



CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**EFECTO DE UNA DOSIS DE CISATRACURIO PARA
DISMINUIR EL TIEMPO DE LATENCIA DURANTE LA
INTUBACIÓN OROTRAQUEAL EN PACIENTES DEL
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

TESIS

**PRESENTADA POR
Eliseo Varela Martínez**

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

ASESOR

Dra. María de la Luz Torres Soto

Aguascalientes, Ags, 30 de enero del 2017



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

ELISEO VARELA MARTÍNEZ
ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA
P R E S E N T E

Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“EFECTO DE UNA DOSIS DE PRECURARIZACIÓN DE CISATRACURIO, PARA DISMINUIR EL TIEMPO DE LATENCIA DURANTE LA INTUBACIÓN OROTRAQUEAL, EN PACIENTES DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Anestesiología

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 16 de Enero de 2017.

DR. JORGE PRIETO MACÍAS
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. M. en C. E. A. Imelda Jiménez García / Jefa del Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

**DRA. MARÍA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO**

9 de enero de 2017

PRESENTE

Estimada Dra. Paniagua:

En respuesta a la petición hecha al médico residente Eliseo Varela Martínez, en relación a presentar una carta de aceptación de su trabajo de tesis titulado:

“EFECTO DE UNA DOSIS DE PRECURARIZACIÓN DE CISATRACURIO, PARA DISMINUIR EL TIEMPO DE LATENCIA DURANTE LA INTUBACION OROTRAQUEAL, EN PACIENTES DEL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

Me permito informarle que una vez leído y corregido el documento, considero que llena los requisitos para ser aceptado e impreso como trabajo final.

Sin más por el momento aprovecho la oportunidad para hacerle llegar un cordial saludo.

ATENTAMENTE

**Dra. María de la Luz Torres Soto
Profesora Titular del Posgrado en Anestesiología
Asesor de Tesis
Centenario Hospital Miguel Hidalgo**

c.c.p. Jefatura de Enseñanza e Investigación. CHMH
c.c.p. Archivo



CHMH

CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

DRA. MARIA EUGENIA PANIAGUA MEDINA
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DRA. EDNITA CASTRO RODRÍGUEZ
ANESTESIOLOGA CARDIOVASCULAR
JEFA DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

DRA. MARIA DE LA LUZ TORRES SOTO
PROFESORA TITULAR DEL POSTGRADO DE ANESTESIOLOGÍA
ASESORA DE TESIS
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

AGRADECIMIENTOS

Le agradezco a Dios por caminar siempre a mi lado, guiándome por el camino del bien y permitirme lograr cada una de mis metas.

A mis padres Héctor Hugo y Elena por todo el apoyo incondicional que me han brindado desde que tengo uso de razón, por todos los valores que me han inculcado a lo largo de mi vida y por ser mi sostén en los momentos de debilidad.

Agradezco a mi abuela Rosarito por formar parte fundamental de mi educación tanto económica como moralmente, por todas sus palabras de aliento y por ser una persona excepcional, por levantarme del piso cuando estuve tirado y mantenerme en las nubes cuando estuve volando.

Agradezco a mis hermanos Cynthia y José Héctor Hugo por todos y cada uno de los sacrificios que han realizado para mantener a esta familia unida.

A Carolina de quien siempre recibí apoyo incondicional y palabras de aliento desde el momento en que decidí estudiar la carrera de medicina.

Agradezco a mis compañeros de Anestesiología Berenice, la Gaviota, mi amiga Gina, Karlangas y Lalo, al igual que a mis compañeros de diferentes especialidades Gil, Ruíz, Cortes, Karla, Soria, Almanza, David, Tavito, Javo, Gerry, Pame y Robles, pues sin ellos no habría disfrutado tanto todos y cada uno de los días durante la residencia.

Agradezco a todos y cada uno de mis profesores por ser parte fundamental de mi formación profesional.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

DEDICATORIA

Dedico este trabajo de tesis a todas las personas que formaron parte de mi vida profesional y no profesional, a mis amigos y compañeros que me acompañaron durante todo el proceso de formación académica, a mis padres, hermanos y abuela quienes me alentaron en todo momento para concluir una meta más en mi vida.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

INDICE GENERAL

INDICE GENERAL 1

INDICE DE ILUSTRACIONES..... 3

INDICE DE TABLAS 4

ACRONIMOS 5

RESUMEN 6

ABSTRACT 7

INTRODUCCION 8

CAPÍTULO 1 9

 DEFINICION DEL PROBLEMA 9

 MARCO TEORICO 10

 ANTECEDENTES 10

 ANTECEDENTES HISTORICOS 12

 ANATOMIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR 14

 ACETILCOLINA 16

 MECANISMO DE ACCION DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES 17

 BLOQUEO DESPOLARIZANTE..... 17

 BLOQUEO NO DESPOLARIZANTE..... 18

 BLOQUEO EN FASE II..... 19

 QUÍMICA Y RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD 19

 FARMACOCINETICA 20

 DISTRIBUCION 22

 METABOLISMO 22

 ELIMINACION..... 22

 FARMACODINAMIA 23

 INICIO DE ACCION 24

 DURACION DE ACCION..... 26

 FACTORES QUE MODIFICAN EL BLOQUEO NEUROMUSCULAR..... 27

 ANTIBIOTICOS Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES 27

 HALOGENADOS Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES 27

 ANESTESICOS LOCALES Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES 28

ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES	28
SULFATO DE MAGNESIO Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES	29
HIPOTERMIA Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES.....	29
EFFECTOS COLATERALES DE LOS RELAJANTES MUSCULARES.....	30
MONITORIZACION DE LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR	33
RESPUESTA DE LOS DIFERENTES GRUPOS MUSCULARES A LA ESTIMULACION ELECTRICA	35
TREN DE CUATRO	36
DOBLE RAFAGA.....	37
ESTIMULO UNICO.....	38
ESTIMULO TETANICO	38
CUENTA POST TETANICA.....	39
PARALISIS RESIDUAL.....	39
PRINCIPIO DE PRE CURARIZACION.....	41
REVERSION DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES	42
CAPITULO 2	44
INVESTIGACION CLINICA	44
JUSTIFICACION	44
HIPOTESIS	44
OBJETIVO GENERAL.....	44
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	45
TIPO DE ESTUDIO	45
DISEÑO.....	45
DEFINICION DEL UNIVERSO	45
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	45
METODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA	46
DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES.....	46
MATERIAL Y METODOS.....	47
RECURSOS MATERIALES.....	47
ANALISIS ESTADISTICO.....	48
RESULTADOS	48
DISCUSIÓN.....	52
CONCLUSIONES	53
GLOSARIO	54
BIBLIOGRAFÍA	55

INDICE DE ILUSTRACIONES

ILUSTRACIÓN 1 COMPARACION ENTRE TIEMPO Y EFECTO MAXIMO DE RELAJANES NEUROMUSCULARES. TOMADO DE MILLER 2009	10
ILUSTRACIÓN 2 DIAGRAMA DE CONTRACCION MUSCULAR TOMADO DE CLINICA DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES	15
ILUSTRACIÓN 3 FISIOLOGIA DE LA PLACA NAUROMUSCULAR. TOMADO DE MIANATOMIA.WORDPRESS.COM	16
ILUSTRACIÓN 4 REPRESENTACION DEL BOTON TERMINAL NEURONAL TOMADO DE INTERNET WWW.PSICOACTIVA.COM	16
ILUSTRACIÓN 5 MONITORIZACION DEL ADDUCTOR POLLICIS. TOMADO DE LA WEB	37

INDICE DE TABLAS

TABLA 1 CLASIFICACIÓN DE LOS RELAJANTES NEUROMUSCULARES SEGÚN SU ESTRUCTURA QUÍMICA. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.	20
TABLA 2 VALORES MEDIOS DE LAS VARIABLES FARMACOCINÉTICAS MÁS COMUNES DE LOS BNM. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.	21
TABLA 3 RESUMEN DEL METABOLISMO Y LA ELIMINACIÓN DE LOS BNM MÁS UTILIZADOS. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.	23
TABLA 4 CLASIFICACIÓN DE LOS BNM SEGÚN SU TIEMPO DE INICIO DE ACCIÓN. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.	25
TABLA 5 CLASIFICACIÓN DE LOS RNM SEGÚN SU DURACIÓN DE ACCIÓN EN MINUTOS. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.	26
TABLA 6 COMPARACIÓN DEL EFECTO VAGOLÍTICO DE RNMND. RELACIÓN DE DE ₅₀ PARA BLOQUEO VAGAL / DE ₉₅ PARA BNM. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.	31
TABLA 7 COMPARACIÓN DEL EFECTO LIBERADOR DE HISTAMINA DE LOS BNMND; RELACIÓN DE DE ₅₀ PARA LIBERACIÓN DE HISTAMINA DE ₉₅ PARA BNM. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.	32
TABLA 8 DOSIS DE LAS DIFERENTES FORMAS DE ADMINISTRACIÓN. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.	42
TABLA 9 DISTRIBUCIÓN POR SEXO	48
TABLA 10 DISTRIBUCIÓN DE PESO EN KILOGRAMOS	49
TABLA 11 DISTRIBUCIÓN POR TALLA EN CENTÍMETROS.....	50
TABLA 12 TIEMPO DE LATENCIA EN SEGUNDOS.....	50

Å: Ångström

ACh: Acetilcolina

AP: Adductor pollicis.

BNMD: Bloqueadores neuromusculares despolarizantes

Ca²⁺: Calcio

ChAT: Acetilcolina transferasa

CL: Aclaramiento plasmático

C_{pss50}: Concentración plasmática 50 en estado de equilibrio estacionario

CPT: Cuenta postetánica.

CSC: Corrugator supercilii.

DE₅₀ BG: Dosis efectiva 50 para bloqueo ganglionar.

DE₅₀ BV: Dosis efectiva 50 para el bloqueo vagal

DE₅₀ LH: Dosis efectiva 50 para liberación de histamina.

DE₉₅ BNM: Dosis efectiva 95 para el bloqueo neuromuscular.

DE₉₅: Dosis efectiva 95

ET: Estímulo tetánico.

Ke₀: Constante de transferencia

Kg: Kilogramo

LADME: Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación

Mcg: Microgramos

MNM: Monitorización neuromuscular

PR: Parálisis residual.

TOF: Tren de cuatro

TOFR: Train-of-four ratio.

UNM: Unión neuromuscular

INTRODUCCION: El uso de los relajantes musculares en la práctica de la anestesiología, ha disminuido las complicaciones y traumatismos relacionados con el manejo de la vía aérea y el consumo de agentes anestésicos (hipnóticos y analgésicos). La rapidez en realizar la laringoscopia e intubación, cobra importancia vital en muchos escenarios anestésico quirúrgicos.

Aplicando una dosis pequeña de relajante, minutos antes de la inducción anestésica (pre curarización), se logra disminuir el inicio de acción de éste. Esta investigación propone administrar una dosis de pre curarización de cicatracurio, cinco minutos antes de la inducción, comparado con no hacerlo.

MATERIAL Y METODOS: Se realizó un estudio experimental, longitudinal, prospectivo, aleatorio y comparativo, de pacientes mayores de 16 años de edad, ASA I y II, sometidos a anestesia general balanceada, que fueron intubados usando cisatracurio como relajante muscular. Se estudiaron 2 grupos, Control y Precurarización. Los pacientes del grupo C, recibieron una dosis de cisatracurio (150 mcg/kg) al momento de la inducción anestésica; los pacientes del grupo P recibieron 10% de la dosis de 150 mcg/kg, 5 minutos antes de la inducción anestésica, complementándola (90% restante) al momento de la inducción. Se monitorizó la relajación neuromuscular con TOF en el aductor del pulgar y se cronometró el tiempo (segundos) desde la aplicación de la dosis de inducción de cisatracurio, hasta el momento en que la primera respuesta al TOF fue abolida.

RESULTADOS: Estudiamos 48 pacientes, 22 del grupo C y 26 del P. El sexo, peso y talla, fueron homogéneos entre ambos grupos. El tiempo de latencia del cisatracurio, sí registró una notable disminución con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.001$).

CONCLUSIONES: Podemos concluir que administrando una dosis de pre curarización de cisatracurio (10%), cinco minutos antes de la inducción, se disminuye el tiempo de latencia de este relajante.

INTRO: The use of muscle relaxants in the practice of anesthesiology has decreased the complications and traumatism related with the management of the airway and the consumption of anesthetic agents (hypnotics and analgesics.) The speed in carrying out the laryngoscopy and intubation plays a vital importance in many anesthetic surgical scenarios. Applying a small dose of the relaxant, five minutes before the anesthetic induction (priming,) can accomplish a decrease in the onset of action. This investigation proposes to administer a dose of cisatracurium, five minutes prior to the induction, as compared to not do so.

MATERIAL AND METHODS: An experimental, longitudinal, prospective, comparative, and random study was carried out on patients older than 16 years, ASA I and ASA II, submitted to a general anesthesia, who were intubated using cisatracurium as a muscle relaxant. Two groups were studied, Control and Priming. The patients from group C, received a dose of cisatracurium (150 mcg/kg) at the moment of the anesthetic induction; the patients from group P received 10% of the dose of 150 mcg/kg, five minutes prior to the anesthetic induction, complementing it (90% to the remaining) at the moment of induction. The neuromuscular relaxation was monitored with train of four on the thumb's adductor and the time was measured (seconds) since the application of the dose of cisatracurium induction, until the moment in which the first response to the train of four was abolished.

RESULTS: 48 patients were studied, 22 from group C and 26 from group P. the sex, weight and height were homogeneous amongst both groups. The time of latency of the cisatracurium, did indeed register a noticeable decrease with a significant statistical difference ($p=0.001$.)

CONCLUSIONS: It can be concluded that by administering a dose of cisatracurium priming (10%,) five minutes prior to the induction, the time of latency of this relaxant is decreased.

Con la introducción de los relajantes neuromusculares a la práctica de la anestesiología se han disminuido en gran medida, las complicaciones y traumatismos relacionados con el manejo de la vía aérea y el consumo de agentes anestésicos como hipnóticos y analgésicos.

Los escenarios anestésicos son muy variados y en ocasiones, el tiempo invertido en el adecuado aseguramiento de la vía aérea, es trascendental en el pronóstico del paciente.

En efecto, existen relajantes con tiempo de acción corto, que facilitan las maniobras de laringoscopia e intubación en situaciones específicas, como el estómago lleno o emergencias de intubación. Sin embargo, estos relajantes (despolarizantes), tienen efectos adversos que limitan su uso en algunos casos. Este hecho, ha justificado la búsqueda de técnicas, cuyo objetivo es disminuir el tiempo del efecto de relajantes neuromusculares no despolarizantes (como el vecuronio), administrando pequeñas dosis del fármaco, unos minutos antes de la inducción (precurarización o cebado), obteniendo una disminución sustancial del tiempo en el que el paciente se encuentra en condiciones óptimas para la instrumentación de la vía aérea.

En el Centenario Hospital Miguel Hidalgo, el relajante no despolarizante más frecuentemente utilizado, es el cisatracurio; sin embargo, hemos observado tiempo de latencia largo del mismo, por lo que propongo la aplicación del uso de la técnica de precurarización o cebado con este fármaco, con la finalidad de disminuir su tiempo de efecto óptimo, comparado con no hacerlo.

Los resultados de esta investigación, aportarán al profesional de la anestesiología, una herramienta más, en el manejo e instrumentación de la vía aérea, fundamentalmente en situaciones específicas.

CAPÍTULO 1

DEFINICION DEL PROBLEMA

El experto manejo de la vía aérea es la prioridad en anestesiología. Los relajantes neuromusculares son medicamentos que vinieron a revolucionar la práctica de esta especialidad, facilitando las condiciones de laringoscopia e intubación.

Por otro lado, la rapidez y habilidad para asegurar la vía aérea, cobra importancia en muchos escenarios anestésicos, de tal forma que el tiempo de acción de estos fármacos, determina las condiciones óptimas para la instrumentación de la vía aérea superior.

