

00565



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

MODELADO FARMACODINAMICO SIN  
CONCENTRACIONES PLASMATICAS DEL  
ROCURONIO Y EVALUACION DE UN MODELO  
PREDICTIVO DE RESPUESTA

**T E S I S**

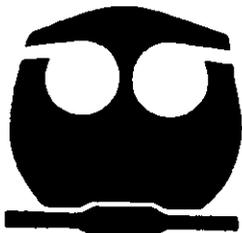
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

**MAESTRO EN FARMACIA  
(BIOFARMACIA)**

P R E S E N T A :

**Q.F.B. ELVIA YADIRA VELAZQUEZ ARMENTA**

TUTOR M. en C. ALEJANDRO A. NAVA OCAMPO



278239

CIUDAD UNIVERSITARIA, D.F.

ABRIL DEL 2000



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.

**JURADO ASIGNADO**

<b>PRESIDENTE</b>	<b>Dr. Héctor Ponce Monter</b>
<b>PRIMER VOCAL</b>	<b>Dr. Carlos Hoyo Vadillo</b>
<b>SECRETARIO</b>	<b>Dra. Helgi Jung Cook</b>
<b>PRIMER SUPLENTE</b>	<b>M. en C. Juan Manuel Rodriguez</b>
<b>SEGUNDO SUPLENTE</b>	<b>M. en C. Dinora F. González Esquivel</b>

Sitio donde se desarrolló el tema:  
Unidad de Investigación Medica en Farmacología (UIM-F)  
Hospital de Especialidades  
Centro Medico Nacional Siglo XXI (CMN "SXXI")  
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)  
México D,F.

**Sustentante:**

**Q.F.B. Elvia Yadira Velázquez Armenta**

**Tutor:**

**M. en C. Alejandro A. Nava Ocampo**

**Agradezco al:**

**CONSEJO NACIONAL DE CIENCIA Y TECNOLOGIA**

Por apoyarme mediante una beca de posgrado durante el  
desarrollo de la Maestría.

**Agradezco a:**

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
Quien otorga el Título Maestro en Ciencias

**DEPARTAMENTO DE BIOFARMACIA**  
**FACULTAD DE QUIMICA**  
**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
Por la excelencia del programa de Maestría en Ciencias que me  
permitió una formación de calidad y de prestigio

**UNIDAD DE INVESTIGACION CLINICA EN FARMACOLOGIA**  
**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES**  
**CENTRO MEDICO NACIONAL "SIGLO XXI", IMSS.**  
Por el apoyo profesional brindado en la planeación y  
desarrollo de este trabajo, lo que ayudó a hacerla con un  
excelente nivel de calidad

**HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO**  
**DEPARTAMENTO DE ANESTESIA TERAPIA RESPIRATORIA**  
**Y CLINICA DEL DOLOR**  
Por haber permitido realizar el desarrollo clínico de esta  
Tesis

**QFB Elvia Yadira Velázquez Armenta**  
México, D.F., Abril 2000

*Dedicada a mis padres y hermanos.  
Gracias por su apoyo y amor.*

A mis amigos, a los que considero como parte de mi familia:  
Aide, Samuel, Xochilh-(Faustino)-Tonatiuh, Ivon, Guillermo,  
Alberto y a los que ya no se encuentran entre nosotros.

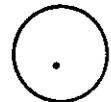
Agradezco al jurado que reviso esta tesis, por sus valiosos  
comentarios: Dr Héctor Ponce-Monter, Dr Carlos Hoyo-Vadillo,  
Dra Helgi Jung-Cook, M. en C. Juan Manuel Rodriguez y M. en  
C. Dinora F. González-Esquivel.

Especialmente al **Dr Nava-Ocampo**, quien dirigió este trabajo y  
es un gran **maestro y amigo**.

Gracias a todo el personal que labora en la Unidad de  
Investigación Médica en Farmacología Hospital de  
Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI del  
Instituto Mexicano del Seguro Social.

**A: DTP**

Los colores son parte de nuestras vidas, el tiempo nunca existió y las palabras ahora tienen un nuevo significado. Todo cambió ayer, hoy es diferente y el futuro es juntos.



- ∞ +

R E S U M E N



## RESUMEN

En este trabajo se evaluó un modelo farmacodinámico sin concentraciones plasmáticas del rocuronio en pacientes pediátricos bajo anestesia general. Se obtuvo un modelo predictivo de respuesta para este tipo de pacientes.

El estudio se dividió en tres etapas:

**Primera etapa:** Participaron 45 niños seleccionados de acuerdo a los criterios de inclusión del protocolo. Una vez que se les administró el rocuronio, se procedió a monitorizar la respuesta neuromuscular con un monitor de la función muscular llamado Tof-Guard, la cual posteriormente fue evaluada con la finalidad de obtener los tiempos de inicio de acción y tiempos de recuperación espontánea de la función neuromuscular. Además, fueron evaluados diferentes factores como el género, la edad y el peso y correlacionados con los diferentes tiempos de inicio de acción y de recuperación.

**Segunda etapa:** Se procedió a evaluar el modelado farmacodinámico por medio del modelo propuesto por Bragg y cols, a través de dos programas de computo (Sigma-Plot y P-Pharm), incorporando covariables y obteniendo parámetros poblacionales.

