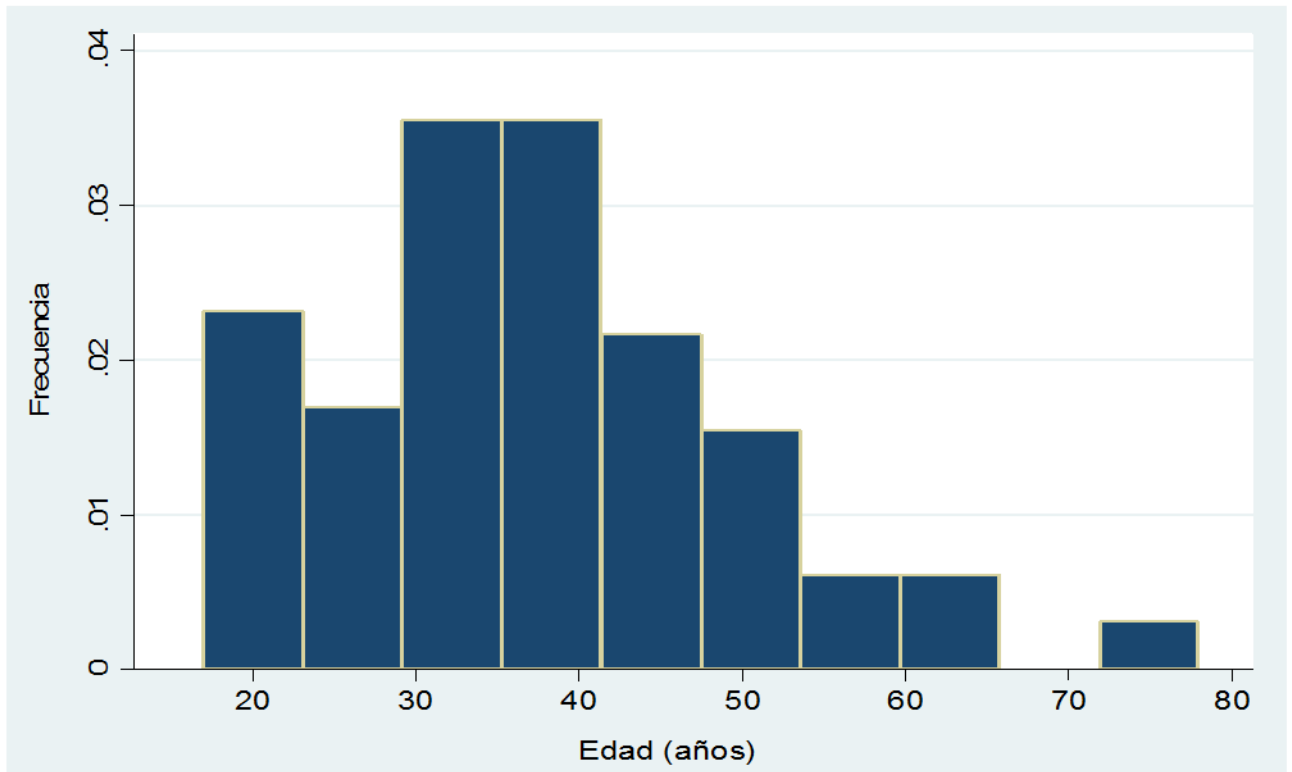
13.- Plaud B, Debaene B, Donati F: The corrugator supercili, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001; 95:96-10.

14.- Hirsch NP: Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth* 2007;99: 132-8.

15.- Bowman WC: Neuromuscular Block. *Br J Pharmacol* 2006; 147 suppl 1: S277-86.