Existen dos tipos de relajantes en base a su mecanismo de acción: Despolarizantes y No despolarizantes. El prototipo de relajante muscular despolarizante, es la succinilcolina, que hasta el momento, sigue formando parte del protocolo de manejo de la vía aérea del paciente con estómago lleno, por su rápido tiempo de acción; no obstante, tiene efectos adversos que limitan su uso en todo tipo de casos.

Hay una gran variedad de relajantes neuromusculares no despolarizantes, siendo el cisatracurio, motivo de este trabajo, por ser el relajante muscular no despolarizante más frecuentemente utilizado en nuestro Hospital y con características farmacológicas que se adaptan a la mayor parte de pacientes con condiciones patológicas muy diversas.

Sin embargo, la evidencia clínica nos ha mostrado, tiempos de latencia muy variados de este fármaco, para instrumentación de la vía aérea, definido como el tiempo en el que se observa abolición de la primera respuesta motora a la estimulación del aductor del pulgar mediante estímulo tren de cuatro, en comparación con lo que se reporta con la literatura; por lo que se planteó administrar una dosis de cebado o precurarización con cisatracurio y obtener de esta forma, condiciones adecuadas para la laringoscopia e intubación en menor tiempo.

ANTECEDENTES

El cisatracurio es un bloqueador neuromuscular, no despolarizante, competitivo de duración intermedia para administración intravenosa. Pertenece al grupo de las bencilisoquinolónicos al igual que: d-tubocurarina, metocurina, atracurio, mivacurio y doxacurio. Su clasificación de acuerdo al tiempo de duración es intermedia, de 20-50 minutos (Aldrete, 2004) (Miller, 2010). Se utiliza en anestesia general como adyuvante para la intubación y la relajación muscular, en todo tipo de procedimientos quirúrgicos, incluyendo cirugía cardíaca.

El uso en general de los relajantes neuromusculares no despolarizantes en la práctica de la anestesiología es imprescindible, ya que mejora las condiciones para la intubación orotraqueal, así como las condiciones ventilatorias y en general sin tantos efectos secundarios o indeseables como los despolarizantes; esto aunado a que según la literatura con una dosis efectiva 95 (DE₉₅) se alcanza su efecto pico en una media de 268 +/- 45 segundos, siendo en este tiempo donde el 95% de los receptores se encuentran bloqueados a nivel del musculo aductor del pulgar. (Miller, 2010).

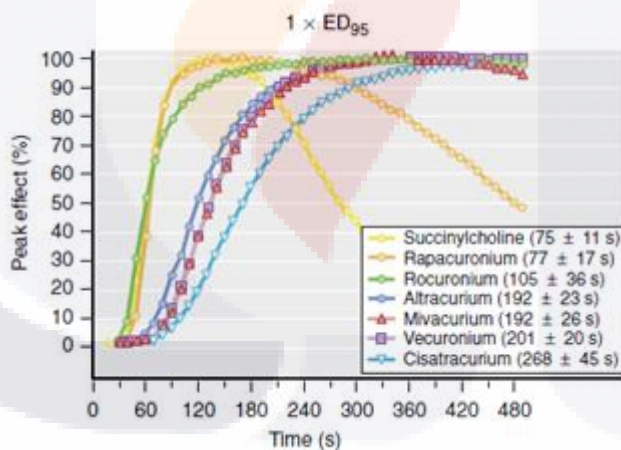


ILUSTRACIÓN 1 COMPARACION ENTRE TIEMPO Y EFECTO MAXIMO DE RELAJANES NEUROMUSCULARES. TOMADO DE MILLER 2009

Dentro de las principales contraindicaciones se encuentra la hipersensibilidad a los compuestos del fármaco, se ha reportado liberación de histamina dosis dependiente (8 x DE₉₅) sin embargo es menor a la que se presenta con atracurio. (Escobar, Uso de relajantes neuromusculares para abordar la via respiratoria, 2012)

Como bien se ha descrito, existen interacciones entre relajantes neuromusculares y anestésicos locales, antibióticos, anestésicos generales, bloqueadores de la entrada de calcio y compuestos anticolinesterasa. (Gildman, 2009)

Como se menciona en el texto de *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*, los aminoglucósidos interactúan con los relajantes neuromusculares por inhibición de la liberación de acetilcolina desde la terminación preganglionar, ya que compiten con el calcio y como efecto una prolongación del bloqueo neuromuscular. (Gildman, 2009)

En el caso de los bloqueadores del canal de Ca^{2+} , éstos intensifican el bloqueo neuromuscular producido por los antagonistas tanto competitivos como despolarizantes. Está descrito también, que los anestésicos locales administrados a dosis altas por vía intravenosa, bloquean la transmisión neuromuscular, en cambio a menor dosis, mejoran la calidad del bloqueo producido tanto por bloqueadores neuromusculares no despolarizantes como los despolarizantes. (Gildman, 2009)

Sin embargo, el bloqueo neuromuscular se desarrolla más rápido en músculos centrales tales como músculos de la laringe, mandíbula y diafragma, que en los que se ubican en la periferia como el aductor del pulgar que es el que frecuentemente se monitoriza, (Miller, 2010).

El inicio del bloqueo ocurre uno a dos minutos más temprano en la laringe que en el aductor del pulgar con la administración de bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. El patrón de bloqueo que se observa en el orbicular de los párpados es similar al de los músculos de la laringe, por lo que monitorizando el inicio del bloqueo neuromuscular en el orbicular del parpado, se puede predecir la calidad de las condiciones de intubación.

El efecto máximo de bloqueo en la laringe corresponde al punto en el que el aductor del pulgar comienza a mostrar evidencia palpable de debilidad. (Miller, 2010)

El principio de cebado o precurarización, sugiere que el inicio del bloqueo neuromuscular puede ser acelerado si la dosis de intubación es precedida por una dosis de cebado unos minutos antes. (Kopman A. F., 2001).

Se considera que $2 \times DE_{95}$ por kg (peso corporal) en un paciente sano ASA I y ASA II de ciatracurio, son suficientes para que el 99% de los receptores estén bloqueados en 5.2 minutos. Sin embargo, la dosis de intubación se recomienda de tres a cuatro dosis efectiva 95 ($4 \times DE_{95}$) por kilogramo, para obtener un 100% de receptores ocupados en un tiempo de 2.7 minutos, en conjunto con la administración de un opioide. (Miller, 2010)

En un estudio realizado por Aaron Kopman en 2001, se reporta que posterior a una dosis efectiva 95 de cisatracurio (0.05 mg/kg), se registró su efecto pico en 7.0 minutos, por lo que se considera que la precurarización deberá realizarse 6 minutos previos a la administración de la dosis de intubación. (Kopman A. F., 2001)

En 2010, se publica un artículo en el cual mencionan que administrando 2 DE₉₅ de cisatracurio, no es suficiente para contar con condiciones óptimas para intubación orotraqueal, a diferencia de los demás relajantes neuromusculares no despolarizantes, por lo que en el caso de cisatracurio, la dosis se establece de 150-200 mcg/kg, con lo que se obtiene un tiempo de inicio y supresión de la primer respuesta del tren de cuatro de 2.9 ± 1.4 minutos, comparado con 2 DE₉₅, donde el tiempo de inicio y supresión de la primer respuesta del tren de cuatro se registró en 4.37 ± 0.46 minutos. (El-Kasaby, 2010)

ANTECEDENTES HISTORICOS

La historia escrita del curare comienza a partir del descubrimiento de América. Se sabe que en el siglo XV, los indígenas sudamericanos de la cuenca del río Amazonas, lo usaban para envenenar las puntas de las flechas para la cacería de los animales que consumían como alimento, puesto que éstas no afectaban a las personas que ingerían la carne. El veneno era transportado en tubos de bambú –de ahí el nombre de tubocurarina–, en calabazas y en vasijas de barro. En Europa se conoció esta sustancia a través de los escritos de Sir Walter Raleigh en 1596, en el libro "*Discovery of the Large, Rich and Beautiful Empire of Guiana*". (Sorbelli, 2015)

Alexander von Humboldt, identificó en 1807 la *Strychnos toxifera* (Bejuco de Mavacure), aunque después se comprobó que otras especies del mismo y de distinto género, contenían sustancias tóxicas semejantes: *Strychnos letalis*, *Chondodendron tomentosum*, *Chondodendron platiphyllum* y *Erythrina americana*. (Carman J. A., 1968)

La primera información sobre el efecto paralizante del curare sobre los músculos respiratorios, fue suministrada por Sir Benjamin Brodie, quien en 1812 experimentó con el curare y mostró que la ventilación artificial mantenía con vida a los animales curarizados. (Carman J. A., 1968)

En 1825, Charles Waterton describió su experimento con curare en un asno inflando los pulmones del animal con un fuelle mediante un traqueostoma; de este modo lo mantuvo con vida artificialmente mientras el efecto del curare estuvo presente. (Carman J. A., 1968)

En 1850 el fisiólogo francés Claude Bernard, estableció las bases científicas de los relajantes musculares, al mostrar que el curare actuaba sobre la unión neuromuscular bloqueando el impulso de los nervios motores. Inyectó curare en el saco linfático de la rana y observó un efecto paralizante del músculo, pero la conducción nerviosa estaba intacta y la estimulación eléctrica sobre el músculo no estaba alterada. El experimento de Bernard sirvió como base para descubrir que el efecto del bloqueo neuromuscular del curare ocurría en la placa motora terminal. (Carman J. A., 1968)

En 1900, Jacob Pal descubrió que los anticolinesterásicos podían revertir la acción relajante del curare. (Carman J. A., 1968)

Rudolf Boehm, de Leipzig, aisló la curarina y entregó la preparación al cirujano Arthur Lāwen, quien la utilizó por primera vez en anestesia en 1912 para una cirugía abdominal, utilizando ventilación con presión positiva. Sin embargo, este descubrimiento cayó en el olvido y no fue sino 30 años después que se reinició su utilización. (Carman J. A., 1968)

El siguiente paso importante, fue el descubrimiento de la estructura química de la d-tubocurarina por King en 1935, de donde derivan los nuevos relajantes musculares. Un año después, West usó extractos purificados de estas plantas en el tratamiento de tres pacientes con tétanos. En 1938 Bennet sugirió el uso del medicamento para electrochoques. (Carman J. A., 1968)

En 1941, el Laboratorio Squibb produjo una preparación de curare llamada "Intocostrin". En 1942, Griffith y Johnson, dos anesthesiólogos canadienses, usaron este medicamento en 25 pacientes para investigar los aspectos clínicos del curare. (Carman J. A., 1968)

En 1947 Daniel Bovet (Premio Nobel de Fisiología -1957) obtuvo el primer derivado sintético que llamó gallamina. A ésta siguieron pronto otros compuestos. En 1948 se sintetizó el decametonio. En 1949 Bovet sintetizó la succinilcolina y fue utilizada en clínica por primera vez en 1951 en varios países de Europa. (Carman J. A., 1968)

En 1958 se describió el alcuronio, que fue utilizado en el hombre por primera vez en 1961; el pancuronio se sintetizó en 1964 y se usó clínicamente en 1966; el vecuronio fue introducido

en 1979; el atracurium en 1980, el mivacurium en 1993 y el rocuronium en 1994. (Carman J. A., 1968)

La introducción de los relajantes musculares desde el uso del curare, contribuyó a mejorar la relajación de los pacientes y a facilitar la realización de procedimientos quirúrgicos. El relajante neuromuscular ideal, debería caracterizarse por presentar una acción no despolarizante, breve y no acumulativa, con un inicio de acción y una posterior recuperación rápidas, fácilmente reversible mediante el empleo de antagonistas farmacológicos y con escasos efectos secundarios.

Desde 1942, más de 50 relajantes musculares se han usado, sin embargo, a partir de esta fecha se introdujo la D-tubocurarina en la práctica anestésica y posteriormente en 1949 aparecen la succinilcolina y la metocurina. En 1958 se introduce el uso de estimuladores nerviosos en anestesia, y en 1968 fue el año del pancuronio. El tren de cuatro se comenzó a utilizar en 1971. Vecuronio, pipecuronio, y atracurio aparecen en 1982. Mivacurio se introdujo en 1992, y en 1994 el rocuronio. En 1996 se introdujo al mercado el cisatracurio. (Yonfa, 2006)

ANATOMIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR

Para entender el funcionamiento de los relajantes neuromusculares, tenemos que comprender en primera instancia, la unidad funcional neuromuscular, por lo que se describirá a continuación.

La terminal nerviosa del axón motor, es una estructura que pierde la vaina de mielina unos 100 μm antes de su final. La conducción del potencial de acción nervioso en este nivel es lineal y, en consecuencia, además de haber perdido la protección de la vaina mielínica, el tipo de conducción cambia a saltatoria, lo cual hace a esta estructura sensible a los efectos farmacológicos. Las terminales nerviosas se ubican en pliegues musculares en cuya superficie se encuentra una formación diferenciada del resto de la fibra muscular, que es la placa motora muscular. Esta estructura es quimio sensible y contiene receptores colinérgicos en gran concentración sobre los bordes superiores de los pliegues de la placa motora enfrentados a las terminales nerviosas. El espacio que separa a ambas estructuras, se conoce como hendidura sináptica y es de 300 a 500 Å, con presencia de acetilcolina (ACh). El conjunto formado por terminal nerviosa y placa motora más sus estructuras de soporte, se denomina unión

neuromuscular. Se debe entender que no es una sinapsis en sentido estricto, ya que uno de los elementos anatómicos que la componen no es nervioso. (Kelly, 2012)

La ACh es sintetizada en el axoplasma de la terminal nerviosa a partir de colina y acetilcoenzima-A, esto gracias a la intervención de la enzima acetilcolintransferasa. La colina necesaria proviene tanto de fuentes metabólicas como de la disociación de la ACh de la unión neuromuscular; su entrada al soma de la terminal es regulado por dos sistemas transportadores: de alta y baja afinidad, respectivamente. La ACh endo terminal, es regulada por la acetilcolinesterasa y una parte de ella es almacenada en pequeñas vesículas reciclables llamadas sinaptosomas, que se liberan a la hendidura sináptica mediante exocitosis. Diversos autores han estimado el contenido de cada sinaptosoma entre 2 000 y 40 000 moléculas. La ACh liberada por la terminal nerviosa, cesa sus efectos al ser hidrolizada por la acetilcolinesterasa presente en la unión neuromuscular y por difusión fuera de la hendidura sináptica. (Kelly, 2012)

La contracción de una fibra muscular esquelética, es resultante de un complejo mecanismo fisiológico en el cual, posterior a la liberación de ACh en la hendidura sináptica, ésta se fija a las dos subunidades de los receptores colinérgicos de la placa motora de la fibrilla muscular, para concluir con la contracción muscular como se esquematiza a continuación. (Kelly, 2012)

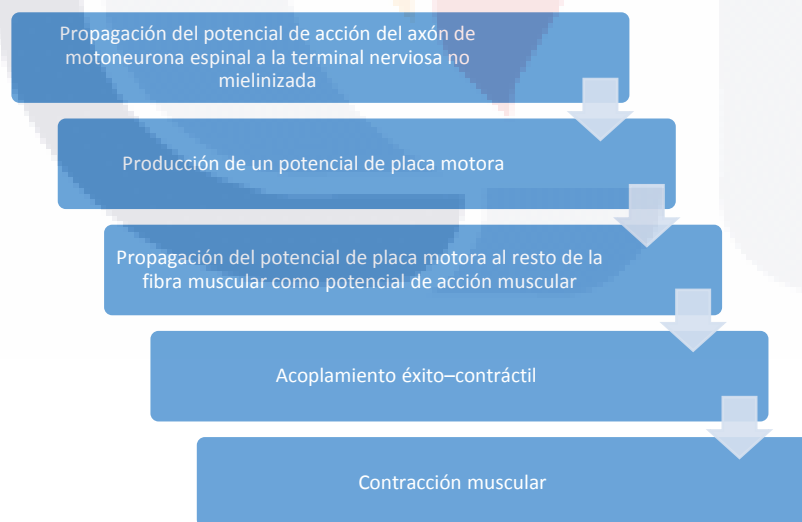


Ilustración 2 DIAGRAMA DE CONTRACCION MUSCULAR TOMADO DE CLINICA DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES

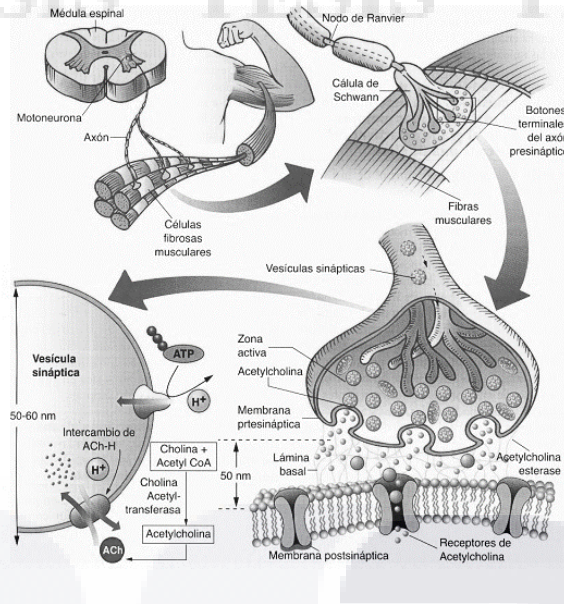


Ilustración 3 FISIOLÓGIA DE LA PLACA NAUROMUSCULAR. TOMADO DE mianatomia.wordpress.com

ACETILCOLINA

El neurotransmisor específico de la unión a nivel de la placa neuromuscular es la acetilcolina (ACh), además en los receptores muscarínicos y nicotínicos situados en el sistema nervioso central y en el sistema nervioso autónomo. Los receptores de la unión neuromuscular (UNM) son nicotínicos, de la familia de los receptores iónicos, que al unirse al receptor ocasionarán cambios en el mismo, facilitando el ingreso de Na^+ en el interior celular y llevando a la despolarización celular y a sus acciones sobre la contracción muscular.