**Tercera etapa:** Con nuevos pacientes se obtuvo un modelo predictivo para la respuesta del rocuronio.

**Resultados:** Se observaron amplias variaciones en la respuesta neuromuscular del rocuronio en los pacientes pediátricos. Los tiempos de recuperación espontánea correlacionaron con la edad y el género. La respuesta farmacodinámica fue modelada exitosamente y se obtuvo un modelo predictivo para la respuesta del rocuronio en los pacientes pediátricos.

**Conclusión:** El modelado farmacodinámico sin concentraciones plasmáticas del rocuronio permite predecir la respuesta en

los pacientes pediátricos sometidos a procesos quirúrgicos bajo anestesia general.

# INDICE

	Página
<b>PRESENTACIÓN</b>	Página frontal
<b>I. INTRODUCCION</b>	1
<b>II. GENERALIDADES</b>	3
2.1 Los modelos matemáticos en biología.....	6
2.2 Los modelos matemáticos en farmacología.....	6
2.3 Los relajantes neuromusculares.....	7
2.3.1 Historia.....	7
2.3.2 Fisiología de la unión neuromuscular....	8
2.3.3 Clasificación de los relajantes neuromusculares.....	9
2.3.3.1 Despolarizantes.....	10
2.3.3.2 No despolarizantes.....	11
2.4 El bromuro de rocuronio.....	12
2.4.1 Farmacocinética.....	13
2.4.2 Farmacocinética en pacientes pediátricos	14
2.4.3 Farmacocinética en pacientes adultos....	14
2.4.4 Farmacodinamia.....	15
2.5 Monitorización del bloqueo neuromuscular.....	16
2.5.1 El Tof-Guard.....	17
2.6 Los modelos matemáticos en la relajación neuromuscular.....	18
<b>III JUSTIFICACION</b>	20
<b>IV OBJETIVOS</b>	
4.1 Objetivo general.....	23
4.2 Objetivos particulares.....	23
<b>V HIPOTESIS</b>	

5.1	Hipótesis general.....	25
5.2	Hipótesis particulares.....	25
<b>VI</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL</b>	
6.1	Material, pacientes y métodos.....	27
	6.1.1 Diseño del estudio.....	27
6.2	Universo de trabajo.....	27
6.3	Descripción de las variables.....	27
6.4	Selección de la muestra.....	28
6.5	Criterios de selección.....	29
6.6	Procedimiento.....	29
	6.6.1 Procedimientos en los pacientes.....	29
	6.6.2 Procedimientos matemáticos.....	31
6.8	Consideraciones éticas.....	35
7.0	Análisis estadístico.....	36
	6.9.1 Estudio del efecto de las dosis de rocuronio.....	36
	6.9.2 Evaluación del MFDSCP individual.....	38
	6.9.3 Evaluación del MFDSCP poblacional.....	38
	6.9.4 Evaluación del MFDSCP post-poblacional...	38
	6.9.5 Evaluación del modelo predictivo.....	39
<b>VII</b>	<b>RESULTADOS</b>	
7.1	Estudio del efecto de tres diferentes dosis de rocuronio.....	41
7.2	Modelo predictivo.....	58
<b>VIII</b>	<b>DISCUSION</b>	
8.1	Evaluación del efecto neuromuscular del rocuronio.....	62
8.2	MFDSCP utilizando el programa Sigma-Plot.....	64
8.3	MFDSCP poblacional e individual post-poblacional utilizando el programa P-Pharm.....	65
8.4	Evaluación predictiva del MFDSCP.....	66
<b>IX</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	69

X	BIBLIOGRAFIA	71
XI	APENDICE	80

# I. INTRODUCCION



## 1. INTRODUCCION

Los fenómenos biológicos de los seres vivos pueden ser explicados mediante ecuaciones matemáticas. Por lo tanto, en los seres humanos también se presentan respuestas biológicas susceptibles de ser explicadas matemáticamente; algunas de ellas son estimuladas o inhibidas por la administración de fármacos.

Los modelos matemáticos pueden ir desde los más sencillos, como la regresión lineal simple, hasta modelos más complejos, como los no lineales, que evalúan el curso temporal completo de relajantes neuromusculares. Sin embargo, las respuestas producidas por la administración de fármacos difícilmente son explicadas de manera lineal. De hecho, presentan un comportamiento no lineal, que puede explicarse por medio de una relación sigmoideal, que es el modelo más sencillo de los no lineales.

Con el avance del desarrollo tecnológico, es posible cuantificar el fármaco presente en ciertos fluidos biológicos, como sangre y orina y conocer su comportamiento en función del tiempo (farmacocinética). Igualmente, fue posible efectuar mediciones más exactas de las respuestas farmacológicas (farmacodinamia) y, de esta manera, fue posible establecer relaciones farmacocinéticas-farmacodinámicas mediante modelos matemáticos complejos.

Recientemente, se describieron en la literatura dos modelos matemáticos que permiten explicar el curso temporal de los fármacos, sin la medición de concentraciones plasmáticas y que,

aparentemente, permiten realizar inferencias en relación a la cinética del fármaco administrado.

Por otra parte, los relajantes neuromusculares son un grupo de fármacos que se utilizan para facilitar la intubación endotraqueal en pacientes que por sí solos no pueden mantener la vía aérea permeable. Esto resulta fundamental en los pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general. Actualmente la totalidad de los relajantes neuromusculares de uso clínico han sido ampliamente estudiados en los pacientes adultos, mientras que muy pocos estudios se han realizado en pacientes pediátricos.

