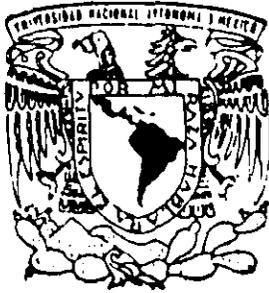


11202



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

7
201.

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
PEMEX

"ESTUDIO COMPARATIVO DEL BLOQUEADOR
NEUROMUSCULAR CISATRACURIO VS VECURONIO
EN INTUBACION, ACCION CLINICA EFECTIVA Y
RECUPERACION EN ANESTESIA GENERAL CON
PROPOFOL, FENTANIL, E ISOFLUORANO"

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE

A N E S T E S I O L O G I A

P R E S E N T A :

DR. JORGE ADALBERTO BARON AVALOS

TUTOR DE LA TESIS DR EDUARDO NUÑE CABRERA



PEMEX

MEXICO, D. F.

FEBRERO DE 1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

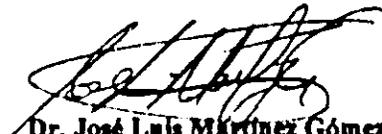
**Hospital Central Sur de Alta Especialidad
Petróleos Mexicanos**

*"Estudio comparativo del bloqueador neuromuscular cisatracurio vs Vecuronio en intubación,
acción clínica efectiva y recuperación en anestesia general con propofol, fentanil e isofluorano"*

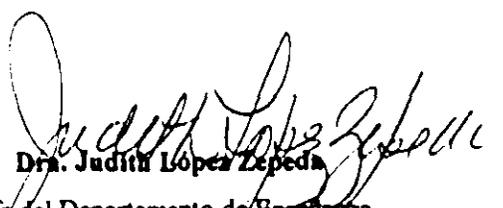
Autor de la tesis: Dr. Jorge Adalberto Barón Avalos
Residente del tercer año de la especialidad de Anestesiología
Tutor y Asesor: Dr. Eduardo Nuche Cabrera



Dr. Guillermo Hernández Morales
Director del Hospital Central Sur de Alta Especialidad
PEMEX



Dr. José Luis Martínez Gómez
Jefe del Servicio de Anestesiología



Dra. Judith López Zepeda
Jefe del Departamento de Enseñanza

Dr. Eduardo Nuche Cabrera
Tutor y Asesor de tesis



Agradecimientos

"A Dios"

Por darme la oportunidad de estudiar y prepararme para poder servir al prójimo en su nombre.

"A mi esposa"

Por las horas de soledad invertidas en la realización de mi residencia.

"A mis padres"

Por sus sabios consejos y apoyo incondicional.

"A mis hermanos"

Por su comprensión y palabras de aliento.

"Al Dr. Eduardo Nuche Cabrera"

Por su valiosa ayuda en la elaboración de esta tesis y por ser un ejemplo a seguir en mi vida profesional.

"A mis maestros"

Por encaminar y dirigir mis pasos en el aprendizaje de este difícil y bello arte

GRACIAS

INDICE:

Resumen.....	1
Introducción.....	2
Justificación.....	7
Objetivos.....	8
Diseño del estudio.....	9
Tratamiento en el estudio.....	13
Procedimientos del estudio.....	16
Resultados.....	19
Anexos.....	21
Conclusiones.....	29
Bibliografía.....	30
Gráficas.....	33

RESUMEN:

El estudio se realizó de acuerdo con la ley de ética y enseñanza del Hospital Pemex Picacho. Con la ley general de salud de México, la declaración de Helsinki y las guías Europeas de Buenas prácticas clínicas, y previa autorización por escrito de los pacientes a estudiar. Este estudio se realizó en el Hospital de Concentración Nacional de Alta Especialidad Pemex Picacho, México D.F.

En forma aleatoria comparativa y abierto de dos agentes B.N.M. (Relajantes Neuromusculares), se completaron 50 pacientes evaluables, 25 con cada fármaco, que cumplieron criterios de inclusión.

El objetivo de este estudio, fue comparar las condiciones de intubación, duración clínicamente efectiva de la relajación, el perfil de recuperación y la seguridad tanto del besilato de CISATRACURIO, como del Bromuro de Vecuronio, en pacientes con calificación ASA, 1 a 3, sometidos a cirugía general y oncológica.

La anestesia se indujo con propofol y fentanil y se mantuvo con isoflurano. Se administraron dosis adicionales de fentanil según se requirió para la analgesia. El bloqueo neuromuscular, se evaluó en forma visual y táctil de la respuesta del músculo aductor del pulgar, a la estimulación del nervio ulnar, en tren de cuatro y mediante el empleo del monitor de relajación muscular (TOF. GUARD).

La dosis inicial del B.N.M. se administró durante 2 segundos y la intubación se realizó dos minutos después. Las dosis adicionales del B.N.M. se administraron según se requirió para mantener un bloqueo al 75% como máximo.

Se permitió que los pacientes se recuperaran por lisis (espontáneamente), sin embargo, el investigador determinó a su criterio, administrar agentes anticolinesterasa para acelerar la recuperación. Administrándose neostigmina con atropina. De acuerdo debía presentarse por lo menos una respuesta a la estimulación en tren de cuatro (25%), antes de administrar agente antagonista. La seguridad se evaluó en todos los pacientes durante todo el estudio. La misma incluyó examen médico completo al inicio, y un examen posterior 24 hrs. después de la cirugía, las reacciones y datos se reportaron durante todo el estudio en hojas especiales y se realizó el monitoreo de los signos vitales, previo, trans, y post anestésico.