Ilustración 4 REPRESENTACION DEL BOTON TERMINAL NEURONAL TOMADO DE INTERNET www.psicooactiva.com

La síntesis y secreción cuántica se realiza en el botón terminal de la neurona mediante la utilización de dos sustancias precursoras, el acetato y la colina, llevándose a cabo la síntesis de estas dos sustancias mediante el sistema enzimático acetilcolina transferasa (ChAT), que a

su vez necesita la presencia de la coenzima-A para transferir el acetato y luego integrar las vesículas del neurotransmisor y arrastrarlas a la pared de telodendrón, impulsadas por proteínas hasta su liberación cuántica a la hendidura sináptica. (Kelly, 2012)

MECANISMO DE ACCION DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES

Los relajantes musculares o bloqueadores neuromusculares, actúan ya sea compitiendo activamente con los receptores de acetilcolina de la unión neuromuscular o bloqueando los receptores de acetilcolina sin activarlos, lo que se conoce como bloqueo despolarizante y no despolarizante respectivamente (Bowman W. , 1964)

De este modo, de acuerdo a las diferencias electrofisiológicas en su mecanismo de acción, que origina diferentes tipos de respuesta a la estimulación nerviosa periférica, los relajantes musculares pueden ser clasificados en despolarizantes y no despolarizantes, según produzcan bloqueo de la transmisión neuromuscular por persistencia de la despolarización o por antagonismo de ésta. Sin embargo, existe también un proceso gradual entre el bloqueo despolarizante y el no despolarizante, que da origen al llamado bloqueo dual o bloqueo en fase II (Fisher, 1999)

BLOQUEO DESPOLARIZANTE.

Es un tipo de bloqueo producido por un estado de despolarización permanente de la placa motora, que hace que cualquier nuevo estímulo, caiga en el período refractario. Aunque antiguamente se usó el decametonio, en la actualidad la succinilcolina es el único BNM en uso que pertenece a este grupo (Lee, 1984)

Los bloqueadores neuromusculares despolarizantes (BNMD), se asemejan estereo químicamente a la acetilcolina y actúan imitando la acción despolarizante normal de la acetilcolina: se trata de agonistas de más larga duración que la acetilcolina, que se unen a los receptores nicotínicos colinérgicos post sinápticos de la placa motora. A diferencia de la acetilcolina, no son metabolizados en la unión neuromuscular por la acetilcolinesterasa, por lo que ocurre una despolarización prolongada que previene de una contracción muscular adicional hasta que la terminación motora sea repolarizada, lo que se traduce clínicamente en relajación muscular. La repolarización no puede ocurrir hasta que el relajante muscular difunda fuera de la hendidura sináptica (Galindo, 1971)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

A medida que los BNMD difunden, son metabolizados por una enzima que no está presente en la unión neuromuscular: la colinesterasa plasmática. Los BNMD también producen despolarización de los receptores pre sinápticos de la placa motora, lo que produce inicialmente una respuesta excedida a la estimulación nerviosa, que se visualiza clínicamente en forma de fasciculaciones y puede producir mialgias postoperatorias. El efecto de los BNMD es muy poco específico. Actúan también sobre los receptores extra unionales, lo que produce un aumento de la liberación de potasio, que puede resultar en hiperkalemia. Estimulan simultáneamente los receptores muscarínicos, ocasionando una serie de efectos secundarios (Galindo, 1971)

BLOQUEO NO DESPOLARIZANTE.

Es un tipo de bloqueo producido por los BNM que actúan compitiendo con la acetilcolina, el neurotransmisor de la unión neuromuscular, por los sitios de unión ubicados en las dos subunidades alfa de los receptores nicotínicos colinérgicos, que se encuentran especialmente a nivel post sináptico, pero también a nivel pre sináptico. La acetilcolina liberada de la terminación nerviosa se une a las dos subunidades alfa y hace que los canales iónicos se abran; el efecto de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND), es reducir o abolir la frecuencia de apertura de los canales. Las moléculas de BNMND se unen y desunen al receptor ejerciendo su acción sólo en milisegundos de unión; se disocian rápida y espontáneamente del receptor, para volver a unirse con ese mismo u otro receptor. Su actividad relajante finaliza por disociación gradual del receptor, desplazando el equilibrio agonista/antagonista en favor de la acetilcolina según el gradiente de concentración, que ocurre por distribución, metabolismo y excreción, haciendo disminuir su concentración y terminando por desaparecer de la unión neuromuscular. Basta con que una de las dos subunidades alfa sea ocupada por una molécula de BNMND para que el receptor sea bloqueado. Puesto que no tienen actividad intrínseca, actúan como antagonistas y no producen fasciculaciones (Dreyer, 1982)

Al bloquear los receptores de la placa motora destinados a la acetilcolina, los BNMND evitan la despolarización normal que se produce fisiológicamente, provocando una parálisis flácida. Para que exista bloqueo clínico, es preciso que más del 80% del total de los receptores estén ocupados, por lo que existe un gran margen de seguridad en cuanto al número de receptores que deben ser bloqueados para producir relajación (Waud, 1972)

El rol de los receptores nicotínicos colinérgicos pre sinápticos (ubicados en las terminaciones nerviosas pre sinápticas), sería permitir acelerar la movilización de las vesículas de acetilcolina desde los depósitos de reserva hacia los inmediatamente disponibles. De este modo, son parte de un sistema de retroalimentación positiva activada por el propio neurotransmisor, que funciona para mantener la liberación de acetilcolina durante estimulaciones a alta frecuencia. Los BNMND al unirse a los receptores pre sinápticos disminuyen la liberación de acetilcolina pre sináptica, lo que se traduce en fatiga o declinación de la respuesta a la estimulación tetánica, mientras que al unirse a los receptores post sinápticos previenen la despolarización de la membrana post sináptica, lo que se traduce en relajación muscular (Bowman W. C., Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction, 1980)

Los BNMND son por lo general, sales de amonio cuaternario, y más raramente aminas secundarias o terciarias, con una distancia inter amonio entre 4 y 19 Å. Sus efectos clínicos se caracterizan por una gran variación inter individual, tanto en cuanto a la intensidad del bloqueo como a su curso de acción. Pertenecen a este grupo todos los BNM de uso actual, con la excepción de la succinilcolina. (Katz, 1976)

BLOQUEO EN FASE II

Llamado también dual o de desensibilización. Es un tipo de bloqueo producido por el uso durante períodos largos o en altas dosis de BNMD, ya sea administrado en infusión, o en bolos repetidos. Se trata de un proceso gradual, en forma de progresiva transición de paso desde un bloqueo de tipo despolarizante (en fase I), a un bloqueo de tipo no despolarizante (en fase II) (Fisher, 1999)

QUÍMICA Y RELACIÓN ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

En términos generales, los BNMND derivan fundamentalmente de dos grupos químicos: las bencilisoquinolinas y los esteroides (Tabla I). Aunque algunos BNMND, como el alcuronio o el fazadinio no pertenecen a ninguno de estos dos grupos, su uso clínico fue en disminución por sus efectos colaterales y el desarrollo de nuevas drogas.

Tabla 1 Clasificación de los relajantes neuromusculares según su estructura química. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.

Bencilisoquinolinas	Esteroides
d-Tubocurarina, Atracurio, Doxacurio, Mivacurio Cisatracurio	Pancuronio Vecuronio Pipecuronio Rocuronio Rapacuronio

Las bencilisoquinolinas son compuestos con enlace éster, que también pueden ser químicamente manipulados para sufrir un metabolismo o degradación más rápida, acortando su efecto bloqueador. Históricamente tuvieron tendencia a la liberación de histamina y producir hipotensión, pero ésta se ha minimizado o abolido en el rango de las dosis clínicas. La manipulación de la estructura química de las bencilisoquinolinas, se ha modificado en el sentido de aumentar la potencia, de tal modo que su principal inconveniente, la liberación de histamina, no ocurra del todo en el rango de las dosis clínicas (Fisher, 1999)

Los esteroides, históricamente tuvieron tendencia al efecto vagolítico y producir taquicardia, pero ésta se ha minimizado o abolido en el rango de las dosis clínicas. El novedoso concepto de unir fragmentos similares a la acetilcolina a un esqueleto esteroideal, condujo al desarrollo de varios BNMND, desde la síntesis del pancuronio en 1964, hasta la frustrada incorporación del rapacuronio en 1999. La manipulación de la estructura química de los aminoesteroides, se ha modificado eliminando algunos radicales, de tal modo que su principal inconveniente, el efecto vagolítico, no ocurra del todo en el rango de las dosis clínicas. El caso del vecuronio y el pipecuronio, con un gran margen de seguridad en este aspecto, y en menor grado del rocuronio (Grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, 2008)

FARMACOCINETICA

El análisis farmacocinético comprende el estudio de los procesos de ciclo LADME (Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Eliminación), aplicado a los modelos que más se adaptan a los resultados experimentales. La velocidad de desaparición de los BNM de la sangre, se caracteriza por una fase inicial rápida, seguida de otra más lenta, adaptándose a modelos bi o tri compartimentales. La fase rápida corresponde en general a los procesos de distribución desde el compartimento central hacia los periféricos, y la fase lenta a los procesos de eliminación y metabolización, que se relaciona con el aclaramiento plasmático total (CL). Pero en algunos BNMND como el atracurio y el cisatracurio, la biodegradación de la molécula pasa a tener cierto papel importante en la fase inicial, y en el mivacurio pasa a ser la principal determinante de la fase inicial (Cook DR, 1992)

Mediante modelos matemáticos, puede calcularse las vidas medias de ambas fases ($t_{1/2\alpha}$ y $t_{1/2\beta}$) y los volúmenes de distribución central (VC) y total (VSS); el VC corresponde al volumen inicial en que se distribuye el BNM después de su administración endovenosa, y el VSS corresponde al volumen del compartimento central más el de los compartimentos periféricos, que se conoce comúnmente como volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario. En términos generales, estos valores están poco influenciados por la edad o la técnica anestésica, pero la patología renal o hepática puede alterarlos en diferentes proporciones en los diferentes BNM. (Warr J., 2011)

Todos los BNM se unen en forma reversible a las proteínas plasmáticas, especialmente a la albúmina, pero también a alfa-1 globulinas. En términos generales, la disminución de la unión a proteínas de una droga resulta en un aumento del VSS, pero como en la mayoría de los BNM es baja, sólo del orden del 30 a 60%, los cambios en la unión a proteínas tienen un mínimo efecto en su distribución y los cambios en las concentraciones plasmáticas de proteínas, conducen a cambios muy pequeños de la fracción libre de BNMND. En aquellos en que la unión a proteínas es mayor, puede haber aumentos significativos de la fracción libre del fármaco, como en casos de hipoproteinemia o al usarse simultáneamente fármacos que utilizan los mismos sitios de unión (como los antiinflamatorios no esteroideos). En general no es influenciada por la insuficiencia renal severa o la cirrosis. (Warr J., 2011)

Tabla 2 Valores medios de las variables farmacocinéticas más comunes de los BNM. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.

BNM	V _c (L/kg)	V _{ss} (L/kg)	CL (mg/kg/min)	t _{1/2} β (min)	Unión a Proteínas (%)
Alcuronio	0.15	0.35	1.3	143	40
Atracurio	0.05	0.20	6.6	21	51
Cisatracurio	0.05	0.25	6.8	22	
Doxacurio	0.08	0.23	2.5	76	42
Mivacurio		0.21	57	2.3	30
Pancuronio	0.10	0.26	1.8	132	29
Pipecuronio	0.11	0.31	2.8	137	30
Rocuronio	0.04	0.21	4.8	97	25
d-Tuboocurarina	0.03	0.25	2.4	84	56
Vecuronio	0.07	0.46	4.5	71	30

DISTRIBUCION

Por tratarse de moléculas muy polarizadas, la difusión de los BNM es baja y su distribución se limita a un volumen aproximadamente equivalente al líquido extracelular (0.15 a 0.45 L/kg). Es así que en sujetos sanos estas drogas tienen similares volúmenes de distribución; los VSS están limitados con algunas excepciones, a 0.2 – 0.3 L/kg y raramente exceden los 0.4 L/kg (28 litros en un adulto de 70 kg). Teniendo un CL relativamente bajo, los BNM son decisivamente dependientes de pequeños volúmenes de distribución para su rápida eliminación; si estas drogas fueran más ampliamente distribuidas, sus vidas medias de eliminación serían más prolongadas. (Bevan, 1988)

Los compuestos que poseen amonio cuaternario atraviesan las membranas lipoproteicas con gran dificultad. Moléculas tan grandes y ionizadas a pH fisiológico, atraviesan la barrera hematoencefálica en cantidades tan pequeñas, que no tienen significación clínica; esta es una propiedad decisiva de los BNM, ya que la ocupación de los receptores colinérgicos centrales causaría efectos colaterales indeseables. La barrera placentaria es menos eficiente y hay evidencia de que pequeñas cantidades, pueden ser detectadas en la circulación fetal. En la musculatura esquelética, los BNM escapan fácilmente desde los capilares hacia el líquido extracelular y alcanzan la placa motora por simple difusión a través de un gradiente de concentración acuosa. Este proceso es facilitado por la estructura del endotelio capilar en la musculatura esquelética, que está provista de numerosos poros intercelulares. También puede contribuir al rápido transporte de estas voluminosas moléculas ionizadas la pinocitosis, una característica muy particular de los capilares del músculo. (Warr J., 2011)

METABOLISMO

El metabolismo es el principal responsable del aclaramiento de la succinilcolina, mivacurio, cisatracurio y el atracurio. La succinilcolina es hidrolizada muy rápidamente en el plasma por la colinesterasa plasmática. El mivacurio es hidrolizado in vitro a un 70-88% y el doxacurio a un 6% de la velocidad de la succinilcolina. (Basta S. J., 1988) El cisatracurio y el atracurio se degradan por eliminación de Hoffman, y el atracurio además por hidrólisis éster (Liu, 2012)

ELIMINACION

Todos los BNM son eliminados por el riñón (orina) y/o por el hígado (bilis) en diferentes proporciones según el fármaco. Sin embargo, la eliminación renal es básica en todos los

BNM; todos los otros aclaramientos, como el aclaramiento hepático, así como alto grado de metabolismo y/o degradación, son suplementarios y aditivos, y contribuyen secundariamente a acortar la duración del efecto. La succinilcolina es el BNM que menos depende de la función renal para su eliminación. (Warr J., 2011)

Tabla 3 Resumen del metabolismo y la eliminación de los BNM más utilizados. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.