Tomando en consideración que en los hospitales de atención pediátrica de la ciudad de México se realizan en promedio aproximadamente 400 cirugías bajo anestesia general programadas por mes. De las cuales aproximadamente el 60% requiere de la administración de relajantes neuromusculares de rápido inicio de acción y de duración intermedia del efecto, el rocuronio parece cubrir estas características, que podrían ubicarlo como el fármaco de elección en pacientes pediátricos que requieran de procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general, por lo que resulta un aspecto interesante el estudio de los relajantes neuromusculares en niños. Además que se considero fundamental estudiar la farmacodinamia del rocuronio en la población infantil. Durante el desarrollo de la tesis, se estudiaron las características farmacodinámicas y, posteriormente, se elaboró

un modelo predictivo para anticipar la respuesta farmacodinámica del rocuronio en pacientes pediátricos.

## II. GENERALIDADES



## **II. Generalidades**

### **2.1 Los modelos matemáticos en biología**

En el proceso del desarrollo de las ciencias biológicas, el establecimiento de clasificaciones morfológicas y funcionales en los seres vivos representó el inicio de las investigaciones de carácter descriptivo, dado que, los seres vivos presentan una gran variabilidad, la actividad taxonómica fue rápidamente apoyada por métodos estadísticos, en un hecho que podría considerarse como la incorporación de las matemáticas en la biología<sup>1</sup>.

En un segundo proceso, las interrogantes biológicas evolucionaron y se establecieron relaciones más complejas, para lo cual se necesitó de relaciones matemáticas o modelos matemáticos. Inicialmente, se propusieron modelos teóricos que se confrontaron con los fenómenos biológicos, frecuentemente sin éxito alguno<sup>1,2</sup>. Posteriormente, la sofisticación en los métodos de medición de los procesos biológicos modificó los modelos ya existentes, favoreciendo la creación de otros nuevos y más complejos pero más exactos. Actualmente se ha establecido que los seres vivos presentan diversos procesos biológicos que también pueden ser explicados mediante modelos matemáticos<sup>1</sup>. En el ser humano estos procesos biológicos pueden ser de dos tipos: espontáneos o inducidos; los procesos espontáneos se presentan en ausencia de estímulos externos al organismo y los procesos inducidos o indirectos se desencadenan como respuesta a estímulos externos como los fármacos.

### **2.2 Los modelos matemáticos en farmacología**

Posterior a la administración de un fármaco, éste se distribuye en diferentes órganos y sistemas del cuerpo, para

producir un efecto. Las concentraciones plasmáticas de un fármaco se evalúan en función del tiempo (farmacocinética, Fc) con la finalidad de obtener parámetros que expliquen el comportamiento del fármaco dentro del organismo. Bajo ciertas condiciones, es posible medir en forma simultánea el efecto (farmacodinamia, Fd) y establecer relaciones entre la Fc y la Fd. Sin embargo, debido a que el fármaco debe llegar al sitio de acción, la relación Fc/Fd requiere de modelos matemáticos complejos en donde se enlacen ambas, o bien que expliquen la Fd asumiendo un comportamiento cinético teórico de los fármacos<sup>3,4</sup>.

De hecho, es prácticamente imposible medir la concentración del fármaco en el sitio efector, por lo que la evaluación Fd, apoyada por la Fc requiere de la cuantificación de concentraciones en plasma o en otros fluidos biológicos.

## **2.3 Los relajantes neuromusculares**

### **2.3.1 Historia**

La d-tubocurarina fue el primer relajante neuromuscular (RNM) que se introdujo a la clínica en el año de 1942. Este fármaco presentaba efectos adversos clínicamente importantes, como la disminución de la presión arterial, liberación de histamina y bloqueo en ganglios simpáticos. En 1951 se inició el uso clínico de la succinilcolina como RNM. Este fármaco, a pesar de la breve duración de su efecto, se volvió más útil que la d-tubocurarina, ya que presentaba un inicio de acción muy rápido<sup>5,6</sup>. Sin embargo, su administración también se asoció a efectos adversos clínicamente indeseables, como arritmias, mialgias, y espasmos del masetero.

Posteriormente, se sintetizaron los RNM no despolarizantes, que no poseen los efectos adversos de la d-tubocurarina ni de la succinilcolina. La duración de acción de estos nuevos

fármacos (galamina, metubina, pancuronio y doxacurio) es semejante a la de la d-tubocurarina. Después de 1985 se comercializaron RNM con inicio de acción todavía más breve como es el atracurio, el mivacurio y el vecuronio. En el año de 1992 se sometió al rocuronio (ORG 9426) a estudios fase III como un RNM no despolarizante cuyo inicio de acción es más rápido que los RMN no despolarizantes de acción intermedia ya existentes en la clínica<sup>7-11</sup>.