Los resultados mostraron que la población que recibió Besilato de CISATRACURIO y Bromuro de Vecuronio, son comparables. Los atributos referentes a la edad y sexo, fueron homogéneos, por edad en un rango de 18 a 70 años media de 46.8 para CISATRACURIO y 45.3 de Vecuronio. Peso media de 64 kgs. y talla media 1.58 mts. su F.C. 79 X ' . T.A. 120/78 mm hg. No existen diferencias significativas entre ambos grupos. Las condiciones de intubación fueron mejores para los pacientes del CISATRACURIO 82.5% en la tabla de medición, contra 50% del grupo de Vecuronio. La relajación transoperatoria fue variable en ambos grupos, dependiendo del procedimiento. Referente al tiempo de recuperación, se observó que los del grupo de Cisatracurio tuvieron media de recuperación del T 4 de 35.9 minutos, con una desviación estándar + - 18.9. Del grupo Vecuronio fue de 41.8 minutos con una desviación estándar de + - 19.5 minutos, tiempo de recuperación satisfactoria 57.2 minutos para Cisatracurio y 64.6 para Vecuronio. Antagonismo, más frecuente 52% en grupo Vecuronio contra 28% de Cisatracurio, sin manifestaciones clínicas de efecto histamínico en ambos grupos.

1. INTRODUCCION

El cisatracurio Es un nuevo agente bloqueador neuromuscular no despolarizante, con eliminación independiente de los órganos, debido a la eliminación de Hoffmann y con una propensión mínima a la liberación de histamina.

1.1 Estudios en animales (1,2,3)

En los animales, el cisatracurio es un potente agente bloqueador neuromuscular. Los datos preclínicos sugieren que las características principales que distinguen al cisatracurio del atracurio son:

- a) Mayor potencia bloqueadora neuromuscular
- b) Mayor proporción de bloqueo neuromuscular vs bloqueo autonómico
- c) Menor posibilidad de liberación de histamina

1.2 Metabolismo (4)

Los metabolitos principales del cisatracurio, producidos por eliminación de Hoffmann, son la laudanosina y un acrilato monocuaternario. Este ultimo sufre hidrólisis por carboxil esterasa y produce alcohol monocuaternario y ácido acrílico. El cisatracurio en si parece no sufrir hidrólisis por las esterasas plasmáticas.

1.3 Estudios clínicos

Se han reunido datos de seguridad y eficacia en cerca de 900 pacientes tratados con cisatracurio, incluyendo:

- 114 pacientes pediátricos
- 48 pacientes ancianos
- 17 pacientes con insuficiencia renal en fase terminal
- 15 pacientes con insuficiencia hepática en fase terminal

83 pacientes Clase I-IV de la Asociación Cardíaca de Nueva York (NYHA) que fueron sometidos a implante de puentes arterio- coronarios (CABG del inglés Coronary Artery By-pass Graft), 68 pacientes críticamente enfermos que recibieron exposición prolongada al medicamento en la unidad de terapia intensiva.

1.3.1 Dosis respuesta

La DE95 de cisatracurio se estimó en dos estudios conjuntos de dosis respuesta en pacientes quirúrgicos Clase ASA 1 Y 2 anestesiados con narcóticos: los estimados de la DE95 se encontraron entre 0.047 y 0.053 (promedio 0.05) mg/kg. , Calculada como el catión divalente (5.6).

Se eligió una dosis de 0.1 mg/kg. Como un múltiplo adecuado de la ED95 promedio para el desarrollo del cisatracurio en adultos. Esta dosis produjo bloqueo neuromuscular completo o casi completo en pacientes adultos sanos durante la anestesia con narcótico. El tiempo de inicio del bloqueo neuromuscular máximo de esta dosis generalmente fue aproximadamente un minuto menos que el previamente observado para dosis equipotentes de atracurio consecuentemente con la mayor potencia del cisatracurio. Sin embargo, la duración clínicamente efectiva y el perfil de recuperación inducida con anticolinesterasa fue similar al del atracurio.

El cisatracurio se ha administrado a pacientes adultos sanos en dosis de hasta 0.4 mg/kg. (8xDE95), produciendo bloqueo neuromuscular completo en todos los pacientes anestesiados con narcótico o propofol. El tiempo de inicio se relaciono inversamente con la dosis administrada. La duración clínicamente efectiva aumento en aproximadamente 20 minutos para cada múltiple doble de la DE95. Una vez que la recuperación estaba en marcha la tasa de recuperación espontanea fue independientemente de la magnitud de la dosis inicial del cisatracurio administrado.

El mantenimiento del bloqueo neuromuscular con cisatracurio se puede lograr mediante la administración de dosis en bolos adicionales o por infusión continua. En los pacientes adultos sanos anestesiados con opiáceos o propofol, una dosis de mantenimiento en bolo de 0.03 mg/kg. Produjo aproximadamente 20 minutos de bloqueo neuromuscular profundo adicional (supresión de T1 mayor del 95%)(7). La velocidad promedio de infusión requerida para mantener aproximadamente una

supresión del 95% de T1 en pacientes adultos sanos fue de aproximadamente 1.5 mcg/kg./min. En pacientes anestesiados con opioide y 1 mcg/kg./min. En el estado de equilibrio de anestesia con isoflurano o enflurano. En pacientes operados estudiados hasta la fecha no ha habido evidencia de taquifilaxia o efectos acumulativos durante infusiones de hasta 3 hrs de duración o seguimiento de hasta 21 dosis en bolo consecutivas de mantenimiento (7.8.9). El perfil de recuperación espontanea después de la terminación de la infusión fue independientemente de la duración de la infusión, siendo similar al observado después de una dosis de un bolo único.

Se ha demostrado que el bloqueo neuromuscular inducido con cisatracurio se revierte rápidamente con dosis estándares de neostigmina o edrofonio. A mayor nivel de recuperación de T1 en el momento de la administración del agente antagonista, menor es el tiempo para alcanzar la recuperación clínica completa (relación en tren de 4 (T4-T1) igual o mayor a 0.7).