BNM	Metabolismo	Metabolitos	Eliminación	
			Riñón (%)	Hígado (%)
Succinilcolina	Colinesterasa Plasmática (98-99%)	Succinilmonocolina Colina	< 2%	0
Mivacurio	Colinesterasa Plasmática (95-99%)	Monoéster cuaternario Aminoalcohol cuaternario	< 5%	0
Atracurio	Eliminación de Hoffman (15%) Hidrólisis Ester (25%)	Laudanosino Monoacrilato cuaternario Alcohol cuaternario Acido cuaternario	60%	0
Cisatracurio	Eliminación de Hoffman (77%)	Laudanosino Monoacrilato cuaternario	16%	0
Vecuronio	Hígado (30-40%)	3-desacetilvecuronio 17-desacetilvecuronio 3.17-desacetilvecuronio	40-50%	50-60%
Rocuronio	Hígado	17-desacetilrocuronio 16-N-desalilrocuronio	< 10%	> 70%
Pancuronio	Hígado (10-20%)	3-desacetilpancuronio 17-desacetilpancuronio 3.17-desacetilpancuronio	85%	15%
Pipecuronio	Hígado (10%)	3-desacetilpipecuronio 17-desacetilpipecuronio 3.17-desacetilpipecuronio	> 90%	< 10%
Doxacurio	Ninguno	Ninguno	> 98%	< 10%
d-Tubocurarina	Ninguno	Ninguno	80%	20%

FARMACODINAMIA

Aunque las concentraciones plasmáticas de los BNM comienzan a caer inmediatamente después de su administración, el efecto de bloqueo tarda por lo menos 1 minuto en comenzar, aumenta y se mantiene a pesar de que las concentraciones plasmáticas siguen descendiendo. Esta especie de contradicción ocurre porque el sitio efector es la unión neuromuscular y no el plasma. Para evitar este problema, se han desarrollado modelos farmacodinámicos que incorporan el retardo causado por la difusión del fármaco hacia y desde la unión neuromuscular, permitiendo estimar la concentración real de la droga en la unión neuromuscular, y derivar relaciones concentración-efecto verdadera: la concentración plasmática 50 en estado de equilibrio estacionario ($C_{p_{ss50}}$) y la constante de transferencia (keo). Además, debe considerarse la potencia del bloqueo a través del cálculo de la curva dosis respuesta, definir con precisión el tiempo de inicio de acción, duración de acción e índice de recuperación y precisar el bloqueo diferencial de los distintos grupos musculares. Concentración plasmática 50 ($C_{p_{ss50}}$) y Constante de transferencia (keo): Se trata de parámetros farmacodinámicos derivados de estudios en que se ha usado simultáneamente modelos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La $C_{p_{ss50}}$ es la concentración de BNM en la unión neuromuscular que produce un 50% de disminución de la amplitud de la fuerza

contráctil, medida con electromiografía del músculo aductor del pulgar después de una estimulación del nervio cubital. En farmacología experimental es la expresión de la potencia de un BNM. En términos generales, mientras menor es su valor, más potente es el fármaco. La k_{eo} es la constante de velocidad para el equilibrio de la droga entre el plasma y la unión neuromuscular; es un valor teórico, pero que permite tener un indicador de la velocidad de instalación del bloqueo. Depende fundamentalmente de los parámetros circulatorios y del coeficiente de partición. En términos generales, cuanto menor es su valor, con más rapidez se inicia el efecto del BNM. (Warr J., 2011)

INICIO DE ACCION

El inicio de acción de un BNM, se define como el tiempo transcurrido entre el comienzo de la administración endovenosa (que debe hacerse en 5 segundos), hasta que se logra el mayor bloqueo (cuando es menor de 95%), o hasta que se logra un bloqueo de 95% (cuando se llega a un bloqueo de 95% o más). El tiempo requerido para producir 100% de depresión de la respuesta a un estímulo no se relaciona con el bloqueo máximo, que se produce antes, cuando ocurre la máxima ocupación de receptores en la unión neuromuscular. El tiempo de inicio de acción depende principalmente de características propias del paciente como el débito cardíaco, el tiempo circulatorio y el flujo sanguíneo muscular. Características propias del relajante, como la potencia (DE_{50}), la afinidad por el músculo y la difusión (k_{eo}), son menos importantes. (Bowman W. C., Neuromuscular blocking agents, past, present and future. The onset of neuromuscular blockade., 1990)

El tiempo de inicio de acción de los BNMND esteroideos y bencilisoquinoleínicos (Kopman, 1989) es proporcional a su potencia: a menor potencia, menor tiempo de inicio de acción y viceversa. Debe haber más del 75% de receptores ocupados para producir signos clínicos de bloqueo, por lo que el número de moléculas de un BNMNM que tienen que llegar a la hendidura sináptica para producir cierto grado de bloqueo es relativamente constante. Una droga menos potente (como el rocuronio), es administrada en una dosis relativamente alta ($DE_{95} = 0.3 \text{ mg/kg}$); sin embargo, hay un gran número de moléculas disponibles para difundir más rápidamente hacia la unión neuromuscular, que el menor número de moléculas aportados por una droga más potente (como el doxacurio), que es administrada en dosis más bajas ($DE_{95} = 0.025 \text{ mg/kg}$). De este modo, es más probable que un BNMND menos potente tenga un tiempo de inicio de acción más corto.

Así como la potencia tiene relación con el tiempo de inicio de acción, también es importante el tiempo en que la droga alcanza el equilibrio entre el plasma y la unión neuromuscular (keo); un equilibrio rápido, acorta el tiempo de inicio. El aumento de la dosis ha sido utilizado para disminuir los tiempos de inicio de acción en BNM, sin embargo, algunos pacientes pueden presentar efectos secundarios que no aparecen con dosis habituales y todos prolongan el bloqueo. Se ha usado hasta 8 DE₉₅ de vecuronio, disminuyendo el tiempo de inicio de acción en 1 minuto (2.5 a 1.5 minutos), y 4 DE₉₅ de rocuronio, disminuyendo el tiempo de inicio a niveles de la succinilcolina (de 1.5 a 1 minuto), pero en ambos casos a expensas de una larga y variable duración del bloqueo, que convierte un útil y versátil BNMMD de duración intermedia, en un relajante de larga duración con un espectro reducido de indicaciones, agregando en el caso del rocuronio, un moderado efecto vagolítico. (Bowman W. C., Neuromuscular blocking agents, past, present and future. The onset of neuromuscular blockade., 1990)

La velocidad con que los BNM alcanzan el sitio efector depende del débito cardiaco y el flujo sanguíneo muscular. La disminución del débito cardiaco que ocurre con el envejecimiento, es responsable del aumento del tiempo de inicio de acción de la mayoría de los BNM; el efecto beta bloqueador adrenérgico del esmolol produce el mismo efecto (Szmuk, 2000).

El aumento del débito cardiaco producido por pequeñas dosis de efedrina, produce una disminución del tiempo de inicio de acción del rocuronio (Muñoz H. G., 1997). Por otra parte, los músculos más perfundidos como el diafragma, se relajan antes que los menos perfundidos como el aductor del pulgar. (Ghai, 2006)

Tabla 4 Clasificación de los BNM según su tiempo de inicio de acción. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.

CORTO		INTERMEDIO		LARGO	
Succinilcolina	1	Atracurio	2,5	Pancuronio	3,5
Rocuronio	1,5	Vecuronio	2,5	Pipecuronio	3,5
		Mivacurio	2,5	d-Tubocurarina	3,5
				Cisatracurio	5
				Doxacurio	6

La única situación clínica que requiere de un breve tiempo de inicio de la relajación muscular, es la inducción rápida en el paciente con estómago lleno. En el resto de los casos, es un factor secundario y toda anestesia puede ser inducida con BNMND, independientemente de su tiempo de inicio de acción, tanto para la intubación como para el mantenimiento de la relajación. La mayoría de las veces la elección de la droga va a depender

de otros factores. La succinilcolina es el relajante muscular de más corto inicio de acción, por lo que se ha usado tradicionalmente en los pacientes con mayor riesgo de aspiración, ya sea por estómago lleno real o virtual. Con las dosis de intubación habitual de 1 mg/kg (5 DE₉₅), su tiempo de inicio es de 1 minuto. Sin embargo, existe una gran tendencia a sustituir esta droga por estar asociada frecuentemente a efectos indeseables o potencialmente peligrosos. (Tran, 2015)

DURACION DE ACCION

La duración clínica de un BNM se define como el tiempo transcurrido entre el final de su administración endovenosa y la recuperación del 25% de la altura de la respuesta al estímulo único. Puede medirse también la duración hasta el 10% o el 50% de recuperación: se habla entonces de duración T10, T25 o T50. La duración total es el tiempo transcurrido entre el final de su administración endovenosa y la recuperación del 80% de la relación T4/T1 del tren de 4 estímulos, que se correlaciona con índices clínicos de recuperación (capacidad vital y fuerza inspiratoria normal). La recuperación total verdadera sin embargo ocurre cuando hay una recuperación del 90% de la relación T4/T1 del tren de 4 estímulos, debido a que los músculos que protegen la vía aérea son muy sensibles al bloqueo residual y pueden predisponer a la aspiración de contenido gástrico. (Eriksson, 1997)

La duración de un BNM depende de una serie de variables: la edad, estados patológicos que interfieran con su metabolismo o eliminación, los agentes anestésicos inhalatorios, el uso concomitante de succinilcolina o de otros relajantes, la temperatura corporal, el embarazo, el estado ácido básico, la obesidad, el uso concomitante de drogas que pudieran interactuar con los bloqueadores, etc. A diferencia de lo que ocurre en el inicio de acción, la duración de acción depende más de las concentraciones plasmáticas de BNM, lo que a su vez depende de la distribución, el metabolismo y la eliminación. Los BNM pueden ser clasificados de acuerdo a su duración de acción en tres grupos: de duración corta (10 a 20 minutos), intermedia (30 a 60 minutos) y larga (120 a 180 minutos) (Fisher, 1999)

Tabla 5 Clasificación de los RNM según su duración de acción en minutos. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.

CORTA		INTERMEDIA		LARGA	
Succinilcolina	5-10	Atracurio	40-50	Pancuronio	60-80
Mivacurio	15-20	Vecuronio	35-45	Pipecuronio	80-120
		Rocuronio	30-60	Doxacurio	85-125
		Cisatracurio	40-50	d-Tubocurarina	60-100

FACTORES QUE MODIFICAN EL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Existen factores que modifican la respuesta neuromuscular durante el trans anestésico, esto es de suma importancia pues en ocasiones, estos cambios en el perfil farmacológico del relajante neuromuscular serán deletéreos.

ANTIBIOTICOS Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES

Es común la administración de antibióticos en el trans anestésico como dosis profiláctica; esta práctica ha demostrado interacción con los relajantes neuromusculares en forma de potencialización o favorecimiento de la relajación.

Dentro de los antibióticos que se ha observado causan potenciación del bloqueo neuromuscular, el grupo de los aminoglucósidos tales como estreptomicina, gentamicina, amikacina, tobramicina y azitromicina, que interfieren en la entrada de calcio a nivel pre sináptico. Así se bloquea el mecanismo de liberación, disminuye la secreción local de Ach y se favorece el bloqueo neuromuscular. Las tetraciclinas, las polimixinas, las lincosamidas y la clindamicina, además del mecanismo de bloqueo pre sináptico, tienen otra contribución a nivel post sináptico, al bloquear directamente al receptor de ACh. (Romo-Zúñiga, 2012)

HALOGENADOS Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES

Otros medicamentos relacionados con la potencialización de los bloqueadores neuromusculares son los agentes inhalados, ya que su efecto de potenciación ocurre en forma central y periférica a nivel post sináptico. (Romo-Zúñiga, 2012)

Estos compuestos acortan el tiempo de apertura del canal iónico y parecen generar cierta desensibilización del mismo, así como disminución de la liberación de ACh a nivel muscular. Este efecto ha disminuido con los nuevos fármacos. El halotano y el enflurano son los que más tienen este efecto, mientras que el desflurano es el que menos lo produce. Aún hay controversia acerca de si el xenón tiene o no efectos sobre el BNM. (Romo-Zúñiga, 2012)

Los fármacos halogenados pueden inducir efectos clínicamente importantes como amnesia, hipnosis y relajación muscular, incrementando el bloqueo neuromuscular producido por relajantes neuromusculares no despolarizantes, esto demostrado por varios estudios en los

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

cuales se observó una amplificación en el bloqueo neuromuscular reflejado en los valores del tren de cuatro. (Ling Ye, 2015)

A pesar de los avances tecnológicos, el sitio específico de acción de los anestésicos inhalados en el bloqueo neuromuscular no está claro, algunos autores creen que la médula espinal es uno de los sitios de acción, sin embargo, se desconoce si el sevoflurano tiene efectos directos sobre el músculo esquelético. (Ling Ye, 2015)

ANESTESICOS LOCALES Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES

Los anestésicos locales tienen efectos que potencian la acción de los relajantes musculares. El mecanismo sugerido, es la reducción de la liberación neuronal de ACh y la estabilización de la membrana post sináptica, y se cree que también la reducción de la duración del estado abierto del canal. (Romo-Zúñiga, 2012)

Altas dosis de anestésicos locales, prolongan el tiempo de acción de los bloqueadores neuromusculares por reducción de la formación y de la liberación neuronal de ACh, por depresión de la conducción nerviosa, por depresión de la movilización y liberación de ACh, reducción de la duración de la apertura del canal de los receptores nicotínicos de ACh post sináptico y por reducción de la contracción muscular. (Loyola, 2006) Los anestésicos locales influyen en la transmisión neuromuscular y potencian el efecto del rocuronio. La lidocaína aumenta el bloqueo producido por el rocuronio, pues se ha identificado su acción a nivel pre sináptico. (Loyola, 2006) (Braga Ade F, 2009)

ANTAGONISTAS DE LOS CANALES DE CALCIO Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES

Los antagonistas de los canales de calcio potencian la acción de los BNM no despolarizantes, posiblemente por la reducción de la entrada del calcio a la terminal nerviosa. Esta prolongación de la duración total del bloqueo, puede llevar a una parálisis prolongada e insuficiencia respiratoria, especialmente cuando la asociación incluye el verapamilo con el pancuronio. Su interacción resulta controvertida, toda vez que algunos investigadores han concluido que ellas por sí mismas, producen relajación neuromuscular, otros que potencian la presencia de contracturas musculares y en otros que no interactúan con estos fármacos. (Escobar, Interacciones farmacológicas con el uso de bloqueantes neuromusculares, 2014)

SULFATO DE MAGNESIO Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES

Según la bibliografía consultada, se sabe que 40 mg/kg de sulfato de magnesio disminuye en un 25% la ED₅₀ del vecuronio y a la mitad el tiempo de instauración. Además, prolonga la duración del efecto al doble. Esta interacción se observa con otros relajantes musculares no despolarizantes como el pancuronio, pero no, por ejemplo, con el rocuronio o cisatracurio con el que sólo se ha observado una prolongación de la duración de acción. (Muñoz E. A., 2005)

Una reducción similar en los requerimientos de los anestésicos fue observada para los relajantes musculares. En pacientes bajo cirugía cardíaca, el sulfato de magnesio prolongó significativamente la duración de la intubación y la dosis de mantenimiento de cisatracurio y redujo la dosis total administrada intra operatoriamente. (Pinard, 2003).