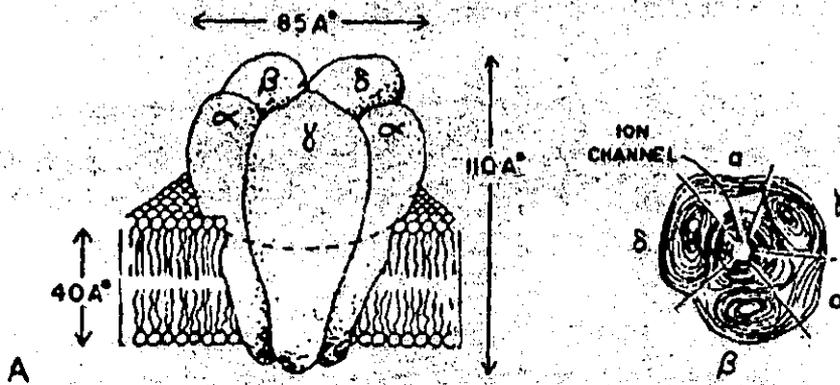
### **2.3.2 Fisiología de la unión neuromuscular**

La contracción muscular se debe a la unión de dos moléculas de acetilcolina (ACh) las cuales interactúan simultáneamente con las unidades alfa del receptor nicotínico de ACh en la unión neuromuscular. Los receptores nicotínicos de la ACh están compuestos de cinco subunidades (**Figura 2.1**). Dos de ellas son las subunidades alfa que contienen los sitios de unión para la ACh y para los bloqueadores neuromusculares, las otras tres subunidades (beta, delta y epsilon) pueden modificar la función de este receptor<sup>12</sup>. La apertura del conducto iónico de dicho receptor permite la entrada de sodio hasta llegar a los gradientes respectivos de concentración. Cuando se activa un número suficiente de receptores, se produce el potencial de acción del músculo y se despolariza la membrana de los miocitos, y con ello se contrae el músculo. El potencial de acción muscular es un fenómeno del todo o nada, y por ello la despolarización del músculo depende de los potenciales de la placa terminal. Por otra parte, una vez liberada la acetilcolina de la terminación nerviosa, queda expuesta en la sinapsis entre el nervio y el músculo, a la acción de la acetilcolinesterasa (AChE), enzima que la inactiva al hidrolizarla en colina y acetato<sup>13</sup>.

Las terminaciones nerviosas motoras se desarrollan junto a las placas terminales motoras de los músculos. En niños

menores de dos años de edad, no todos los nervios motores han alcanzado su grado final de proximidad con el músculo, y esta inmadurez, se manifiesta por una menor potencia muscular.

**Figura 2.1 Estructura del receptor nicotínico de la acetilcolina<sup>12</sup>**



### 2.3.3 Clasificación de los relajantes neuromusculares

Los relajantes neuromusculares (RNM) son fármacos que se utilizan para relajar al músculo esquelético. En la práctica clínica, son utilizados fundamentalmente para facilitar la intubación endotraqueal de los pacientes que no pueden mantener, por sí solos, la vía aérea permeable y para facilitar la exposición del campo quirúrgico. La intubación endotraqueal resulta indispensable para los procedimientos quirúrgicos que se realizan bajo anestesia general.

Los RNM son clasificados como despolarizantes y no despolarizantes, según su mecanismo de acción sobre los receptores colinérgicos nicotínicos a nivel de la unión neuromuscular<sup>12,13</sup> (Cuadro 2.1).

**Cuadro 2.1.** Clasificación de los relajantes neuromusculares más utilizados en la clínica<sup>13</sup>.

I. DESPOLARIZANTES	II. NO DESPOLARIZANTES
a) Succinilcolina	1. Larga duración: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Pancuronio</li> </ul>
	2. De duración intermedia: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Vecuronio</li> <li>b) <b>Rocuronio</b></li> </ul>
	3. Corta duración: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Mivacurio</li> </ul>

Los RNM despolarizantes imitan la acción de la ACh, produciendo despolarización inicial en las terminaciones nerviosas y en la membrana muscular de la placa motora terminal<sup>12</sup>. Mientras que los RNM no despolarizantes compiten con la ACh por los receptores<sup>13</sup>, impidiendo la despolarización fisiológica para la contracción muscular.

### 2.3.3.2 Despolarizantes

La succinilcolina es el único RNM despolarizante que se utiliza en la clínica. A pesar de sus muchas desventajas, se le sigue utilizando porque presenta un inicio de acción rápido y su acción también desaparece con rapidez en individuos con colinesterasa normal.

La succinilcolina está formada por dos moléculas de acetilcolina, es metabolizada por la colinesterasa plasmática dando lugar a metabolitos inactivos como son la succinilmonocilina y la colina. La succinilcolina estimula a los receptores colinérgicos que se encuentran en músculo

estriado y en los ganglios simpáticos y parasimpáticos; este fármaco produce bradicardia en lactantes y niños y taquicardia en adultos. La succinilcolina es hidrolizada por la colinesterasa plasmática sintetizada en el hígado. La síntesis de esta enzima se altera en presencia de cirrosis, embarazo, con anticonceptivos, durante los primeros dos meses de vida y en situaciones donde hay una gran pérdida de proteína intravascular<sup>13</sup>.

### 2.3.3.2 No despolarizantes

Los RNM no despolarizantes actúan por inhibición competitiva de la interacción de la acetilcolina con el receptor colinérgico en la placa motora terminal. Dos moléculas de acetilcolina deben de interactuar de manera simultánea con el receptor para abrir el conducto de sodio y así iniciar la despolarización de la membrana muscular. Es por ello que una sola molécula de un fármaco no despolarizante a nivel de receptor colinérgico bloqueará eficazmente la activación de dicho receptor. Los RNM no despolarizantes se eliminan principalmente por vía renal. En el **Cuadro 2.2** se muestra el porcentaje de fármaco excretado para los diferentes relajantes<sup>13</sup>.