1.3.2 Interacciones con medicamentos anestésicos

En adultos sanos anestesiados con narcótico, Isoflurano y propofol, se ha comparado el perfil de bloqueo neuromuscular de una dosis de 0.1 mg/kg. de cisatracurio. El tiempo de inicio y el grado de supresión de la primera respuesta a la estimulación en tren de 4 (T1) fue independiente del nivel de anestesia. Sin embargo, comparada con la anestesia con narcótico y propofol, la duración clínicamente efectiva se prolongo marginalmente con las concentraciones comúnmente usadas de Isoflurano y enflurano al final (en un 6% y 15% respectivamente)(10).

Durante la anestesia con narcótico se encontró que la administración previa de succinilcolina (suxametonio) reduce el tiempo de inicio del efecto de una dosis de 0.1 mg/kg. de cisatracurio en aproximadamente 2 minutos, pero no hubo efecto sobre la duración clínicamente efectiva, la velocidad de infusión requerida o la recuperación favorecida con neostigmina (11).

1.3.3 Intubacion.

Se han evaluado las condiciones de intubación después de la administración de 2,3 o 4x la DE95 de cisatracurio en pacientes adultos sanos anestesiados con propofol o propofol Isoflurano. Una dosis de 0.15 mg/kg. produjo condiciones de intubacion buenas a excelentes en casi todos los pacientes

dentro de un lapso de 2 minutos. El uso de una dosis de 0.1 mg/kg. produjo condiciones de intubación satisfactorias en aproximadamente el 75% de los pacientes dentro del mismo tiempo (12,13,14).

1.3.4 Uso en niños

El paciente pediátrico de 2 a 12 años de edad la ED95 bajo anestesia con halotano es de 0.04 mg/kg. Se encontró que una dosis de 0.08 mg/kg. administrada bajo anestesia con halotano tiene un perfil de bloqueo neuromuscular similar al de una dosis de 0.1 mg/kg. durante la anestesia con narcótico (15).

Durante la anestesia opioide, una dosis de 0.01 mg/kg. se asocio con el tiempo de inicio más rápido, una duración clínicamente efectiva mas corta y una recuperación espontanea mas rápida en comparación con pacientes adultos.

Dosis de mantenimiento de 0.02 mg/kg. producen aproximadamente 9 minutos de relajación profunda adicional bajo anestesia con halotano.

1.3.5 Uso en ancianos

En comparación con los pacientes adultos jóvenes el tiempo de inicio de una dosis de 0.1 mg/kg. fue de aproximadamente 1 minuto menor en pacientes ancianos de mas de 65 años anestesiados con isoflurano; sin embargo fueron similares la duración clínicamente efectiva y el perfil de recuperación espontanea (16).

1.3.6 Uso en pacientes con insuficiencia renal o hepática en fase terminal.

En pacientes con insuficiencia hepática o terminal anestesiados con isoflurano, el tiempo de inicio fue aproximadamente 1 minuto mas rápido que el registrado en los adultos sanos. En contraste, los pacientes con insuficiencia renal terminal anestesiados con narcótico mostraron un inicio mas lento (aproximadamente un minuto mas lento que en los adultos sanos). La duración clínica en el perfil de recuperación espontanea en los pacientes con enfermedad renal o hepática terminales fueron similares a los de los adultos sanos (17,18).

1.3.7 Pacientes cardiopatas

Se administro una dosis de 0.1 mg/kg. durante 5 a 10 segundos a pacientes clase I-IV NYHA sometidos a CABG. Se observaron cambios pequeños pero clínicamente insignificantes en las variables hemodinamicas; solamente 2 de 83 pacientes requirieron tratamiento por inestabilidad hemodinamica en los 10 minutos inmediatos después de la administración del cisatracurio (19).

1.3.8 Pacientes de la unidad de cuidados intensivos

Pacientes críticamente enfermos en la unidad de terapia intensiva recibieron cisatracurio por infusión hasta por 6 días. La velocidad promedio de infusión requerida para mantener un bloqueo neuromuscular adecuado para facilitar la ventilación mecánica fue de aproximadamente 3 mcg/kg./min. Típicamente para los requerimientos de velocidad de infusión de 0.5 a 10 mcg/kg./min. La recuperación espontanea a una proporción de 0.7 en tren de 4 tomo aproximadamente 60 minutos a partir de la interrupción de la infusión. Este tiempo es similar al requerido por los pacientes adultos sanos en cirugía. Se reportaron dos incidentes de recuperación lenta.

1.4 Efectos colaterales

En todas las poblaciones de pacientes estudiados hasta la fecha, el cisatracurio ha sido bien tolerado. No se han reportado acciones adversas graves que se consideren atribuibles al cisatracurio.

No se han observado cambios clínicamente significativos en la frecuencia cardiaca o en la presión sanguínea, o cambios consecuentes en la concentración plasmática de histamina después de dosis de hasta 0.4 mg/kg. (8xDE95). De 908 pacientes que han recibido cisatracurio, solamente se han reportado 7 casos de signos clínicos típicos de la liberación de histamina.

1.5 JUSTIFICACIÓN

El Cisatracurio combina la eliminación independiente del hígado y del riñón, característicos del atracurio, con un perfil de liberación de histamina más parecido al del vecuronio. Se han realizado estudios para comparar el Cisatracurio con el atracurio en pacientes con fallas orgánicas, y con vecuronio en pacientes que son sometidos a cirugía general toracoabdominal. Sin embargo se han realizado pocos estudios usando Cisatracurio bajo condiciones clínicas normales. Este estudio está diseñado para simular la práctica clínica rutinaria y se pretende comparar los perfiles clínicos del Cisatracurio y el vecuronio.