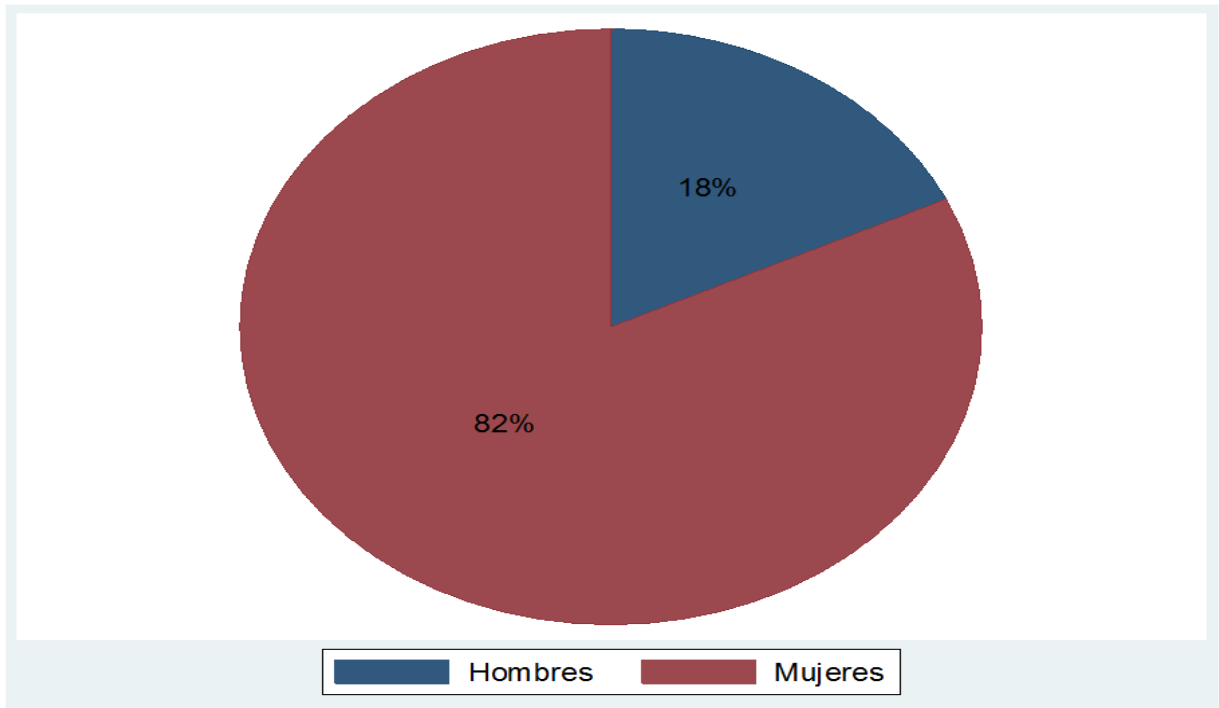
ANEXOS

Distribución por edad



ANEXO

Distribución por sexo



ANEXO

Tabla 1. Resultados que muestra la edad media, el número de pacientes de sexo femenino e IMC en los cuatro diferentes grupos.

Variable	Esmeron	Lufcuren	Desproxyl	Primeron	Valor de P
Edad – Media	38	38.8	35.9	37.2	0.83
Mujeres – N(%)	21 (84)	23 (82)	24 (83)	19 (79)	0.98
IMC - Media	29.6	30.2	30.0	29.4	0.95

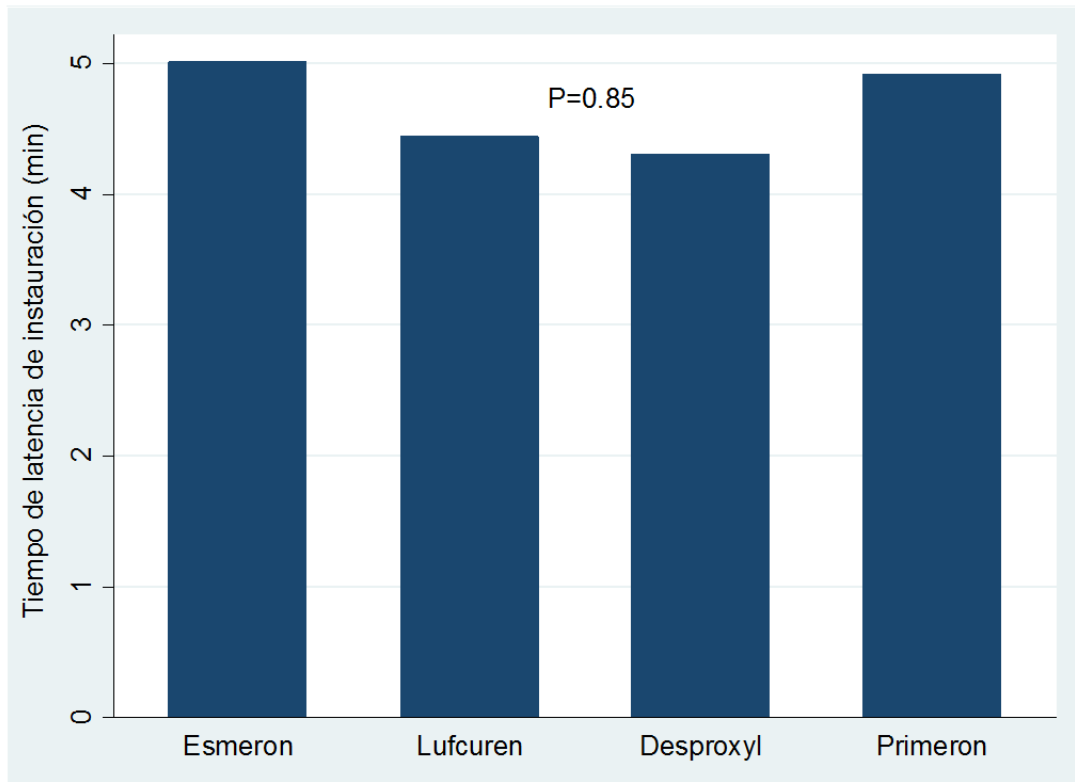
ANEXO

Tabla 2. Resultados que muestra el tiempo de latencia en minutos de los cuatro diferentes grupos.

Marca de Rocuronio	Tiempo de latencia (Media - Minutos)	Error estándar	Intervalo de confianza
Esmeron	5.00	0.77	3.47 – 6.54
Lufcuren	4.44	0.59	3.26 – 5.62
Desproxyl	4.30	0.56	3.18 – 5.42
Primeron	4.91	0.76	3.41 – 6.42

ANEXO

Gráfica de tiempo de latencia de instauración (min).



ANEXO

Tabla 3. Resultados que muestra el tiempo de duración en minutos de las cuatro diferentes marcas de rocuronio..

Marca de Rocuronio	Duración del efecto (Media - Minutos)	Error estándar	Intervalo de confianza
Esmeron	75.82	5.22	65.5 – 86.2
Lufcuren	76.01	4.21	67.7 – 84.3
Desproxyl	70.78	4.16	62.5 – 79.0
Primeron	75.80	6.29	63.3 – 88.3

El tiempo de duración (Media - Minutos)

El tiempo de duración (Media - Minutos)

ANEXO

Gráfica de duración del efecto (min).