El pancuronio y el vecuronio son metabolizados en el hígado y sus metabolitos y productos conjugados son eliminados por vía biliar y a través de la orina. En algunos de estos fármacos se ha descrito que la eliminación es dependiente de la edad, pero esto no se ha corroborado en los niños. De hecho, existen algunos ejemplos como el del rocuronio, en el que los estudios realizados son escasos y controvertibles incluso en la dosis a administrar<sup>14,15</sup>.

**Cuadro 2.2 Eliminación (%) de los RNM no despolarizantes<sup>13</sup>**

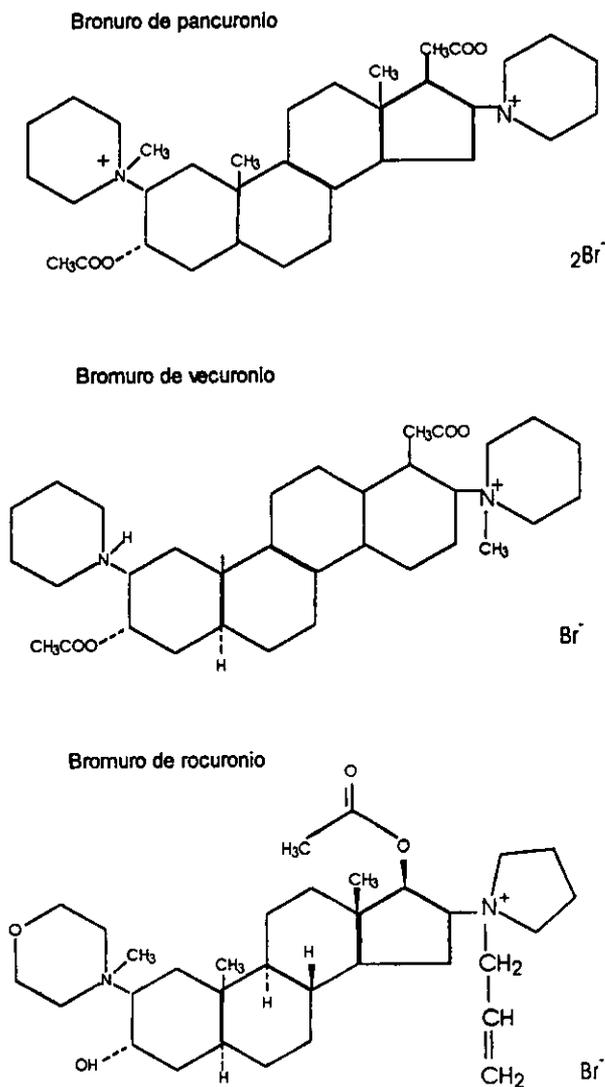
Relajante Muscular	% de dosis inyectada que se excreta por vía renal
Galamina	100
Metocurina	80 - 100
Pancuronio	60 - 80
d-Tubocuranina	40 - 60
Vecuronio	10 - 20
Atracurio	< 5
Mivacurio	0*
Pipecuronio	80 - 100
Doxacuronio	80 - 100
<b>Rocuronio (ORG 9426)</b>	<b>Información insuficiente</b>

\* la acción se prolonga hasta 1.5 veces en sujetos con insuficiencia renal

#### 2.4 El Bromuro de Rocuronio

Es un RNM no despolarizante de tipo esteroideo (2-morfilino-3-hidroxi-16-N-alil-pirrolidino), estructuralmente muy semejante a otros RNM no despolarizantes (pancuronio y vecuronio) (**Figura 2.2**), con un tiempo de inicio de acción corto (aproximadamente 60 segundos) y una duración de acción intermedia (aproximadamente 60 minutos), utilizado con éxito en pacientes adultos pero escasamente evaluado en pacientes pediátricos<sup>16-27</sup>. En la actualidad, en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) ha sometido a investigación al rocuronio y debido a sus pocos efectos adversos (mínima taquicardia) y su efecto intermedio lo vuelven un agente atractivo para utilizarlo en niños.

**Figura 2.2 Estructuras de relajantes no despolarizantes de estructuras semejantes<sup>13</sup>**



#### 2.4.1 Farmacocinética

La Fc del rocuronio se ha descrito en pacientes pediátricos y adultos<sup>19-24</sup>. El metabolismo del rocuronio es hepático, con la formación de tres metabolitos identificados hasta la fecha: el 17-desacetil-rocuronio, el 16-N-desalil-rocuronio y el 16-N-desalil-17-desacetil-rocuronio, que carecen de efecto bloqueador neuromuscular<sup>24</sup>.

La Fc del rocuronio es evaluada por medio de un modelo abierto de dos compartimentos<sup>22</sup>.

#### 2.4.2 Farmacocinética en pacientes pediátricos

En la población pediátrica son pocos los estudios realizados en relación a la farmacocinética de este fármaco. Los resultados obtenidos por O'Kelly y cols<sup>22</sup>, difieren de los reportados por Vuksanaj y cols,<sup>23</sup> y otros autores (Cuadro 2.3). Adicionalmente se ha propuesto que la edad puede influir sobre la acción de los RNM, esto debido a que los receptores acetilcolina se encuentran inmaduros. Sin embargo, este hallazgo no se ha comprobado.