2. OBJETIVOS

2.1 Evaluar y comparar las condiciones de intubación dos minutos después de la administración de Cisatracurio o vecuronio.

2.2 Evaluar y comparar la duración clínicamente efectiva de las dosis iniciales y complementarias de Cisatracurio o vecuronio, determinadas por el tiempo desde la aplicación parenteral a la recuperación de la segunda respuesta al 50% (T2) a la estimulación en tren de cuatro.

2.3 Evaluar y comparar el tiempo y la calidad subjetiva de la recuperación después de la dosis final de Cisatracurio o vecuronio.

2.4 Evaluar y comparar la seguridad del Cisatracurio cuando se administra a pacientes ASA 1,2 o 3 anestesiados con propofol-fentanyl-isoflurano.

3. DISEÑO DEL ESTUDIO

El estudio es en fase III de experimentación. Este se realizó de acuerdo con la ley de ética y enseñanza del Hospital PEMEX Picacho. Con la ley general de salud de México. La declaración de Helsinki y las guías Europeas de buenas prácticas clínicas, y previa autorización por escrito y firmada de los pacientes a estudiar. Este estudio se realiza en el Hospital de Concentración Nacional de Alta Especialidad PEMEX Picacho.

Este es un estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de comparación de grupos paralelos de los perfiles clínicos de Cisatracurio y vecuronio.

Es un ensayo clínico experimental, prospectivo, comparativo, longitudinal.

3.1 DEFINICION DE POBLACION OBJETIVO.

3.1.1. *Pacientes reclutados.*

Se enrolarán en el estudio un total de 50 pacientes sometidos a procedimientos de cirugía general; 25 recibirán Cisatracurio y los 25 restantes vecuronio. Todos los pacientes deberán cumplir con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

3.1.2 *Criterios de inclusión*

A. Pacientes del sexo masculino o femenino sometidos a cirugía general toracoabdominal y oncológica, con duración estimada de más de una hora.

B. Edades entre 18 y 70 años.

C. Que hayan sido sometidos a un examen médico completo dentro de los 7 días previos a la anestesia y que se encuentren en el estado físico ASA 1,2,3.

D. Capaces y dispuestos a dar por escrito su consentimiento informado.

E. Si se trata de pacientes de sexo femenino, no deben estar embarazadas o en periodo de lactancia y deben cumplir por lo menos con uno de los siguientes criterios adicionales:

I) Postmenopausicas

II) Haber sido sometidas a Salpingoclasia bilateral

III) Haber sido sometidas previamente a una Histerectomía total abdominal, o estar programadas para una intervención quirúrgica incompatible con la continuación del embarazo, como el procedimiento quirúrgico del estudio.

IV) Una prueba negativa de embarazo a las 48 horas previas a la cirugía.

3.1.3 *Criterios de exclusión*

Los pacientes serán excluidos del estudio si presentan alguno de los siguientes aspectos:

A. Antecedentes familiares de hipertermia maligna.

B. Antecedentes de sensibilidad poco común a los medicamentos bloqueadores neuromusculares, o de una quemadura importante que requiera hospitalización.

C. Hipersensibilidad conocida a alguno de los agentes bloqueadores neuromusculares.

D. Insuficiencia renal o hepática graves.

E. Alteración psiquiátrica o psicológica clínicamente importante.

F. Enfermedad neurológica o neuromuscular clínicamente importante.

G. Características anatómicas asociadas con dificultad para la intubación a pesar de la relajación adecuada de la musculatura de la mandíbula y de las cuerdas vocales.

H. Exposición a algunos de los medicamentos específicamente excluidos:

Antibióticos (aminoglucósidos, polipéptido, tetraciclinas, clindamicina, metronidazol o lincomicina), lidocaina IV, quinidina, bloqueadores de los canales de calcio o trimetafan dentro de 48 horas previas a la anestesia.

Difenilhidantoina, carbamazepina o procainamida dentro de los 7 días previos a la anestesia.

I. Exposición previa al Cisatracurio.

J. La participación en cualquier otro estudio de un medicamento bajo investigación durante los 30 días previos.

3.1.4 CRITERIOS DE ELIMINACION.

A. Pacientes en los cuales se presenten, intolerancia a los fármacos utilizados, o bien efectos indeseables.

3.2 UBICACION ESPACIO TIEMPO TEMPORAL.

Durante 6 meses se realizaron las mediciones necesarias para valorar las condiciones de intubación, duración de la acción clínicamente efectiva y recuperación posterior a la administración de Cisatracurio o vecuronio a pacientes anestesiados con propofol fentanyl isoflurano en cirugía general.

Esto llevándose a cabo en la sala de quirófano y posteriormente en la sala de recuperación hasta darse de alta a su piso, dentro del HCSCN PEMEX Picacho.

3.3 DISEÑO ESTADISTICO

3.3.1 Marco de muestreo

Servicio de Anestesiología que intervino en quirófano y sala de recuperación.

3.3.2 Unidad última de muestreo

Paciente que fue sometido a cirugía general bajo bloqueo Neuromuscular con Cisatracurio o vecuronio anestesiado con propofol-iso fluorano-fentanyl.

3.3.3 Método de muestreo.

Aleatorio simple.

3.3.4 Tamaño de la muestra

Se manejaron 50 pacientes (25 en el grupo de Cisatracurio y 25 en el grupo de vecuronio)

3.4 DEFINICION DE VARIABLES

3.4.1 Variables independientes

Edad, sexo, peso, fármacos y número de pacientes.

3.4.2 Variables dependientes

Transmisión Neuromuscular, condiciones de intubación, duración de la acción clínicamente efectiva, tiempo de recuperación, efectos colaterales.