Con rocuronio, el tiempo de inicio del bloqueo neuromuscular fue significativamente más corto cuando se administró sulfato de magnesio. (Czarnetzki, 2010)

En cuanto a los factores orgánicos o propios del paciente, existen condiciones las cuales tendrán especial interacción con los BNM de tal forma que la hipocalcemia aumenta el bloqueo neuromuscular producido por los BNM, la hipercalcemia implica una disminución de la sensibilidad a los BNM. (Romo-Zúñiga, 2012)

HIPOTERMIA Y RELAJANTES NEUROMUSCULARES

La hipotermia es otro de los factores que puede alterar el metabolismo y la excreción de los BNM. Los requerimientos de todos los BNM están reducidos y el descenso del metabolismo es más significativo, específicamente en el caso del cisatracurio, por disminución de la degradación de Hofmann; en contraste, la hipertermia favorece una más rápida metabolización a través de la eliminación de Hofmann del cisatracurio. (Miller, 2010), (Romo-Zúñiga, 2012)

La hipotermia inadvertida se presenta con frecuencia durante el trans anestésico y se desarrolla rápidamente dentro de la primera hora posterior a la inducción de anestesia general, esto al ser expuesto al ambiente que se presenta en un quirófano promedio. (Sessler, 1991)

El descenso de la temperatura dentro de quirófano puede ir de 1.6 °C dentro de la primera hora, hasta 2.8 °C en las tres primeras horas, en un ambiente con un flujo de aire climatizado a 22°C. (Hee Jong Lee, 2015)

Como es bien sabido, la hipotermia perioperatoria está asociada con situaciones adversas tales como aumento de la incidencia de isquemia miocárdica, coagulopatías, temblor postoperatorio e infección de tejidos blandos. En el caso del vecuronio se ha documentado que el tiempo de bloqueo neuromuscular se ha prolongado al doble cuando la temperatura ha descendido hasta 34.5 °C. (Heier T., 1991)

EFFECTOS COLATERALES DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

EFFECTOS CARDIOVASCULARES.

Los efectos cardiovasculares de los relajantes musculares derivan de su falta de especificidad por los receptores nicotínicos colinérgicos de la placa motora, aunque en los últimos años se han introducido agentes cada vez más seguros. Su semejanza estructural con mediadores como la acetilcolina, hace que tengan acción en otros territorios, y su capacidad de liberar histamina u otras sustancias vasoactivas puede producir una serie de efectos clínicos indeseados. Los efectos cardiovasculares de los relajantes musculares no despolarizantes pueden deberse a uno o una combinación de los siguientes factores. (Ostergaard, 1989)

1. Bloqueo de los receptores muscarínicos: Efecto vagolítico (taquicardia). Para medir y establecer un margen de seguridad de los BNM con relación a su efecto vagolítico por bloqueo de los receptores muscarínicos, se utiliza la relación dosis efectiva 50 para el bloqueo vagal (DE₅₀ BV) / dosis efectiva 95 para el bloqueo neuromuscular (DE₉₅ BNM). La dosis DE₅₀ para el bloqueo vagal, corresponde a la dosis de relajante necesaria para elevar en un 50% la frecuencia cardiaca. La dosis DE₉₅ para bloqueo neuromuscular, es la dosis necesaria para producir una depresión de un 95% de la respuesta del aductor del pulgar ante un estímulo eléctrico estandarizado en el nervio cubital. Los efectos colaterales están ausentes en la práctica clínica si el margen de seguridad es mayor de 5; son débiles si la relación es 3 a 4, moderados si es 2 o 3 y son prominentes si es 1 o menos. Mientras mayor sea la relación DE₅₀ BV / DE₉₅ BNM, menor es el efecto vagolítico. (Ostergaard, 1989)
2. Bloqueo ganglionar: Efecto gangliopléjico (hipotensión). El efecto gangliopléjico producido por el bloqueo de los receptores nicotínicos del ganglio autonómico,

produce un deterioro de los reflejos autonómicos desencadenados durante la cirugía, lo que puede traducirse clínicamente en una hipotensión intra operatoria. La forma de medir el margen de seguridad de los BNM con relación a su efecto bloqueador ganglionar en animales de experimentación es con la relación dosis efectiva 50 para bloqueo ganglionar (DE₅₀ BG) / dosis efectiva 95 para bloqueo neuromuscular (DE₉₅ BNM). La DE₅₀ BG se determina mediante la contracción de las membranas nictitantes del gato a nivel pre ganglionar y post ganglionar. (Ostergaard, 1989)

Tabla 6 Comparación del efecto vagolítico de RNMND. Relación de DE₅₀ para bloqueo vagal / DE₉₅ para BNM. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.

BNM	DE₉₅ BNM (mg/kg)	DE₅₀ BV (mg/kg)	RELACION DE₅₀ BV / DE₉₅ BNM
Pancuronio	0,06	0,18	3
Rocuronio	0,30	2,10	7
Atracurio	0,25	4,00	16
Vecuronio	0,05	1,00	20
Cisatracurio	0,05	1,35	27

3. Aumento de la liberación de noradrenalina: Efecto simpaticomimético (hipertensión).
4. Bloqueo de la recaptación de noradrenalina: Efecto simpaticomimético (hipertensión).
5. Liberación de histamina: Efecto vasodilatador (hipotensión). Entre el 8 y 73% de los pacientes sometidos a anestesia general presentan algún grado de liberación de histamina debido a alguna de las drogas usadas durante la anestesia. Los BNMND del grupo de las bencilisoquinolinas tienen una especial tendencia a producir liberación de histamina. El mivacurio, el atracurio y la d-tubocurarina aumentan significativamente los niveles de histamina después de 1 (370%, 234% y 252% respectivamente) y 3 minutos (223%, 148% y 157% respectivamente) de su administración endovenosa. Esto se correlaciona con cambios paralelos significativos de aumento de la frecuencia cardiaca y disminución de la presión arterial media. Con el aumento de la potencia del doxacurio y el cisatracurio, se logró que no liberaran histamina en dosis clínicas. (Ostergaard, 1989)

Este tipo de liberación de histamina se trata de una exageración del efecto farmacológico: no está mediada por anticuerpos y no necesita de una exposición previa. Su traducción clínica es generalmente menos severa que una reacción inmunológica, pues la liberación de histamina es menos masiva. (Ostergaard, 1989)

En el paciente anestesiado, la histamina puede producir una serie de efectos clínicos, entre otros: disminución de la presión arterial, debido a una poderosa acción vasodilatadora sobre

las arteriolas periféricas, presumiblemente por un efecto directo de relajación sobre los receptores h1 y h2 de la musculatura lisa vascular; alteración del inotropismo y cronotropismo por acción sobre receptores h2; incrementos en el flujo coronario, el potasio y las catecolaminas; bronco constricción en individuos susceptibles; eritema de la piel de cara, cuello y parte superior del tórax. La manifestación más leve es exclusivamente cutánea y cercana al sitio de punción venosa. La liberación de histamina es favorecida por la administración rápida del bolo y por antecedente de paciente atópico. Puede ser reducida disminuyendo la velocidad de inyección del BNM y prevenido con una profilaxis de bloqueadores h1 y h2. Su efecto hipotensor es dosis dependiente pero no es aditivo al dividir la dosis; con dosis subsecuentes se observa una clara taquifilaxia al efecto liberador de histamina. Los signos clínicos de eritema cutáneo, urticaria y broncoespasmo, y los cambios hemodinámicos asociados a la liberación de histamina, están relacionados con aumento de niveles de más de 200% y coinciden con los niveles más altos de la droga en la sangre. El margen de seguridad de los BNM con relación a la liberación de histamina se mide con la relación dosis efectiva 50 para liberación de histamina (DE₅₀ LH) / dosis efectiva 95 para bloqueo neuromuscular (DE₉₅ BNM). La DE₅₀ LH corresponde a la dosis de BNM que en el 50% de los pacientes sube la tasa de histamina al doble de las concentraciones habituales al ser administrado rápidamente en bolo. (Ostergaard, 1989)

Tabla 7 Comparación del efecto liberador de histamina de los BNMND; Relación DE₅₀ para liberación de histamina DE₉₅ para BNM. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.

BNM	DE ₉₅ BNM (mg/kg)	DE ₅₀ LH (mg/kg)	RELACION DE ₅₀ LH / DE ₉₅ BNM
d-Tubocurarina	0.480	0.3 – 0.5	0.6 – 1.0
Atracurio	0.210	0.3 – 0.5	1.5 – 2.5
Mivacurio	0.075	0.2 – 0.24	2.0 – 3.0
Doxacurio	0.024	>0,08	>4.0
Cisatracurio	0.048	>0,4	>8.0

EFFECTOS SOBRE LA PRESIÓN INTRACRANEANA.

Los relajantes musculares son seleccionados en los pacientes neuro quirúrgicos y neuro vasculares, más que nada pensando en sus potenciales efectos cardiovasculares: debe evitarse los agentes que causan aumento o disminución de la presión arterial. En términos generales, los relajantes más liberadores de histamina y que producen más hipotensión, tienen un mayor potencial de elevar la presión intracraneana. El vecuronio como relajante de duración intermedia, y el pipecuronio y doxacurio como relajantes de larga duración, son los más

indificados en pacientes neuro quirúrgicos. Durante el intraoperatorio no interfieren con la presión intracraneana (Fisher, 1999).

EFECTOS SOBRE LA PRESIÓN INTRAOcular.

Los bloqueadores no despolarizantes en términos generales, disminuyen la presión intraocular, por la disminución de la presión ejercida por los músculos extraoculares sobre el globo ocular. Sin embargo, el efecto de estas drogas sobre la presión intraocular es mucho menos importante que el de otros agentes o el de la ventilación. La d-tubocurarina el pancuronio y el rocuronio disminuyen la presión intraocular; los resultados con el vecuronio son contradictorios: algunos la disminuyen y otros no la modifican; el atracurio no la modifica significativamente (Schneider, 1986)

ALERGIA.

Existen reportes de reacciones alérgicas prácticamente para todos los BNM. La incidencia comunicada es variable de un país a otro, debido probablemente a su distinta frecuencia de uso y a diferencias propias de las poblaciones estudiadas. Las reacciones anafilácticas a los BNM son mediadas por IgE, sin activación de la vía del complemento, y sus manifestaciones clínicas son generalmente más graves que en las reacciones anafilactoides. Las reacciones anafilactoides probablemente no son inmunes, sino que representan una respuesta farmacológica exagerada poco común, en individuos especialmente sensibles. (Basta, 1992)

MONITORIZACION DE LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR

En cuanto a la monitorización neuromuscular (la cual se considera imprescindible en la administración de bloqueadores neuromusculares) la bibliografía consultada refiere lo siguiente.

Los cuatro estímulos del tren de cuatro desaparecen o se amortiguan en orden inverso al grado de profundidad del bloqueo, de tal forma que la desaparición de la cuarta respuesta se obtendrá al estar ocupados de un 75-80% de los receptores, la tercer respuesta ocupación del 85%, la segunda respuesta del 85-90% y la abolición de la primera respuesta al estímulo eléctrico del tren de cuatro ocurre cuando un 90-95% de los receptores están ocupados por relajante. (Aldrete, 2004) (Miller, 2010)

Gracias a los trabajos de Beecher y Todd en 1954, que publicaron la toxicidad de la d-tubocurarina y la mortalidad derivada de su uso con respecto a los pacientes que no la recibían, un grupo de autores como Christie y Churchill-Davidson sugirieron en 1958, el uso de un neuroestimulador como una herramienta en el diagnóstico de la apnea prolongada después del uso de un bloqueante neuromuscular. Estos investigadores popularizaron la observación de la respuesta del adductor pollicis (AP) estimulado por el nervio cubital en la muñeca. La monitorización neuro muscular (MNM), es una buena guía cuando es preciso administrar un bloqueante neuromuscular, pues mejora significativamente la calidad de la intubación y disminuye las lesiones en la vía aérea. También es útil para mantener un bloqueo neuromuscular adecuado. También es de gran utilidad en el diagnóstico de la parálisis residual del paciente. (López J. F., 2012)

El único método satisfactorio de determinar un grado de bloqueo neuromuscular, es estimular un nervio motor con una corriente eléctrica y observar el grado de contracción de los músculos inervados por ese nervio. (Churchill-Davidson, 1965)

El objetivo principal de la MNM es informar sobre el grado de bloqueo neuromuscular únicamente en el músculo paralizado, sin embargo, existen diferencias sustanciales entre los diversos grupos musculares en la economía. El músculo AP no refleja el bloqueo neuromuscular de la musculatura laríngea. Para la cirugía de tórax o abdominal donde se necesite profunda relajación, una segunda opción es monitorizar un músculo con similar comportamiento a la musculatura diafragmática y laríngea, como es el músculo corrugator supercilii (CSC). (Hemmerling T., 2002)

Para la extubación, en cambio, se prefiere monitorizar el AP, al ser un músculo más sensible. Una recuperación completa del AP descarta cualquier problema de parálisis residual (PR). (López F. C., 2002)

Para fines de esta tesis se utiliza un neuroestimulador que proporciona el estímulo eléctrico en forma de tren de cuatro, enviando cuatro estímulos únicos pero continuos, apreciando la característica fundamental del bloqueo neuromuscular no despolarizante, que consiste en la observación de “debilitamiento” o decreciente de la respuesta muscular al estímulo, hasta no contar con la contracción de la primera respuesta al tren de cuatro (TOF por sus siglas en ingles).

RESPUESTA DE LOS DIFERENTES GRUPOS MUSCULARES A LA ESTIMULACION ELECTRICA

Los diferentes grupos musculares tienen diferente sensibilidad a los BNM, existiendo una amplia variedad de respuesta en cuanto al inicio y duración de acción en los diferentes músculos. (Naguib, 2007).

Los grupos musculares más sensibles en orden decreciente son: ojo, cabeza y cuello; luego los músculos del abdomen y las extremidades, sin diferencia entre las superiores e inferiores; más resistentes son los músculos intercostales y de la cara, y el más resistente es el diafragma.

La recuperación de la fuerza muscular ocurre generalmente en orden inverso. El comportamiento de las cuerdas vocales es difícil de evaluar, pues es diferente con los diversos BNM. En general los BNM bloquean antes los músculos de la laringe que los músculos de las extremidades, pero esto es especialmente llamativo con la succinilcolina. El efecto práctico de este hecho, es que pueden obtenerse buenas condiciones de intubación antes de estar completamente paralizado el aductor del pulgar, puesto que la parálisis de las cuerdas vocales precede a la del aductor del pulgar, pero ésta no es una técnica recomendable en pacientes con estómago lleno. Por el contrario, como el bloqueo máximo es menos intenso en las cuerdas vocales, el aductor del pulgar puede estar completamente paralizado con una dosis insuficiente para producir parálisis total en los músculos de la laringe. El diafragma es el músculo más resistente al bloqueo. Requiere un 90% o más de receptores ocupados para producir parálisis y tiene un comportamiento muy particular. Se relaja más rápidamente que el aductor del pulgar, se recupera más rápidamente que el aductor del pulgar y necesita una mayor dosis para igual profundidad de relajación. Esto ocurre tanto con los BNMD como con los BNMND. Este gran margen de seguridad del diafragma, hace que pueda contraerse cuando los músculos de las extremidades y la vía aérea superior están aún bloqueados. (Hemmerling, 2000)

Se ha atribuido esta diferencia de respuesta, al muy irregular sanguíneo que irriga los diferentes músculos, lo que origina variables tiempo de equilibrio en el sitio efector. También se ha tratado de explicar el hecho por diferencias morfológicas entre las fibras musculares o diferencias ultra estructurales entre las uniones neuromusculares. Las placas motoras del diafragma y el aductor del pulgar son muy diferentes. La mayor superficie de contacto de las membranas post sinápticas del diafragma, sugiere un acceso más rápido de la droga. El efecto

práctico de este hecho es que en intervenciones que requieren un bloqueo profundo, debe usarse el conteo post-tetánico y no tren de cuatro estímulos en el aductor del pulgar para monitorizar la relajación abdominal. Por el contrario, una recuperación de los 4 estímulos del tren de cuatro a nivel del pulgar, asegura que en la musculatura respiratoria ha ocurrido una recuperación completa. (Fisher, 1999)

TREN DE CUATRO

La técnica del TOF ha permanecido como el método más útil para la evaluación de la función neuromuscular durante más de 40 años, debido a su simplicidad y a su facilidad de evaluación. Este método se basa en la observación de que el aumento en la frecuencia de estimulación produce fatiga muscular o debilitamiento. La frecuencia del TOF es lo suficientemente lenta para distinguir las contracciones de forma individualizada y lo suficientemente rápida para observar debilitamiento. (López J. F., 2012)

El tren de cuatro, (train of four o TOF) es el método estándar de la MNM, por lo que se ha observado que cuando se producen cuatro estímulos eléctricos en intervalos de 0,5 segundos, habrá un progresivo debilitamiento de las respuestas sucesivas en pacientes con efecto de RNMND y que la magnitud del debilitamiento depende del grado de RNM. La proporción resultante de la división de la cuarta respuesta entre la primera respuesta evocada es el train-of-four ratio (TOFR)

Para fines prácticos, previo al uso adecuado del TOF debemos obtener una respuesta control que se considera una respuesta basal la cual se obtiene posterior a la inducción anestésica pero antes de la administración del RNMND; una vez obtenida esta respuesta basal, se administra el relajante RNMND y se evalúa la pérdida de la fuerza al estímulo eléctrico en su patrón característico de debilitamiento progresivo de la respuesta. (Suzuki, 2006)

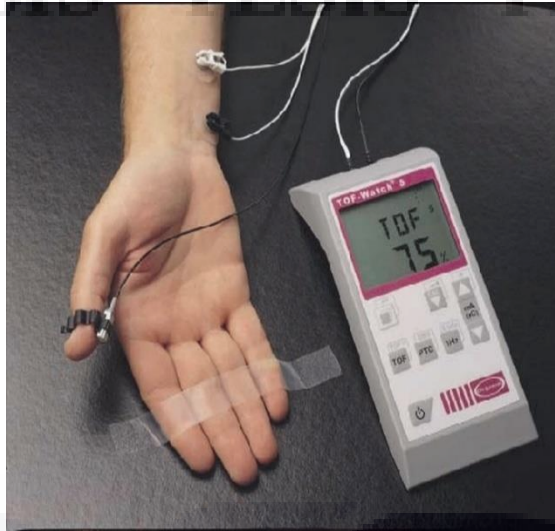


Ilustración 5 MONITORIZACION DEL ADDUCTOR POLLICIS. TOMADO DE LA WEB

Se evalúa el índice TOF o TOFR, que es la división de la fuerza de contracción entre la cuarta y la primera respuesta, considerando como valor normal o sin riesgo de parálisis residual cuando se obtiene un valor de TOFR mayor de 0.9. (Capron F., Claire Hottier, Claude Meistelman, & Thomas Fuchs-Buder, 2004)

A pesar que para esta tesis el método de estimulación para la monitorización de la relajación neuromuscular fue el TOF, es importante conocer los demás métodos de la misma.