**Cuadro 2.3** Datos farmacocinéticos del rocuronio en niños<sup>24</sup>.

	Edad (años)	T <sub>1/2α</sub> (min)	CL (mL/min/Kg)	V <sub>ss</sub> (mL/Kg)	T <sub>1/2β</sub> (min)
O'Kelly y cols <sup>22</sup> .	0.25-1	NR	13.5 ± 6	302 ± 42	56 ± 12
	1-3	NR	9.8 ± 3	256 ± 57	50 ± 8
	4-8	NR	11.4 ± 3	217 ± 37	38 ± 12
Vuksanaj y cols <sup>23</sup> .	4-11	7-9.2	79 ± 3.1	224	46 - 55

T<sub>1/2α</sub>=tiempo de vida medio de distribución, CL=depuración total, V<sub>ss</sub>=volumen aparente de distribución en el estado estacionario, T<sub>1/2β</sub>=tiempo de vida media de eliminación, NR=no reportado.

#### 2.4.3 Farmacocinética en Pacientes adultos

En un estudio farmacocinético realizado en pacientes adultos, por Wierda y cols<sup>25</sup>, utilizando una dosis única de rocuronio de 1 mg/kg, se observó que los resultados obtenidos fueron similares a los observados en adultos sanos bajo diferentes técnicas anestésicas. El rocuronio también se ha administrado por infusión continua a pacientes bajo anestesia con propofol o halotano y los resultados muestran una conducta Fc similar<sup>26</sup>. Mientras que en un estudio con pacientes que

recibieron anestesia general con isoflurano, la depuración fue más alta<sup>27,28</sup>.

#### 2.4.4 Farmacodinamia

La farmacodinamia se puede definir como el estudio de los efectos bioquímicos y fisiológicos de los fármacos. Numerosos estudios han evaluado la farmacodinamia de diversos fármacos como son los diuréticos, antihipertensivos y relajantes neuromusculares<sup>29-32</sup>. La mayoría de estos modelos enlazan constantes farmacocinéticas con farmacodinámicas, constituyendo modelos Fc/Fd. Para ello, es necesario evaluar simultáneamente farmacocinética y el efecto producido. En la población pediátrica esto resulta más difícil, ya que evaluar las constantes Fc implica un muestreo seriado, que en muchas ocasiones es cuestionable éticamente. Además, el cuantificar las concentraciones del fármaco resulta un proceso costoso y elaborado, los métodos analíticos existentes para el caso del rocuronio son altamente costosos, y son realizados con técnicas sofisticadas<sup>33-35</sup>. Sin embargo, la farmacodinamia sin concentraciones plasmáticas ofrece un método sencillo, rápido, eficaz y confiable para evaluar a este tipo de fármacos que presentan la dificultad de cuantificar sus concentraciones. Actualmente, este campo de la investigación ha tenido un gran desarrollo permitiendo evaluar a diversos fármacos sin la necesidad de medir sus concentraciones.

En los pacientes adultos se ha descrito la respuesta neuromuscular de los RNM en pacientes bajo anestesia general con isoflurano y con halotano<sup>16-18,20,21,36-43</sup>. Sin embargo, el curso temporal del rocuronio bajo anestesia general con isoflurano se ha descrito poco en los pacientes pediátricos<sup>40</sup>. Adicionalmente, se ha sugerido que, la edad en los niños influye en la respuesta muscular de los relajantes<sup>18,44</sup>. Sin

embargo, este hallazgo no ha sido confirmado<sup>39</sup>.

Por otra parte, con la finalidad de explicar el comportamiento Fd del rocuronio en los niños, se han propuesto modelos que explican el curso temporal de los relajantes. La mayoría de estos modelos requieren de concentraciones plasmáticas<sup>45-49</sup>. Sin embargo, esto no siempre es posible ya que en los niños la realización de un muestreo sanguíneo seriado resulta técnicamente difícil y, en ocasiones, éticamente cuestionable. Además, los métodos analíticos para cuantificar a los RNM son altamente costosos<sup>50-52</sup>.

## **2.5 Monitorización del bloqueo neuromuscular**

La monitorización del bloqueo neuromuscular presenta dos fines:

1. Corroborar la presencia de parálisis profunda
2. Verificar que la parálisis muestra resolución espontánea.

Las diferencias individuales en la respuesta a los bloqueadores neuromusculares, la mayor variabilidad es inducida por enfermedad y a la edad del sujeto. De hecho, es imposible saber el momento exacto en que se producirá la parálisis máxima y cuál será el tiempo en que se producirá una recuperación espontánea en un paciente, sin vigilancia seriada de su respuesta. La monitorización de los efectos de los bloqueadores neuromusculares se realiza por medio de estimulación del nervio cubital y la respuesta evocada se evalúa en el músculo aductor corto del pulgar.

La monitorización de la aducción del pulgar se puede evaluar por cuatro métodos diferentes<sup>53-57</sup>:

- 1) Medición seriada de la fuerza mecánica con un transductor de fuerza,
- 2) Medición de la respuesta eléctrica del aductor del pulgar

por medio de electromiografía;

3) Acelerometría y

4) Por inspección directa de la aducción del pulgar. Este método no requiere equipo alguno, es bastante utilizado en la práctica clínica cotidiana. Sin embargo, resulta poco confiable para evaluar la reversión espontánea de la relajación muscular y los resultados dependen del criterio clínico del evaluador, por lo que resultan poco confiables en estudios clínicos.