3.5 RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS

En el transcurso de 6 meses a partir del mes de febrero de 1997, en el HCSCN. PEMEX Picacho, se seleccionaron pacientes sometidos a cirugía general que cumplieron con los criterios de inclusión, exclusión y eliminación ya señalados. Fueron divididos aleatoriamente, en dos grupos de 25 pacientes cada uno, los fármacos se administraron sistemáticamente en forma aleatoria.

Previamente los fármacos fueron preparados por el investigador principal en forma confidencial y se administraron durante la inducción y mantenimiento de la anestesia monitorizando la calidad de bloqueo Neuromuscular con monitor TOF GUARD, con la respuesta de los pulgares aductores a la estimulación del tren de cuatro.

4. TRATAMIENTO EN EL ESTUDIO.

4.1 *Medicación.*

El material para el estudio clínico del Cisatracurio se proporcionó en ampollas que contienen 10 mg de Cisatracurio cada una [2 mg/ml]. Las ampollas se almacenó en refrigeración a una temperatura entre 2 y 8 grados C. hasta el momento de usarlas. Las dosis para la inyección intravenosa se tomaron directamente de la ampollita y el Vecuronio se preparó en el momento del estudio.

Los demás medicamentos, se obtuvieron las reservas normales de la farmacia.

4.2 *Régimen de dosificación.*

En la forma de reporte de casos se mantuvo un registro de todos los medicamentos administrados durante el periodo de estudio, el cual se define como el tiempo desde la administración de la premedicación [o la inducción de la anestesia si no se usa un medicamento previo], hasta el término del estudio después del examen médico final.

4.2.1 *Premedicación.*

La decisión de administrar o no algún medicamento previo se deja a juicio del investigador. Si se administra un medicamento previo, la elección del investigador se limitará a las benzodiazepinas orales, administradas, 1 a 2 horas antes de la cirugía, acompañadas, si se desca, por profilaxis con 5,000 unidades de heparina subcutánea y 50 mg de ranitidina IV.

4.2.2 La inducción de la anestesia se realizó, mediante la administración de 1.5 a 2.5 mg/kg. de propofol y 1 a 5 mcg/kg. de fentanyl y se mantendrá usando 100% de oxígeno y 0.5 a 2.5% de isoflurano en la fase final. Dosis adicionales de fentanyl, se pueden administrar según se requiera para la anestesia.

Se pueden administrar otros medicamentos según se requieran.

4.2.3 Medicamento en estudio.

La dosis inicial de Cisatracurio fue de 0.15 mg/kg. Administrado intravenosamente durante dos segundos, y la intubación se realizó dos minutos después. Si es necesario, el bloqueo se mantuvo por administración de dosis en bolo de 0.03 mg/kg. Las dosis de mantenimiento se administraron cuando se presentó la recuperación de T3.

La dosis inicial de vecuronio fue de 0.10 mg/kg., administrada durante dos Segundos, y la intubación se realizó dos minutos después. Si es necesario, el bloqueo se mantendrá mediante la administración de dosis en bolo complementarias de 0.03 mg/kg. Las dosis de mantenimiento se administraron cuando se presentó la recuperación de T3.

La recuperación de la dosis final de la relajación muscular preferentemente fue espontánea. Sin embargo, si el investigador lo considera necesario, se permite la administración de un agente farmacológico para antagonizar el bloqueo Neuromuscular. El bloqueo Neuromuscular se puede antagonizar usando neostigmina, 2.5 a 5 mg, precedida por una dosis adecuada de atropina. De acuerdo con estándares aceptados en la práctica anestésica, el agente para el antagonismo farmacológico no se administrará hasta que se haga evidente por lo menos una respuesta a la estimulación en tren de cuatro.

4.3 Asignación del tratamiento.

Los pacientes fueron asignados al azar para recibir Cisatracurio o vecuronio. El código de aleatorización se generó por el investigador el cual proporcionó sobres que contenían el tratamiento asignado a cada paciente.

4.4 Tratamiento de rescate.

En caso de no obtenerse respuesta adecuada para la intubación y mantenimiento, o presentarse reacciones adversas que justifiquen discontinuar los medicamentos en estudio después de las dosis inicial o de mantenimiento, el paciente será sometido a relajación muscular con besilato de atracurio a la dosis inicial de 0.3 a 0.6 mg/kg. y dosis de mantenimiento en bolo lento de 0.3 a 0.6 mg/kg.

4.5 Recuperación postoperatoria.

Los pacientes que deban continuar con relajación muscular por requerir asistencia mecánica de la ventilación, o por así ameritarlo su condición clínica, recibirán dosis adicionales del medicamento en estudio asignado originalmente o bien del empleado en caso de tratamiento de rescate.

5. PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO.

5.1 Selección.

Antes de ingresar en el estudio, todos los pacientes fueron sometidos a un examen médico completo, incluyendo mediciones de presión sanguínea y la frecuencia cardíaca y esos datos se registraron en una historia clínica completa. Además se tomó una muestra de sangre para la determinación de las concentraciones plasmáticas de creatinina, fosfatasa alcalina y ATL.

5.2 Monitoreo del bloqueo Neuromuscular

La transmisión Neuromuscular se monitoreó mediante la evaluación visual, táctil y con monitor Tof Guard, con la respuesta de los pulgares aductores a la estimulación en tren de cuatro; se colocaron dos electrodos sobre el nervio ulnar en la muñeca y se conectaron a un estimulador de nervio periférico; se aplicaron cuatro estímulos supramáximos con una duración de 2 milisegundos a una frecuencia de 2 Hz. La secuencia de esta estimulación se realizó de la siguiente manera:

- A. Antes de la administración del relajante [para verificar la colocación correcta del electrodo y el funcionamiento del estimulador del nervio], y toma de su basal.
- B. Inmediatamente después de la intubación.
- C. Por lo menos una vez cada 5 minutos durante el bloqueo supramáximo.
- D. Por lo menos una vez cada 3 minutos mientras está presente una respuesta perceptible a la estimulación.
- E. En cualquier otro momento, a juicio del investigador. Se midieron los siguientes parámetros y se reportaron en forma de reporte de casos:
 - 1] La cuenta en tren de cuatro inmediatamente después de cada intento de intubación.