DOBLE RAFAGA

Es un estímulo tetánico doble. Se identifica en inglés como DBS, o Doble Burst Stimulation. Consiste en dos ráfagas cortas de estímulos tetánicos (50 Hz por 60 milisegundos) separadas entre sí por 750 milisegundos. Resulta mucho más fácil observar la fatiga en forma clínica cuando se usa la doble ráfaga que cuando se usa el TOF, porque la respuesta observada será la de dos contracciones musculares separadas. La doble ráfaga tetánica es el patrón de estimulación empleado para detectar bloqueo neuromuscular residual, siendo el patrón más sensible para tal fin. Su especificidad es del 96%. Si no se detecta diferencia entre la magnitud de las dos repuestas evocadas, esta situación corresponde a un índice T4/T1 superior a 0.7, lo que a su vez se ha correlacionado con una recuperación del bloqueo no despolarizante suficiente para que la fuerza de contracción muscular se haya recuperado totalmente. En un músculo no relajado, las dos contracciones son cortas, de igual fuerza, mientras que, si está relajado, la segunda respuesta es más débil (hay debilitamiento). (Dermot & Brull, 1994)

ESTIMULO UNICO

Se realiza con estímulos eléctricos de forma rectangular, de intensidad supra máxima (15 – 30% mayor que el estímulo máximo que hace que todas las fibras se contraigan) y de 200 ms de duración. Un estímulo supra máximo aplicado a un nervio motor, evoca la contracción del músculo inervado por tal nervio. La cantidad de movimiento en respuesta a un estímulo supra máximo se conoce como la “altura del control”, que debe ser medida antes de administrar relajantes musculares. Después de administrar la dosis de relajante, el grado de relajación muscular se lee como un porcentaje de la altura de los estímulos sucesivos con respecto al control. La contracción muscular se restablece cuando el 70% de los receptores están ocupados por el relajante muscular, por tanto, la sensibilidad del estímulo único es baja y no es útil en la práctica clínica, a excepción de la anestesia loco regional, que no es el tema de este trabajo. (Dermot & Brull, 1994)

ESTIMULO TETANICO

El estímulo tetánico (ET) consiste en un estímulo eléctrico repetitivo a una frecuencia de 50 o 100 Hz durante 5 segundos. Esta alta frecuencia genera una gran demanda de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular, agotando los depósitos del neurotransmisor. Durante el ET el Ca^{2+} entra al nervio en grandes cantidades, acumulándose, por tanto, en la terminal nerviosa. Puesto que es el Ca^{2+} el que activa la liberación del neurotransmisor, un estímulo normal aplicado a un nervio después de un ET libera una gran cantidad de acetilcolina. La facilitación o potenciación post tetánica –fenómeno en el que los estímulos repetidos inducen una mayor liberación del neurotransmisor, que permanece durante segundos o minutos–, condicionada por un estímulo tetánico previo, es propia de un bloqueo no despolarizante. Durante el ET los depósitos de neurotransmisor en las vesículas se agotan y la transmisión cesa. Cuando el número de receptores disponibles es escaso por estar ocupados por otro agonista, por ejemplo, un relajante muscular no despolarizante, la respuesta al tétanos no puede mantener su intensidad inicial y aparece el debilitamiento tetánico que se manifiesta como la incapacidad de sostener la forma de la onda rectangular en la contracción tetánica como respuesta al ET. En consecuencia, el ET es un patrón que sirve para diferenciar el tipo de relajante muscular utilizado para el bloqueo: Si no hay bloqueo neuromuscular o si éste es de tipo despolarizante, la contracción se mantiene mientras dure el estímulo y el decaimiento

de la contracción muscular ante un estímulo tetánico es indicativo de un bloqueo no despolarizante. (Dermot & Brull, 1994)

CUENTA POST TETANICA

En bloqueos musculares muy profundos, la evaluación no es posible con TOF ni con estímulo único. Es posible cuantificar este bloqueo mediante una cuenta post tetánica (CPT). La CPT consiste en un estímulo único de 1 Hz, se espera un minuto y se aplica un estímulo tetánico de 50 Hz durante 5 segundos, se dan tres segundos de descanso y posteriormente se aplican una serie de estímulos únicos de 1 Hz por un minuto y se cuenta el número de contracciones musculares. Esta cuenta de contracciones únicas permite calcular el tiempo de reaparición de la contracción muscular de acuerdo con el relajante muscular administrado, de la siguiente manera: una cuenta de 2 sugiere que no habrá respuestas al TOF antes de 35 minutos para pancuronio, 7-8 minutos para atracurio y vecuronio; una cuenta de 5 indica ausencia de respuestas al TOF en los siguientes 10 – 15 minutos. Una CPT de 7 a 10 indica que la aparición de la primera respuesta del tren de cuatro está a punto de ocurrir. Este es el mejor método para monitorear y asegurar la relajación muscular en pacientes que requieren parálisis completa como en microcirugía, cirugía oftálmica y neurocirugía. (Dermot & Brull, 1994)

PARALISIS RESIDUAL

Dentro de las complicaciones de no utilizar la monitorización de la relajación neuromuscular intra operatoria se encuentra la parálisis residual, entidad que aumenta la morbi mortalidad relacionada con el uso de relajantes neuromusculares en el área de recuperación post anestésica, por lo tanto, es de suma importancia llevar a cabo una adecuada MNM.

En este apartado se abordará el tema de la parálisis residual y el sitio adecuado de la MNM intra operatoria.

La parálisis residual se presenta frecuentemente después de una anestesia general, que incluye la administración de relajantes neuromusculares y es asociada con una alta morbilidad como se había comentado en el párrafo anterior. (Berg H., 1997)

Se define a la parálisis residual como un valor de TOFR menor a 90% en el adductor pollicis, cuya incidencia es de 38-64% de los casos en los cuales se utilizó la monitorización visual y subjetiva del TOF. (Thilen, 2012). Se asocia con signos clínicos tales como debilidad,

disfunción respiratoria y faríngea y con un riesgo incrementado de complicaciones respiratorias en el periodo postoperatorio. (Kumar G.V., 2012) (Murphy G.S, 2008)

Basado en la respuesta cuantitativa del TOF, un 40% de los pacientes que arriban a la unidad de recuperación post anestésica presentan evidencia de parálisis residual. (Todd, 2014)

Se ha observado que tanto la cuantificación visual como la táctil tienen una alta especificidad de parálisis residual pero una muy baja sensibilidad; por lo que los anestesiólogos no pueden detectar realmente la parálisis residual con estos métodos, pues se estima que el TOFR generalmente se encuentra entre 30 y 40%. (Viby-Mogensen, 1985)

En Estados Unidos la evaluación del TOFR es la monitorización intra operatoria estándar. (M. Naguib, 2010)

El estimulador nervioso debe ser situado en varios puntos anatómicos, tales como en la muñeca para la estimulación del nervio cubital con la evaluación del adductor pollicis, o en la región facial con la estimulación del nervio facial con la evaluación del estímulo en el orbicularis oculi o el corrugator supercilli. (Thilen, 2012)

El área seleccionada para la evaluación de la respuesta al estímulo nervioso, dependerá de la accesibilidad al mismo, sin embargo, se ha reportado en varios estudios que la recuperación de la respuesta motora al estímulo nervioso se recupera primero en el músculo orbicular en comparación del abductor del pulgar. (Stiffel, 1980)

En el artículo publicado en 2012 por Thilen y Cols, concluyeron que los pacientes a quienes se les realizó monitorización neuromuscular en el nervio facial, tuvieron una alta incidencia de parálisis residual, en comparación con los pacientes monitorizados en el nervio cubital con la respuesta motora del aductor del pulgar. (Thilen, 2012)

En un estudio llevado a cabo en 2001, Plaud y Cols, evaluaron la diferencia entre varios músculos alrededor del ojo y observaron que el músculo supra ciliar, presentaba una aparente resistencia a los relajantes neuromusculares no despolarizantes. (Plaud, 2001)

Se ha asociado a parálisis residual, la omisión de administración de fármacos que revierten el efecto del bloqueo neuromuscular, basados sólo en la respuesta clínica y cualitativa de la monitorización neuromuscular. (Debaene B, 2003)

El principio de pre curarización en relación con el bloqueo neuromuscular, ha sido ampliamente estudiado e informado, en el cual una gran parte de los receptores de acetilcolina debe estar ocupada por un relajante muscular no despolarizante antes de que el bloqueo pueda ser detectado. Por lo tanto, el inicio del bloqueo neuromuscular consta de dos etapas, en la primera, se lleva a cabo la unión del relajante neuromuscular con los receptores disponibles sin producir efecto de relajación neuromuscular (pues no es evidenciado por monitorización) y en la segunda, profundizando el bloqueo. (Gvalani, 2016)

En un estudio realizado por Galvani en 2016, se aplicó la técnica de cebado, pero en esta ocasión con propofol para disminuir la dosis total de inducción, con el objetivo de evitar episodios de hipotensión secundaria a este inductor. (Gvalani, 2016)

Una forma de administración muy popular durante muchos años fue la dosis de cebado, para disminuir el tiempo de inicio de acción de los BNMND y competir con la succinilcolina en la inducción en secuencia rápida. Consiste en administrar el relajante en forma dividida, dando primero una pequeña cantidad, y luego de un intervalo de tiempo, el resto de la dosis (Foldes, 1984).

El efecto se consigue efectivamente, administrando alrededor de un 10% de la dosis de intubación, y 3 a 4 minutos después, el resto de la dosis de intubación. Esta maniobra fue avalada por un gran número de publicaciones en distintos BNMND. (Naguib M, 1986)

La pre curarización sugiere que el inicio de acción del relajante neuromuscular puede ser acelerado si la dosis de intubación va precedida por una dosis de pre curarización 5 minutos previos a la inducción. (Kopman A. F., 2001)

El principio se basa en el gran margen de seguridad en relación a los receptores que deben ser bloqueados para producir relajación muscular: la primera dosis, produce una ocupación de gran número de receptores que, sin producir relajación muscular, deja la placa motora lista para bloquearse mucho más rápidamente con la segunda dosis. Los primeros en estudiar el efecto de la pre curarización, fueron Schwartz y Mehta en el año 1985, ellos sugerían que el tiempo de latencia del relajante neuromuscular puede ser optimizado con la administración previa del mismo 5 minutos antes de la inducción. (Mehta M.P., 1985)

Sin embargo, en los estudios realizados por estos autores, los RNMND utilizados fueron vecuronio y pancuronio, administrando la pre curarización con un 10% de la dosis efectiva 95 (DE₉₅) que en el caso de los dos RNMND es de 10 mcg/kg, ya que estos RNMND cuentan con un perfil farmacológico similar. (Schwarz, 1985)

La dosis de cebado puede ser útil para disminuir el tiempo de inicio de acción excesivamente largo de algunos BNMND; por ejemplo, una dosis de 0.01 mg/kg de cisatracurio administrada 3 minutos antes de la dosis de intubación disminuye el tiempo de inicio de acción de 5 a 3 minutos y brinda condiciones de intubación satisfactorias a los 2 minutos (Hoffmann W., 1999)

Otra forma de administración que ha demostrado ser eficiente, en acortar el período entre la administración del agente de inducción y la intubación; es la temporización (timing). Consiste en administrar la dosis completa de intubación del BNMND elegido antes del agente inductor, ganándose algunos segundos en el período en que el paciente permanece inconsciente y sin aislar la vía aérea. El rocuronio administrado en esta forma, acerca su tiempo de inicio al de la succinilcolina, pero mantiene la diferencia estadística significativa, a pesar de lo cual las condiciones de intubación son iguales. (Nelson, 1997)

Tabla 8 Dosis de las diferentes formas de administración. TOMADO DE FARMACOLOGIA DE LA UNION NEUROMUSCULAR.

BNM	DE ₉₅ (mg/kg)	Intubación (mg/kg)	Cebado (mg/kg)	Mantenimiento (mg/kg)
Succinilcolina	0.200	1.0 - 1.5	---	---
Mivacurio	0.067	0.2	0.02	0.05
Atracurio	0.210	0.5	0.05	0.1
Cisatracurio	0.048	0.15	0.01	0.02
Vecuronio	0.043	0.1	0.01	0.02
Rocuronio	0.305	0.6	---	0.1
Pancuronio	0.067	0.1	---	0.15
Pipecuronio	0.042	0.1	---	0.01
Doxacurio	0.024	0.05	---	0.005 - 0.01
d-Tubocurarina	0.480	0.6	---	0.1

Como se describirá posteriormente es la dosis propuesta para fines de estudio de esta tesis.

REVERSION DE RELAJANTES NEUROMUSCULARES

La neostigmina, un inhibidor de la acetilcolinesterasa, es el fármaco más usado para la reversión del bloqueo neuromuscular con la finalidad de disminuir la incidencia de complicaciones en el área de recuperación derivadas de una parálisis residual. (Bulka Catherine M., 2016) El uso de inhibidores de acetilcolinesterasa, incrementa la cantidad de acetilcolina en la hendidura sináptica, en consecuencia contrarresta los efectos de los RNM.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

(Srivastava, 2009) A pesar de estas estrategias, los efectos de los RNMND pueden durar más allá del tiempo que el paciente abandona el quirófano con repercusiones catastróficas en el área de recuperación post anestésica. (Sasak, 2015)

Aproximadamente un 40% de los pacientes que reciben RNMND de duración intermedia, ingresan al área de recuperación anestésica con parálisis residual, la cual se define con un TOFR menor de 90%. (Naguib M. , 2007) Esto se traduce en complicaciones respiratorias como la neumonía asociada a parálisis residual como lo expone Bulka en su artículo del 2016. (Bulka Catherine M., 2016)

La neumonía asociada a parálisis residual, ha demostrado ser una complicación con una alta incidencia de morbilidad, mortalidad, mayor estancia hospitalaria y con altos costos hospitalarios. (Wren, 2010)

Se menciona en varios artículos, que la reversión de la relajación neuromuscular no debería de ser una opción, sino que debería de realizarse rutinariamente, a menos que la recuperación total sea evidenciada mediante el TOFR, (Naguib M. K., 2010) en base a la alta incidencia de parálisis residual y sus complicaciones respiratorias asociadas, sin embargo esto no puede ser posible sin una monitorización adecuada como lo es el TOFR. (Murphy, 2016) Un estudio multi céntrico reveló que 95 de 175 pacientes a quienes se administró cisatracurio sin realizar una reversión con inhibidores de la acetilcolinesterasa, tuvieron TOFR menores a 90% en el área de recuperación post anestésica. (Maybauer, 2007)

Idealmente, la neostigmina no debe administrarse hasta que aparezca al menos la cuarta respuesta a la estimulación TOF, Sin embargo, el tiempo para lograr una recuperación neuromuscular aceptable puede ser de 15 minutos, incluso después de una dosis de 0,06 a 0,07 mg / kg de neostigmina. (Kim, 2004) En base a estudios previos, se considera que los riesgos del bloqueo neuromuscular residual postoperatorio superan cualquier riesgo teórico de debilidad muscular paradójica (McLean, 2015) y que la reversión de los bloqueadores neuromusculares debe ser rutinaria. (Murphy, 2016)

INVESTIGACION CLINICA

JUSTIFICACION

Mediante una dosis de cebado correspondiente al 10% de la dosis efectiva 95 (5 mcg/kg) 5 minutos previo a la administración de la dosis de intubación, disminuirá el tiempo en el que se obtendrán condiciones óptimas para la intubación oro-traqueal, asegurando la vía aérea en menor tiempo para evitar complicaciones tales como broncoaspiración.