Se conocen tres patrones de estimulación nerviosa que suelen utilizarse para el monitoreo neuromuscular: 1) un solo estímulo (de 0.1 a 0.15 Hz, durante 10 seg); 2) un conjunto de cuatro estímulos ("tren de cuatro") (con 2 Hz durante 0.2 milisegundos o cuatro impulsos separados a intervalos de 0.5 segundos repetidos cada 10 o 12 segundos), y 3) estímulo tetánico (50 a 100 Hz durante cinco segundos).

### **2.5.1 El TOF-Guard**

Es un monitor neuromuscular que utiliza un acelerómetro, o transductor de aceleración, para medir la respuesta de la estimulación nerviosa y un electrodo de estimulación eléctrica cutánea. El acelerómetro mide la respuesta de aceleración producida por un estímulo eléctrico, y utiliza el principio de Newton: "la aceleración es proporcional a la fuerza".

Utilizando cinta adhesiva quirúrgica, el acelerómetro se fija a la zona de flexión de uno de los pulgares, y el electrodo de estimulación eléctrica cutánea se fija en la región del trayecto nervioso del nervio cubital, en la porción media del mismo brazo. El nervio cubital es estimulado por medio de un tren de cuatro (2 Hz por 0.2 msec). El acelerómetro recibe la respuesta y la envía al monitor que expresa un valor

digital. La respuesta neuromuscular al estímulo eléctrico del tren de cuatro se mide de dos maneras simultáneas: a) la relación de la altura de la primera respuesta respecto a la altura del control ( $T1:T0$ ), y b) la relación entre la cuarta y la primera respuesta ( $T1:T4$ ).

Los tiempos a los que se producen los estímulos se pueden realizar en forma manual o bien se selecciona algunas de las secuencias que se encuentran programadas en el equipo. Una de las secuencias automáticas más útiles es enviar un estímulo eléctrico cada 15 segundos durante los primeros 3 minutos, y posteriormente cada 5 minutos a hasta alcanzar el 100% de la recuperación espontánea<sup>55,58</sup>.

## **2.6 Los modelos matemáticos en la relajación neuromuscular**

Se han propuesto modelos matemáticos para explicar la relación  $F_c/F_d$  de los RNM, los cuales difieren en el grado de complejidad evaluativa<sup>46,47,59,60</sup>. De estos, dos son Modelos farmacodinámicos sin la medición de concentraciones plasmáticas (MFDSCP), que fueron utilizados para evaluar la respuesta del vecuronio y del atracurio en pacientes adultos, utilizando técnicas no invasivas y logrando una adecuada descripción del proceso biológico<sup>53,54</sup>.

Warwick y cols<sup>60</sup>., propusieron uno de los MFDSCP para evaluar la respuesta del atracurio en pacientes adultos. Sin embargo, este modelo es más complejo en comparación con el propuesto por Bragg y cols<sup>59</sup>., utilizado para evaluar la respuesta del vecuronio en pacientes adultos. Con el segundo modelo se logran obtener cuatro parámetros dos de los cuales son considerados como parámetros cinéticos. En la actualidad, no se han estudiado los MFDSCP para evaluar la respuesta neuromuscular de ninguno de los RNM administrado a pacientes pediátricos.

### III. JUSTIFICACION



### 3.1 JUSTIFICACION

En los hospitales de atención pediátrica de la Ciudad de México se realizan en promedio 400 cirugías/mes. De estas cirugías, el 60% aproximadamente requieren de la administración de relajantes neuromusculares de rápido inicio de acción y de duración intermedia del efecto. Dado que el rocuronio cumple con estos requisitos, podría ubicarse como el fármaco de elección para este tipo de cirugías. Este fármaco ha sido ampliamente utilizado en la práctica clínica en adultos, sin embargo, en los niños ha sido escasamente evaluado e incluso existe controversia en relación a la dosis ideal para alcanzar un efecto máximo ( $E_{max}$ ) del 100%<sup>7,9,13</sup>. Se ha propuesto como dosis efectiva 95 ( $DE_{95}$ ) 303  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

A la fecha existen modelos farmacodinámicos para evaluar la respuesta de los RNM que requieren de concentraciones plasmáticas<sup>27,28,30</sup>, lo que resulta un proceso costoso y en ocasiones éticamente cuestionable, particularmente en los niños. Recientemente, se describieron dos MFDSCP para explicar la respuesta neuromuscular de los RNM<sup>34,35</sup>. El modelo descrito por Bragg y cols<sup>59</sup> es sencillo y permite separar la interacción de parámetros cinéticos con los dinámicos. Mientras que el modelo descrito por Warwick y cols<sup>60</sup> requiere de tres pasos matemáticos asumiendo situaciones cinéticas teóricas lo que resulta más complejo y con un margen de posibilidades de errores en cada paso. De estos modelos no ha sido utilizado ninguno para explicar el comportamiento dinámico de los RNM en pacientes pediátricos.