II] El tiempo desde la administración de la dosis en bolo inicial hasta la aparición de la primera, segunda y tercera respuestas a la estimulación entren de cuatro [T1,T2,T3].

III] La cuenta en tren de cuatro inmediatamente antes y en el momento de la administración de toda dosis en bolo de mantenimiento.

IV] El tiempo de aparición de T1, T2, T3 después de la administración de cada dosis en bolo de mantenimiento.

V] El tiempo para regresar de T4 y hasta la recuperación satisfactoria de la función Neuromuscular, después de la administración de la última dosis en bolo.

Si se administran agentes para antagonizar el efecto, también se debe registrar la siguiente información:

I] El momento de la administración de neostigmina.

II] La cuenta en tren de cuatro inmediatamente antes de la administración de la neostigmina.

III] La dosis administrada de neostigmina y/o atropina.

5.3 Evaluación de la recuperación del bloqueo neuromuscular.

La recuperación del bloqueo neuromuscular se evaluó usando una combinación de los criterios clínicos y evaluación del tren de cuatro.

La capacidad de cada paciente para mantener la cabeza erguida durante 5 segundos se confirmó en la sala de recuperación antes de pasarle a la sección de cuidados generales. Si el procedimiento quirúrgico no permite la evaluación de la cabeza erguida como un medio para evaluar la recuperación, el investigador utilizó otros métodos adecuados para confirmar la recuperación del paciente, por ejemplo la fuerza de prensión de la mano

5.4 Evaluaciones de seguridad.

Además de los exámenes de investigación, se realizaron las siguientes evaluaciones de seguridad del medicamento:

El investigador empleo un monitoreo adecuado intraoperatorio en todos los pacientes de acuerdo con la práctica anestésica aceptada, incluyendo ECG, medición sistólica no invasiva, presión sanguínea media y diastólica, fracción inspirada de oxígeno, dióxido de carbono, y saturación arterial de oxígeno, si se observa alguna anomalía clínicamente significativa en el ECG, se debe hacer todo intento por obtener un ECG de 12 electrodos tan pronto como sea posible.

Se realizó una segunda evaluación médica en el periodo de 24 a 48 horas después de la cirugía. Cada paciente se observó para detectar reacciones adversas durante todo el periodo del estudio, se registraron todas las reacciones adversas, independientemente de la atributabilidad al medicamento en estudio, estas incluyeron todo evento hemodinámico que requirió tratamiento durante la cirugía se documentaron los tiempos de inicio y termino, intensidad, gravedad, causalidad y acción tomada en cada uno.

6.0 RESULTADOS:

El Grupo que recibió Besilato de CISATRACURIO: Edad, rango de 18 a 75 años, con una media de 46.8 años. Con una desviación estándar (d.e.) de 14.5 años.

Peso, de 35 a 97 Kg. Con una media de 64.2 Kg. Y una d.e. de 13.5 Kg.

Talla, de 1.44 mts. a 1.80. mts. Con una media de 1.57 mts. Y una d.e. de 9.2 mts.

T:A: Sistólica, de 90 a 160 m m Hg. Con una media de 122.8 m m Hg. Y d.e. de 17.2 m m Hg.

T:A. Diastólica, de 60 a 90 m m Hg. Con una media de 78.2 m m Hg. Y d.e. de 6.3 m m Hg.

F:C: de 55 a 114 latidos X'. Con una media de 79 L. X'. y d.e. de 15.5 L X'.

Los valores medios de tiempo de acción clínica efectiva son: de media 24.6 minutos. Con una d.e. de 7.8 minutos. de T2.-T3.

El valor de tiempo de recuperación a T4 es de . media de 35.9 minutos. Con una d.e. de 18.9 minutos. El tiempo de recuperación satisfactoria total al 100%, fue con una media de 57.2 minutos, con una d.e. de 27,2 minutos.

El tiempo que transcurre entre T4 y recuperación satisfactoria es de: media 21.3 minutos. Con una d.e. de 20.6. minutos,

Porcentaje de pacientes que requirieron antagonizar el efecto farmacológico del Bloqueador Neuromuscular, Fue de 28%.

Para calificar el grado de intubación. A los dos minutos posteriores a la administración del fármaco Cisatracurio, fue de grado I, 76%, Excelente, intubandose todos al primer intento y el grado II, 20%, Bueno. Un paciente se intubó al segundo intento, por falla de sonda, y no por el fármaco. Dando un 4%.

Para el grupo Vecuronio:

Edad, rango de 21 a 69 años, con una media de 45.3 años. Con una desviación estándar (d.e.) de 12.7 años.

Peso, de 50 a 82 Kg. Con una media de 64.4 Kg. Y una d.e. de 8.8 Kg.

Talla, de 1.50 mts. A 1.69 mts. Con una media de 1.58 mts. Y una d.e. de 5.1 mts.

T.A. Sistólica de 100 a 140 m m hg. Con una media de 119 m m hg. y una d.e. de 11.4 m m hg.

T.A. Diastólica de 60 a 100 m m hg. Con una media de 75 m m hg. Y una d.e. de 10.4 m m hg.

F.C. de 60 a 120 latidos por minuto con una media de 77.9 latidos por minuto y una d.e. de 12.9 latidos por minuto.

Los valores medios de tiempo de acción clínica efectiva son: de media 35 minutos con una d.e. de 15.5 minutos.

El valor de tiempo de recuperación a T4 es de media 48.1 minutos con una d.e. de 19.5 minutos.