En 2014 se publica un artículo de investigación en la revista Korean Journal of Anesthesiology, en cual se estudia la administración de una dosis de cebado con cisatracurio 3 minutos antes de la dosis de intubación, encontrando una disminución en el tiempo de inicio de acción del mismo para obtener condiciones óptimas para la intubación, en base a estos resultados se sustenta la aplicación de dicho protocolo en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

HIPOTESIS

La administración de una dosis de cebado o pre curarización de cisatracurio (10% de 2 DE₉₅ 150 mcg por kilo), disminuye el tiempo en que se obtienen condiciones óptimas para la intubación oro-traqueal (abolición de la primera respuesta al TOF), comparándolo con no hacerlo

OBJETIVO GENERAL

Cuantificar y comparar, el tiempo (en segundos), en el que se obtienen condiciones óptimas para la intubación oro-traqueal, entre dos grupos P y C:

Grupo P: Con la administración previa de una dosis de cebamiento de cisatracurio, correspondiente al 10% de 2 DE₉₅ (10 microgramos por kilo), 5 minutos antes de la inducción anestésica y complementando el 90% del fármaco para una dosis total de 150 microgramos por kilo.

Grupo C: Sin la administración de dosis de cebamiento, pero a 2 DE₉₅ (150 microgramos por kilo).

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Registrar y comparar entre ambos grupos:

Sexo

Peso

Talla

Cuantificar y comparar entre los dos grupos, el tiempo en segundos entre la administración de la dosis de relajación neuromuscular y la pérdida de la primera respuesta al TOF.

TIPO DE ESTUDIO

Experimental

DISEÑO

Longitudinal, prospectivo, aleatorio y comparativo.

DEFINICION DEL UNIVERSO

Pacientes mayores de 16 años de edad, que fueron sometidos a cirugía bajo anestesia general balanceada, quienes requirieron intubación orotraqueal, con administración de cisatracurio en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo en el periodo de enero de 2016 a diciembre de 2016.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- a) Pacientes mayores de 16 años
- b) ASA I y ASA II
- c) Sometidos a anestesia general balanceada
- d) Requieran intubación orotraqueal
- e) Requieran administración de cisatracurio
- f) Cualquier sexo

Criterios de exclusión:

- a) Pacientes menores de 16 años
- b) ASA III o mayor
- c) Pacientes con alergias conocidas a los componentes de cisatracurio
- d) Pacientes que hayan recibido previo a la cirugía:
 - a. Anestésicos locales intravenosos

- TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS
- b. Aminoglucósidos, polimixina, clindamicina y lincomicina
 - c. Calcio antagonistas
 - e) Pacientes de urgencia con estómago lleno.
 - f) Paciente embarazada

Criterios de eliminación:

- a) Pacientes incluidos en la investigación pero que no sea posible monitorizar adecuadamente la relajación muscular por cualquier causa.
- b) Falla del neuroestimulador.

METODO DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La distribución aleatoria entre los pacientes de ambos grupos, se realizó mediante la técnica con “igualación a cuatro” que garantiza que cada 4 pacientes, el número de sujetos en cada grupo se igualará.

DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES

Variables independientes

Variable Peso.

Definición: Medida de esta propiedad de los cuerpos

Medición de la variable: Expresada en kilogramos

Tipo de variable: Cuantitativa

Variable Talla.

Definición: Estatura de una persona.

Medición de la variable: expresada en metros lineales

Tipo de variable: Cuantitativa

Variable dependiente: Tiempo de efecto del fármaco en segundos (latencia). Cronometrado desde su aplicación intravenosa, hasta abolición de la primera respuesta del TOF.

A todos los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, se les administró pre medicación con midazolam a 0.03 mg/kg de peso ideal, fentanil a 4 mcg/kg de peso ideal, con una inducción de propofol calculado a 2 mg/kg de peso ideal.

Los pacientes se distribuyeron en dos grupos mediante distribución aleatoria con igualación a cuatro. Grupo P (precurarización) y el Grupo C (control)

Pacientes del grupo C (control) bajo la misma pre medicación e inducción, recibieron la dosis de cisatracurio establecida en 150 mcg/kg de peso corporal que es equivalente 2 x DE₉₅. Se colocó monitorización de la relajación neuromuscular con tren de cuatro (monitor TOF Watch) en el nervio cubital y se registró el tiempo en segundos (cronometrado) en el que desapareció la primera respuesta al estímulo del tren de cuatro a partir del momento de la administración de la dosis de intubación de cisatracurio. El manejo anestésico posterior, fue determinado por el anestesiólogo encargado del caso, sin repercusión en la investigación.

Pacientes del grupo P (pre curarización) bajo la misma pre medicación e inducción, recibieron la dosis de pre curarización correspondiente al 10% de 2DE₉₅ (15mcg/kg de peso ideal) 5 minutos previo a la administración de la dosis de intubación de cisatracurio. Pasados los 5 minutos se administró el 90% restante de la dosis total calculada (150 microgramos por kilo) y se colocó monitorización de la relajación neuromuscular con tren de cuatro (monitor TOF Watch) en el nervio cubital, registrando el tiempo en el que desapareció la primera respuesta al estímulo del tren de cuatro, a partir del momento de la administración de la dosis de intubación de cisatracurio. El manejo anestésico posterior, fue determinado por el anestesiólogo encargado del caso, sin repercusión en la investigación.

RECURSOS MATERIALES

Se contó con el siguiente material indispensable para la realización del estudio.

- a) Estimulador nervioso periférico que cuente con TOF (TOF Watch)
- b) Cisatracurio.
- c) Midazolam.
- d) Propofol.
- e) Fentanil.
- f) Cronómetro

El análisis estadístico se realizó con estadística descriptiva y pruebas paramétricas en el programa SPSS versión 15.0

RESULTADOS

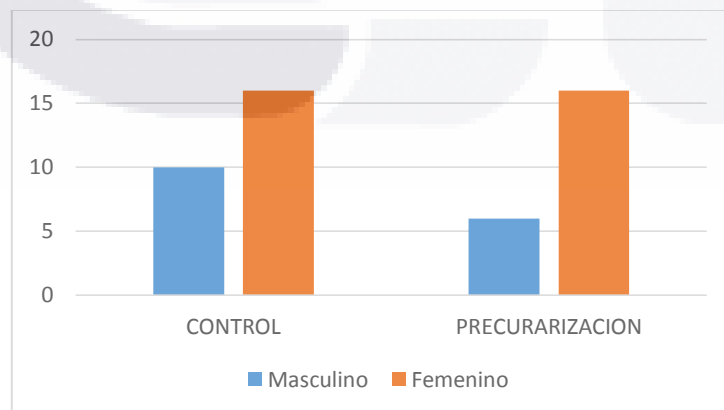
Se estudiaron un total de 48 pacientes. Se distribuyeron mediante aleatorización de la siguiente manera: 22 pacientes se incluyeron en el grupo control y 26 pacientes en el grupo de pre curarización.

SEXO

Del total de los pacientes estudiados, 16 correspondieron al sexo masculino y 32 al sexo femenino; de los 16 pacientes del sexo masculino 10 de ellos pertenecen al grupo control y 6 al grupo de pre curarización, mientras que de los 32 pacientes del sexo femenino 16 pertenecen al grupo control y 16 al grupo de pre curarización. ($p = 0.542$ con prueba exacta de Fisher).

Tabla 9 Distribución por sexo

		Sexo		Total
		Masculino	Femenino	
Grupo	Control	10	16	26
	Pre curarización	6	16	22
Total		16	32	48



Gráfica 1 Distribución por sexo en ambos grupos

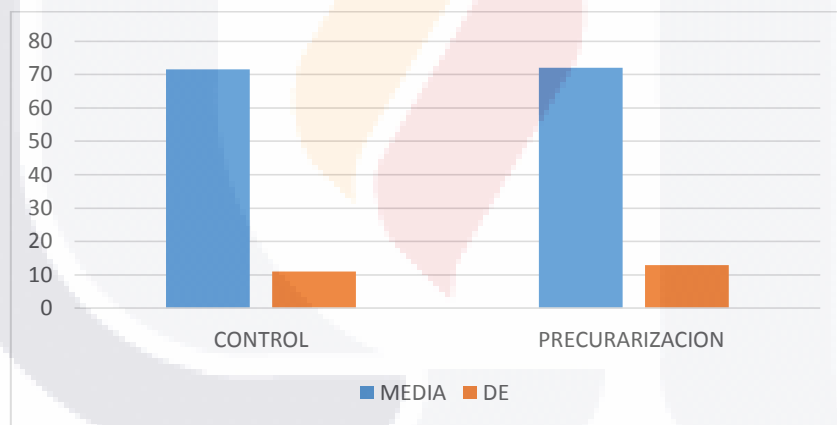
Se concluye que los grupos son homogéneos en la variable sexo, lo que significa que de encontrar diferencia entre los pacientes de los grupos en el tiempo de latencia del cisatracurio, no podemos adjudicarlo a esta variable.

PESO

Del total de 48 pacientes incluidos en el estudio 26 incluidos en el grupo control tuvieron una media de peso de 71.46 kg, con una desviación estándar de 10.948, mientras que los que pertenecen al grupo pre curarización tuvieron una media de peso de 72.00 kg con una desviación estándar de 12.961. ($p = 0.877$, prueba T de Student para muestras independientes)

Tabla 10 Distribución de peso en kilogramos

	Grupo	Casos	Media	Desviación típ.
Peso	Control	26	71.46	10.948
	Pre curarización	22	72.00	12.961



Gráfica 2 Distribución por peso en kilogramos de ambos grupos

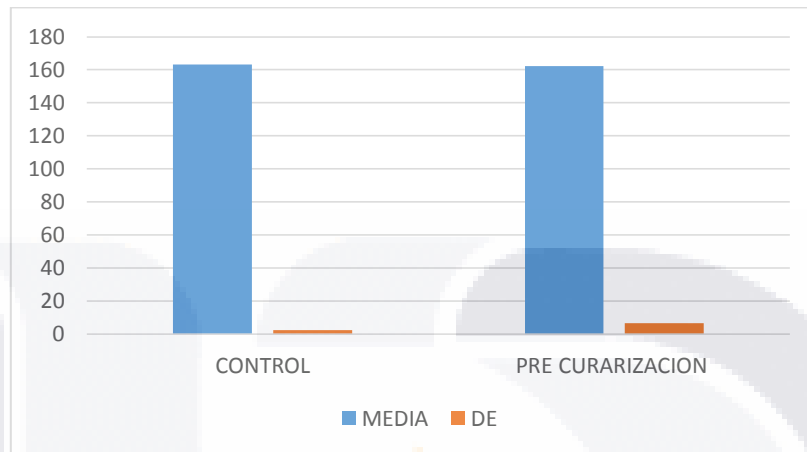
Se concluye que la distribución del sexo y peso de los pacientes estudiados en los dos grupos es homogénea, por lo tanto, de encontrar diferencia en el tiempo de latencia entre los grupos, tampoco podemos adjudicarlo al peso de los pacientes.

TALLA

Del total de los 48 pacientes incluidos en el estudio, 26 del grupo control tuvieron una media de talla de 163.35 cm, con una desviación estándar de 7.127, los 22 pacientes correspondientes al grupo pre curarización tuvieron una media de 162.32 cm, con una desviación estándar de 6.665. ($p = 0.611$ prueba T de Student para muestras independientes)

Tabla 11 Distribución por talla en centímetros

	Grupo	Casos	Media	Desviación Estandar
Talla	Control	26	163.35	7.127
	Pre curarización	22	162.32	6.665



Gráfica 3 Distribución por Talla de ambos grupos

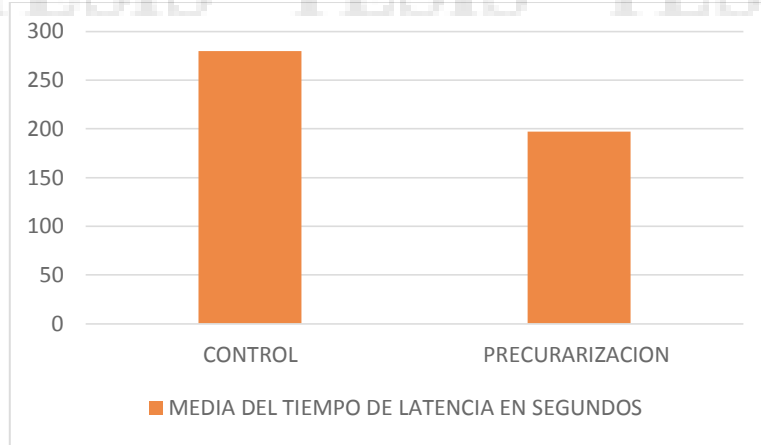
La talla de los pacientes también se distribuyó homogéneamente entre los grupos, así que, al igual que las anteriores variables, de haber diferencia en el tiempo de latencia del cisatracurio, no podemos adjudicarlo a la talla.

TIEMPO DE LATENCIA

Esta es la variable más importante de la investigación. Podemos observar en la tabla 12, que la media en segundos del tiempo de latencia del cisatracurio entre ambos grupos, sí tuvo diferencia estadísticamente significativa. El tiempo de latencia del grupo control, registró una media de 279.62 segundos, con una desviación estándar de 92.597, en contraste con los pacientes del grupo de pre curarización, que fue de 197.23 segundos, con una desviación estándar de 49.955. ($p = 0.001$ con prueba T de Student)

Tabla 12 Tiempo de latencia en segundos

	Grupo	Casos	Media	Desviación estándar
Tiempo	Control	26	279.62	92.597
	Pre curarización	22	197.23	49.955



Gráfica 4 Tiempo de latencia en segundos de ambos grupos

Estos resultados apoyan la hipótesis de esta investigación, ya que efectivamente se disminuye el tiempo de latencia del cisatracurio con una dosis de pre curarización del 10% de $2DE_{95}$ (150 microgramos por kilo), aplicada 5 minutos antes de la inducción anestésica.

DISCUSIÓN

El presente trabajo se basó en estudios previos realizados de pre curarización con cisatracurio, tal como el realizado por Kopman y colaboradores donde reportan que, con una dosis previa a la inducción anestésica, se logra saturar los receptores para relajante neuromuscular no despolarizante, esto sin ejercer bloqueo neuromuscular como tal, de tal forma que se puede disminuir el tiempo de latencia de cisatracurio, para así obtener condiciones óptimas para la intubación orotraqueal adecuadas en un menor tiempo.

La dosis se reprodujo basado en modelos anteriores, a una dosis de pre curarización correspondiente al 10% de la dosis total calculada por kilogramos de peso para intubación ($2DE_{95}$) correspondiente a 150 microgramos por kilo.