El tiempo de recuperación satisfactoria total al 100%, fue con una media de 64.6 minutos y una d.e. de 30.8 minutos.

El tiempo que transcurre entre el T4 y recuperación satisfactoria es con una media de 22.9 minutos y una d.e. de 23.6 minutos.

Porcentaje de pacientes que requirieron antagonizar el bloqueo Neuromuscular fue de 52%.

Para calificar el grado de intubación a los dos minutos posteriores a la administración del fármaco Vecuronio fue de grado I, 52%, Excelente, intubándose todos al primer intento, y el grado II, 48%, Bueno.

7.0 CONCLUSIONES:

Con lo anterior expuesto, y la valoración clínica del efecto del fármaco estudiado, se concluye que el besilato de Cisatracurio ofrece un buen perfil farmacológico ajustándose a las necesidades clínicas de los pacientes, por su latencia corta, vida clínica media efectiva, intermedia y recuperación adecuada y pronta, además por su metabolismo de disociación de Hoffman, y no liberación de histamina. Por sus efectos y acción farmacológica, acortando y dando ventajas en la anestesia, sin tener que quedar el paciente en ventilación mecánica o manual al término de cirugía, y no dando ocasión a recurarización del paciente en salas de recuperación, dando una nueva elección y perfil farmacológico, para la elección al anestesiólogo, ofreciendo prospectos y ventajas con este nuevo Bloqueador Neuromuscular.

Bibliografia:

1. Maehr RB, Wastila WB. Comparative pharmacology of atracurium and six isomers in cats.
Anesthesiology 1993, 79-3A, A950
2. Wastila WB, Maehr RB. The pharmacological profile of 51W89, the R-cis, R''-cis isomer of atracurium in cats.
Anesthesiology 1993, 79-3A . A946.
3. Belmont M, Beemer G, Bownes P, Wastila W, Savarese J.
Comparative pharmacology of atracurium and one of its isomers, 51W89, in rhesus monkeys.
4. Welch RM, Brown A , Dahl R. The degradation and metabolism of 51W89, the R-cis, R''cis isomer of atracurium, in human and rat plasma.
Anesthesiology 1994, 81-3A: A1091
5. Belmont MR, Lien CA, Quessy S, Abou-Donia MM, Abalos A, Savarese JJ.
The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide-opioid-barbiturate anesthesia.
Anesthesiology 1995; 82: 1139-1145
6. Lepage JY, Malinovsky JM, Malinge M, Cozian A, Pinaud M. 51W89: dose response, neuromuscular blocking profile and cardiovascular effects.
Anesthesiology 1993; 79-3A: A945
7. Deriaz H, Schmautz E, Vrillon M, Lienhart A. Pharmacodynamics of repeated doses of 51W89 during surgery.
Anesthesiology 1994; 81-3A: A1092
8. Belmont M, Lien C, Fagan M, Quessy S, Savarese J, Continuous infusion of 51W89 in patients under nitrous oxide-opioid-barbiturate anesthesia.

Anesthesia & Analgesia 1994, 78:S29

9. Mellinghoff H, Pirpiri P, Buzello W. Comparison of 51W89 and atracurium administered by continuous infusion.

Anesthesia & Analgesia 1994, 78: S283

10. Oyos TL, Lillehaug SL, Harley PJ, Downs DD, Patel SS, Gergis SD, Sokoll MD. A study of the safety and efficacy of 51W89 in surgical patients during N2O-O2-opioid, N2O-O2-isoflurane, N2O-O2-enflurane and N2O-O2-propofol anesthesia.

Anesthesiology 1994; 81-3A: A1092

11. Pavlin EG, Forrest AP, Howard M, Quessy S, McClung C. Prior administration of succinylcholine does not affect the duration of NIMBEX (51W89) neuromuscular blockade.

Anesthesia & Analgesia 1995, 80: S374

12. Littlejohn IH, Abhay K, El Sayad A, Broomhead CJ, Duvakdestin P, Flynn PJ. Intubating conditions following IR cis, IR'cis atracurium (51W89)

Anesthesia 1995,50:499-502

13. Schmautz E, Deriaz H, Vrillon M, Lienhart A. Evaluation of 51W89 for endotracheal intubation in surgical patients during N2O-O2-propofol anaesthesia.

Anesthesiology 1994; 81/3A: A1081

14. Stout RG, Belmont MR, Pavlin EG, Abalos A, Lien CA. Evaluation of intubation at 90 and 120 seconds following 51W89 administration.

Anesthesiology 1994; 81/3A: A1078

15. Meretoja OA, Taivainen T, Wirtavuori K. Pharmacodynamic effects of 51W89, an isomer of atracurium, in children during halothane anaesthesia.

British Journal of Anaesthesia 1995; 74:6-11.

16. Vlasselaers D, Miller JP, Berg H, Hom A, Van Aken H. Haemodynamic effects of a potent isomer of atracurium in cardiac patients.

Anesthesiology 1994; 81/3A : A1079

17. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE, Bowton DL, Ford SR, Cardenas VJ, Vender J, Howard D, Casale EJ, Murray MJ. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium in intensive care unit patients.

Anesthesia & Analgesia 1995; 81:3-12

18. Stone AJ, Pollard BJ, Harper NJN. Infusion requirements of patients receiving 51W89 in the intensive care unit.

British Journal of Anaesthesia 1994;72: 486P-487P

19. Lien CA, Belmont MR, Abalos A, Eppich L, Quessy S, Abou-Donia MM, Savarese JJ. The cardiovascular effects and histamine-releasing properties of 51W89 in patients receiving nitrous oxide-opioid-barbiturate anesthesia.

Anesthesiology 1995; 82: 1131-1138

ANEXOS

Tiempos promedio de recuperación de respuesta por paciente

GRUPO B					
No	T1	T2	T3	T4	
1	80	104	122	124	
3	113	156	180	182	
6	36.5	41.8	49.8	65	
7	73	102	106	107	
9	36.5	39.5	45	45	
11	24	40	49	52	
13	31.5	39	46	50	
16	31.3	43	50	48	
17	16.5	24.75	31.37	54	
18	28.6	44.5	50	71	
21	38	49	50	51	
23	45	54	58	65	
25	29	40.5	48.5	40	
27	56	59	78	84	
29	27.6	36	51	60	
31	36.8	53.3	60.6	81	
33	31	41	51	62	
36	64	65.5	74	130	
37	42	63	62	66	
38	44.7	66	63.5	81	
41	42.5	52	55	47	
43	34	45	56	59	
46	62	72	84	66	
47	25.5	37.5	44.5	42	
49	29	55.5	62.5	67	
PROM	42.788	56.194	65.1508	72.64	59 2432

Tiempos promedio de recuperación de respuesta por paciente

<i>GRUPO A</i>					
2	41.6	48	53.6	49	
4	30	32	33.3	37	
6	26.6	31.3	34.7	56	
8	40.6	46.3	49.5	60	
10	31.1	35.5	37.8	42	
12	21.1	23.2	26.5	22	
14	40	48	51	52	
16	32.5	38.5	45	46.5	
18	36.3	42.7	45	40	
20	21.6	31.6	35.4	37	
22					
24	35.3	39.3	44.3	48	
26	26.6	34.4	37.2	41	
28	23.7	29.3	34.1	35	
30	39.6	46.6	51.2	35	
32	43	52	55	50	
34	36	41	46	40	
36	29.9	32.3	35.3	34	
38	37	41.7	41.1	46	
40	29.3	35.3	40.3	35	
42	38.7	45	38.3	37	
44	20.3	26.6	31	32	
46	35.7	43	50.7	36	
48	20.5	22	29.3	43	
50	35	46	54	42	
PROM	32.1625	38	41.64583333	42.3125	36.53020833

Tiempo total de recuperación por paciente

GRUPO B		GRUPO A	
1	158	2	99
3	240	4	77
5	81	6	66
7	157	8	99
9	80	10	42
11	87	12	69
13	63	14	70
15	88	16	40
17	97	18	80
19	149	20	78
21	62	22	78
23	109	24	78
25	80	26	68
27	100	28	80
29	88	30	88
31	133	32	74
33	98	34	68
35	133	36	49
37	81	38	83
39	103	40	60
41	78	42	47
43	70	44	76
45	114	46	76
47	63	48	63
49	68	50	62
PROM	102.44	PROM	65.6
DESV. EST	41.27	DESV. EST	14.83

CUADRO 1

VALORES MEDIOS DE LAS VARIABLES DESCRIPTIVAS, SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO,
PARA EL HOSPITAL DE PEMEX PICACHO (DR. EDUARDO NUCHE)
CISATRACURIO (n = 25) VECURONIO (n = 25)

	Media	d.e°.	Mínimo	Máximo		Media	d.e°.	Mínimo	Máximo
Edad	46.8	14.5	21	75		45.3	12.7	21	69
Peso	64.2	13.5	35	97		64.4	8.8	50	82
Talla	157.7	9.2	144	180		158.6	5.1	150	169
T.A. Sistólica**	122.8	17.2	90	160		119	11.4	100	140
T.A. Diastólica***	78.2	8.3	60	90		75	10.4	60	100
Frecuencia Cardíaca	79	15.5	55	114		77.9	12.9	60	120

*Desviación estándar

**Tensión Arterial Sistólica

***Tensión Arterial Diastólica

Grado de intubación número de pacientes

	<i>GRUPO A</i>	<i>GRUPO B</i>
G1	22	13
G2	1	8
G3		4
G4	2	

Número de pacientes por sexo

<i>FEMENINO</i>	<i>MASCULINO</i>
42	8

CUADRO 2

VALORES MEDIOS DE TIEMPOS DE RECUPERACIÓN, SEGÚN GRUPO DE TRATAMIENTO,

PARA EL HOSPITAL DE PEMEX PICACHO (DR. EDUARDO NUCHE)

CISATRACURIO (N = 25)

VECURONIO (N = 25)

	n	Media	d.e.*		n	Media	d.e.*	p**
T4	25	35.9	18.9		25	41.8	19.5	>.05
TRS***	23	57.2	27.2		25	64.6	30.8	>.05
TRS-T4	23	21.3	20.8		25	22.9	23.6	>.05
TIEMPO/ # DOSIS	11	24.6	7.8		12	35	15.5	>.05

*Desviación estándar

** Prueba de T de student

*** Tiempo de recuperación satisfactoria

CUADRO 3

NÚMERO DE PACIENTES QUE REQUIRIERON REVERSIÓN DE LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR,
PARA EL HOSPITAL DE PEMEX PICACHO (DR. EDUARDO NUCHE)
CISATRACURIO VECURONIO

REQUIRIÓ REVERSIÓN	n %	n %	p*
SI	7 (28.0)	13 (52.0)	> 0.05
NO	18 (72.0)	12 (48.0)	
Total	25 (100.0)	25 (100.0)	

*Prueba de Chi-cuadrada

CUADRO 4
GRADO DE INTUBACIÓN DOS MINUTOS DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DEL RELAJANTE MUSCULAR, EN LOS PACIENTES DEL HOSPITAL DE PEMEX PICACHO (n = 60)

GRADO	CISATRACURIO		VECURONIO		p*
	n	%	n	%	
I	19	76	13	52	>.05
II	5	20	12	48	
III	0	0	0	0	
IV	1	4	0	0	
Total	25	100	25	100	

*Valor de p en la prueba Tau de Kendall