No pretendo afirmar, que la pre curarización con cisatracurio, supere o iguale el tiempo de latencia de relajantes como la succinilcolina o el rocuronio; ni mucho menos proponer que este relajante sea de elección en casos de pacientes con estómago lleno, pero si puedo concluir categóricamente que es factible disminuir el tiempo de inicio de acción del cisatracurio, utilizando una dosis de pre curarización.

Dicha estrategia puede ser de gran utilidad, en aquellos casos en que el anestesiólogo requiere realizar maniobras de laringoscopia e intubación de manera rápida por otros motivos.

Considero que el objetivo e hipótesis de esta investigación, se cumplieron adecuadamente.

CONCLUSIONES

Se formaron dos grupos de comparación, sin embargo sólo se comparó un fármaco que fue el cisatracurio; en el primer grupo nombrado CONTROL solamente se midió el tiempo en el que se perdió la primera respuesta al tren de cuatro, mientras que en el segundo grupo nombrado PRECURARIZACION se administró una dosis de pre curarización correspondiente al 10% de la dosis total calculada por peso corporal, siendo administrada 5 minutos previos a la administración de la dosis total de cisatracurio, calculada a 150 mcg por kilogramo de peso y se midió el tiempo en el que se perdió la primera respuesta al tren de cuatro, expresado en segundos. Como se demostró en la sección de análisis estadísticos se comprobó que efectivamente se disminuyó el tiempo de latencia de cisatracurio con la administración previa de la dosis de pre curarización del mismo.

En conclusión, la administración de una dosis de pre curarización de cistaracurio correspondiente al 10% de $2DE_{50}$ (150mcg/kilo), aplicada 5 minutos antes de la inducción anestésica, reduce el tiempo de latencia de este fármaco de manera significativa.

GLOSARIO

Anestesia: Abolición de la sensibilidad. A menudo este término se emplea para indicar la pérdida de la sensación dolorosa gracias a la administración de fármacos anestésicos, realizada para la ejecución de intervenciones diagnósticas o quirúrgicas dolorosas.

Anestesiología: Rama de la Medicina dedicada al alivio del dolor y al cuidado completo e integral del paciente quirúrgico, antes, durante y después de la cirugía.

Farmacocinética: Estudio cuantitativo de la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de un fármaco en el organismo y su relación con el tiempo.

Farmacodinamia: Rama de la farmacología que estudia la acción de los medicamentos y sus efectos en el organismo vivo.

Inducción anestésica: Administración de fármacos con el fin de producir analgesia, relajación neuromuscular y abolición de los reflejos neurovegetativos con fines anestésicos.

Laringoscopia: Visualización de la laringe y de las cuerdas vocales mediante el empleo de un laringoscopio.

Parálisis: Pérdida o disminución de la motricidad o de la contractilidad de uno o varios músculos.

Sinapsis: Comunicación entre dos o más neuronas.

Despolarización: Disminución del valor absoluto del potencial de membrana en una neurona.

Pre curarización: Administración de un relajante neuromuscular no despolarizante previo a la dosis de intubación.

Exocitosis: Fenómeno por el cual una célula del organismo, expulsa una parte de su contenido en el resto del cuerpo.

Sinaptosomas: Vesículas que contienen acetilcolina.

Hiperkalemia: Elevación de Potasio a nivel plasmático.

Telodendrón: Arborización terminal proveniente del axón neural.

Adductor Pollicis: Músculo aductor del pulgar.

Orbicularis Oculi: Músculo orbicular de los ojos.

- Aldrete, J. A. (2004). Relajantes Musculares. En J. A. Aldrete, *Texto de Anestesiología Teórica Práctica*. México: Manual Moderno.
- Basta. (1992). Modulation of histamine release by neuromuscular blocking drugs. *Curr Opin Anaesth*, 572-578.
- Basta, S. J. (1988). Clinical pharmacology of doxacurium chloride: a new long-acting nondepolarizing muscle. *Anesthesiology*, 69, 478-86.
- Berg H., J. R.-M.-M. (1997). Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 41, 1095-103.
- Bevan, D. R. (1988). Pharmacokinetic principles in Muscle Relaxants in Clinical Anesthesia. *Chicago Year Book*, 3-17.
- Bowman, W. (1964). Neuromuscular Blocking Agents. *Academic Press*, 325-33.
- Bowman, W. C. (1980). Prejunctional and postjunctional cholinceptors at the neuromuscular junction. *Anesth Analg*, 59, 935-45.
- Bowman, W. C. (1990). Neuromuscular blocking agents, past, present and future. The onset of neuromuscular blockade. *Amsterdam: Excerpta Medica*, 44-52.
- Braga Ade F, C. V.-S. (2009). Influence of local anesthetics on the neuromuscular blockade produced by rocuronium: effects of lidocaine and 50% enantiomeric excess bupivacaine on the neuromuscular junction. *Rev Bras Anesthesiol*, 59, 725-34.
- Bulka Catherine M., M. A. (2016). Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents, Reversal, and Risk of Postoperative Pneumonia. *Anesthesiology*, 125, 647-55.
- Capron F., F. A., Claire Hottier, M., Claude Meistelman, M., & Thomas Fuchs-Buder, M. (2004). Can Acceleromyography detect low levels of residual paralysis? *Anesthesiology*, 100, 119-124.
- Carman J. A., M. A. (1968). History of curare. *Anaesthesia*, 100, 706-7.
- Churchill-Davidson. (1965). The d-tubocurarine dilemma. *Anesthesiology*, 26, 132-136.
- Cook DR, F. J. (1992). Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth*, 69, 580-85.
- Czarnetzki, C. L. (2010). Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54, 299-306.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Debaene B, P. D. (2003). Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*, 98, 1042-8.

Dermot, K., & Brull, S. J. (1994). Monitoring of Neuromuscular Function in the Clinical Setting. *YALE JOURNAL OF BIOLOGY AND MEDICINE*, 66, 473-489.

Dreyer, F. (1982). Acetylcholine receptor. *Br J Anaesth*, 54, 115.

El-Kasaby, A. M.-N. (2010). Cisatracurium in different doses versus atracurium during general anesthesia for abdominal surgery. *Saudi Journal of Anaesthesia*, 4, 153-155.

Eriksson, L. I. (1997). Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: Simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*, 87, 1035-43.

Escobar, I. C. (2012). *Uso de relajantes neuromusculares para abordar la vía respiratoria*. La Habana Cuba.

Escobar, I. C. (05 de abril de 2014). Interacciones farmacológicas con el uso de bloqueantes neuromusculares. La Habana, Cuba.

Fisher, D. M. (1999). Clinical pharmacology of neuromuscular blocking agents. *American journal of health-system pharmacy*, 56, 4-9.

Foldes. (1984). Rapid tracheal intubation with non-depolarizing neuromuscular blocking drugs: the priming principle. *Br J Anaesth*, 56, 663-69.

Galindo, A. (1971). Depolarizing muscular block. *J Pharm Exp Ther*, 78, 339.

Ghai, B. J. (2006). Neuromuscular Monitoring: A Review. *J Anaesth Clin Pharmacol*, 22, 347-56.

Gildman, G. &. (2009). Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. En G. &. Gildman, *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica* (pág. 227). Nueva York: McGraw-Hill.

Grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, R. y. (2008). Empleo clínico de bloqueantes musculares y su reversión. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*

Gvalani, S. K. (2016). Effect of priming principle on the induction dose requirements of propofol in patients undergoing elective surgeries under general anaesthesia. *International Journal of Research in Medical Sciences*, 4, 3824-3828.

Hee Jong Lee, K. S. (2015). The influence of mild hypothermia on reversal of rocuronium-induced deep neuromuscular block with sugammadex. *Anesthesiology*, 21, 1-7.

Heier T., C. J. (1991). Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*, 74, 815-9.

- Hemmerling T., D. F. (2002). Phonomyography of the corrugator supercilii muscle: signal characteristics. *British Journal of Anesthesiology*, 88, 389-393.
- Hemmerling, T. S. (2000). Surface vs intramuscular laryngeal electromyography. *Can J Anaesth*, 47, 646-54.
- Hoffmann W., S. U. (1999). Effects of priming technique on onset profile of cisatracurium. *Anaesthesiol Reanim*, 24, 130-135.
- Katz, R. L. (1976). Neuromuscular effects of d-tubocurarine, edrophonium and neostigmine in man. *Anesthesiology*, 28, 327-32.
- Kelly, P. J. (2012). Clínica de relajantes Musculares 2. En R. C. Esper, *Clínicas Mexicanas de Anestesiología* (págs. 1-14). México, D.F.: Alfil.
- Ki Tae Jung, J. W. (2014). A comparison of the clinical duration and recovery characteristics of cisatracurium after priming using rocuronium or cisatracurium - preliminary study. *Korean Journal of Anesthesiology*, 76, 18-22.
- Kim, K. S. (2004). Tactile assessment for the reversibility of rocuronium-induced neuromuscular blockade during propofol or sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg*, 99, 1080-1085.
- Kopman. (1989). Pancuronium, gallamine and d-tubocurarine compared: is speed of onset inversely related to drug potency? *Anesthesiology*, 70, 915-919.
- Kopman, A. F. (2001). Precurarization and Priming: A Theoretical Analysis of Safety and Timing. *Anesthesia & Analgesia*, 93, 1253.
- Kumar G.V., N. A. (2012). Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function. *Anesthesiology*, 117, 1234-44.
- Lee, C. (1984). Succinylcholine: Its past, present and future. *Semin Anesth* , 293.
- Ling Ye, Y. Z. (2015). Sevoflurane enhances neuromuscular blockade by increasing the sensitivity of skeletal muscle to neuromuscular blockers. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*, 7, 172-77.
- Liu, X. K. (2012). The pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in critically ill patients with severe sepsis. *Br J Clin Pharmacol*, 75, 741-49.
- López, F. C. (2002). Monitorización de la relajación muscular, revisión actual. Diferencias entre músculos. *Actualización en Anestesia y Reanimación*, 40, 59-62.
- López, J. F. (2012). La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 293-303.

- Loyola, Y. B. (2006). Influence of lidocaine on the neuromuscular block produced by rocuronium: study in rat phrenic-diaphragmatic nerve preparation. *Rev Bras Anesthesiol*, 56, 147-56.
- M. Naguib, A. K. (2010). A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesthesia & Analg*, 110-111.
- Maybauer, D. M. (2007). Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anesthesia*, 62, 12-17.
- McLean, D.-G. D. (2015). Dose-dependent Association between Intermediate-acting Neuromuscular-blocking Agents and Postoperative Respiratory Complications. *Anesthesiology*, 122, 1201-05.
- Mehta M.P., C. W. (1985). Facilitation of rapid endotracheal intubations with divided doses of nondepolarizing neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology*, 62, 392-395.
- Miller, R. D. (2010). *Miller Anesthesia*. Barcelona: ELSEVIER.
- Muñoz, E. A. (2005). Magnesio en Anestesia y Reanimación. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.*, 52, 222-34.
- Muñoz, H. G. (1997). The effect of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesth Analg*, 85, 437-442.
- Murphy G.S, S. J. (2008). Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth & Analg*, 107, 130-107.
- Murphy, G. S. (2016). "To Reverse or Not To Reverse?" The Answer Is Clear! *Anesthesiology*, 611-13.
- Naguib. (2007). Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anesthesia*, 302-16.
- Naguib M, A. M. (1986). The optimal priming dose for atracurium. *Can J Anaesth*, 33, 453-58.
- Naguib, M. (2007). Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: A meta-analysis. *Br J Anaesth.*, 302-16.
- Naguib, M. K. (2010). A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg*, 111, 110-19.
- Nelson. (1997). Rocuronium versus succinylcholine for rapid-sequence induction using a variation of the timing principle. *J Clin Anesth*, 317-20.
- Ostergaard. (1989). Adverse reactions and interactions of the neuromuscular blocking drugs. *Med Toxicol Adverse Drug Exp*, 351-68.

- Péréon, Y. (1999). The effects of desflurane on the nervous system: from spinal cord to muscles. *Anesth Analg*, 490-5.
- Pinard. (2003). Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anaesth.*, 172-8.
- Pino, R. (2014). Revisiting the Priming Principle for Neuromuscular Blockers: Usefulness for Rapid Sequence Inductions. *Austin Journal of Anesthesia and Analgesia*.
- Plaud. (2001). The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology*, 96-101.
- Romo-Zúñiga, A. (2012). Factores que inciden en la relajación neuromuscular. En R. C. Esper, *Clínicas Mexicanas de Anestesiología* (págs. 15-21). México, D.F.: Alfil.
- Sasak, N. (2015). Effects of Neostigmine Reversal of Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents on Postoperative Respiratory Outcomes. *Anesthesiology*, 959-68.
- Schneider, M. (1986). Atracurium, vecuronium and intraocular pressure in humans. *Anesth Analg*, 877-885.
- Schwarz. (1985). Rapid tracheal intubation with vecuronium: the priming principle. *Anesthesiology*, 388-391.
- Sessler. (1991). Isoflurane-induced vasodilation minimally increases cutaneous heat loss. *Anesthesiology*, 232-6.
- Sorbello, M. (2015). 500 Years after Curares Discovery: What has Changed, What has not? *International Journal of Anesthesiology Research*,, 1-8.
- Srivastava, A. (2009). Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 115-29.
- Stiffel, P. (1980). Variability in assessment of neuromuscular blockade. *Anesthesiology*, 436-437.
- Suzuki, F. (2006). Normalization of acceleromyographic train-of-four ratio by baseline value for detecting residual neuromuscular block. *British Journal of Anesthesia*, 44-47.
- Szmuk, P. (2000). The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *Anesth Analg*, 1217-1224.
- Thilen, S. R. (2012). Intraoperative Neuromuscular Monitoring Site and Residual Paralysis. *Anesthesiology*, 964-972.
- Todd, M. M. (2014). The Implementation of Quantitative Electromyographic Neuromuscular Monitoring in an Academic Anesthesia Department. *Anesth Analg*, 323-30.
- Tran, D. (2015). Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev*.

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Viby-Mogensen. (1985). Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology*, 440-3.

Warr J., Z. T. (2011). Current therapeutic uses, pharmacology, and clinical considerations of neuromuscular blocking agents for critically ill adults. *Ann Pharmacother*, 45, 1116-126.

Waud, B. E. (1972). The margin of safety of neuromuscular transmission in the muscle of the diaphragm. *Anesthesiology*, 417.

Wren, S. M. (2010). Postoperative pneumonia-prevention program for the inpatient surgical ward. *J Am Coll Surg* , 491-5.

Yonfa, A. (2006). Relajantes Musculares en Anestesia Pediátrica. *Anestesia en México*, 18, 104-111.



ANEXOS

ANEXO 1

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN
EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

Aguascalientes, Aguascalientes a:

Por medio de la presente, acepto participar en el proyecto de investigación titulado:
*DOSIS DE PRECURARIZACION CON CISATRACURIO PARA DISMINUCION DEL
TIEMPO DE LATENCIA PARA INTUBACION OROTRAQUEAL EN EL CENTENARIO
HOSPITAL MIGUEL HIDALGO.*

Se me ha explicado que mi participación consistirá en la administración de una pequeña dosis de relajante neuromuscular antes de la dosis total para la intubación. Declaro que se me ha explicado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias, y beneficios derivados de mi participación en el estudio, que son los siguientes: disminución de la fuerza muscular, visión borrosa y posiblemente una sensación ligera de sofocación. El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como al responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo. Los riesgos beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento. Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto. El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de éste estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Nombre y Firma del Paciente

Nombre y Firma del Investigador Principal

Testigo

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“DOSIS DE PRECURARIZACION CON CISATRACURIO PARA DISMINUCION DEL TIEMPO DE LATENCIA PARA INTUBACION OROTRAQUEAL EN EL CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO”

No. de caso _____ Grupo _____
 Sexo _____ Peso _____ Talla _____

<p>Tiempo de latencia en minutos y segundos</p> <p>(Será cronometrado el tiempo que transcurra desde la aplicación de la dosis de inducción del cisatracurio, hasta el momento en que desaparezca la primera respuesta al TOF (100% de receptores ocupados)</p>	<p>Minutos _____ Segundos _____</p> <p>El registro del tiempo se reportará en segundos.</p>
--	--