En el presente trabajo se decidió evaluar tres dosis superiores a la dosis de 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de acuerdo a lo siguiente:  $2 \cdot DE_{95} \pm 200 \mu\text{g}/\text{kg}$  (400, 600 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) con la finalidad de identificar la que presentara un rápido inicio de acción y que permita una relajación  $\geq 90\%$ . Para posteriormente aplicar un modelo sigmoideal para obtener los tiempos de inicio de

acción y los tiempos de recuperación espontánea en cada una de estas dosis. Posteriormente, se aplicó un MFDSCP para evaluar la respuesta de cada una de las tres dosis de rocuronio, con la finalidad de obtener los parámetros que permitieran explicar su farmacodinamia.

dado que existen reportes indicando que el efecto del rocuronio en niños, presenta una variabilidad inter-individual de más del 1,000%<sup>8</sup>, una vez demostrado la utilidad del modelo en forma individual se consideró la posibilidad de utilizar una evaluación poblacional del MFDSCP<sup>61</sup>.

Se programó evaluar los parámetros poblacionales obtenidos con la(s) dosis clínicamente útil(es) para predecir la farmacodinamia en nuevos casos.

#### IV. O B J E T I V O S



#### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Estudiar la farmacodinamia del rocuronio administrado como bolo intravenoso en dosis única en pacientes pediátricos.

#### **4.2 Objetivos particulares**

1. Evaluar y comparar tres diferentes dosis de rocuronio administrado como bolo intravenoso (400, 600 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ).
2. Identificar el (los) posible(s) factor(es) que afecten la respuesta neuromuscular del rocuronio.
3. Explicar el comportamiento Farmacodinamia del rocuronio mediante un Modelo Farmacodinámico Sin Concentraciones Plasmáticas.
4. Explicar el comportamiento Fd del rocuronio mediante un ajuste poblacional del Modelo Farmacodinámico Sin Concentraciones Plasmáticas, con la posible incorporación de covariables.
5. Evaluar la utilidad de los parámetros obtenidos con el MFDS-CP poblacional de la(s) dosis seleccionada(s), para predecir el curso temporal del rocuronio en un grupo de nuevos pacientes.

# V. H I P O T E S I S



### **5.1. HIPOTESIS GENERAL**

Un modelo farmacodinámico, sin concentraciones plasmáticas, es capaz de evaluar el comportamiento del rocuronio en pacientes pediátricos bajo anestesia general.

### **5.2 Hipótesis particulares**

1. Las dosis de 400, 600 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de rocuronio serán similares en sus tiempos de inicio de acción. Sin embargo, se espera que existan diferencias de al menos 6 min en los tiempos de recuperación espontánea, en forma dosis-dependiente.
2. La edad, el peso y el género, afectan la respuesta neuromuscular al rocuronio.
3. El Modelo Farmacodinámico Sin Concentraciones Plasmáticas explica el comportamiento de cada una de las tres dosis rocuronio.
4. El comportamiento Farmacodinámico de las tres diferentes dosis de rocuronio es explicado mediante un ajuste poblacional con la incorporación de covariables en forma significativa ( $p < 0.05$ )
5. Los parámetros obtenidos con el MFDS-CP poblacional predicen el curso temporal del efecto del rocuronio en un grupo de nuevos pacientes, en forma significativa.

## VI. PARTE EXPERIMENTAL



## **6.I MATERIAL, PACIENTES Y METODOS**

### **6.1.1 Diseño del estudio**

a) Para la evaluación del efecto de las dosis de 400, 600 y 800 µg/kg de rocuronio se realizó un estudio: clínico, doble ciego, longitudinal prospectivo, comparativo y aleatorizado.

b) Para la evaluación del modelo predictivo se diseñó un estudio abierto, longitudinal prospectivo de un solo grupo.

### **6.2 Universo de trabajo**

Pacientes del Hospital Infantil de México que ameritaron un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general inhalada.

### **6.3 Descripción de las variables**

#### **A. Según la metodología**

Variable independiente: Dosis administrada de rocuronio

Variable dependiente: Respuesta neuromuscular

Covariables potenciales: Género, edad y peso.

#### **B. Descripción operativa de las variables**

i) Variable independiente:

Administración del rocuronio en forma de bolo i.v (400, 600 y 800 µg/kg)

ii) Variable dependiente:

La respuesta neuromuscular se midió por medio del TOF-Guard, (Biometer International A/S, Odense, Dinamarca) y se registró como porcentaje de la respuesta, en los tiempos evaluados con respecto a la respuesta basal (T1:T0)

## iii) Covariables potenciales

- a) Género: se consideró como variable dicotómica y se evaluó como hombre o mujer de acuerdo al fenotipo.
- b) Edad: se consideró como variable cuantitativa y se expresó en años cumplidos.
- c) Peso: se consideró como variable cuantitativa y se expresó en kg totales.

**6.4 Selección de la muestra****6.4.1 Tamaño de la muestra****a. Primera y segunda etapa del estudio:**

El tamaño de la muestra se calculó en relación a la diferencia mínima esperada en el tiempo de recuperación espontánea, entre los grupos, expresado en minutos, para el cálculo se utilizó la siguiente ecuación<sup>61</sup>:

$$N > \frac{2K\sigma^2}{\Delta^2} \dots\dots\dots \text{Ecuación (1)}$$

donde:

K = 10.5 para:  $\beta=0.10$  y  $\alpha=0.05$

$\sigma^2 = 25.00$ , se tomaron en cuenta desviaciones estándar de estudios previos obteniéndose un promedio de  $\sigma = 5.00$ ; por lo tanto.

$\Delta^2 = 36$ , se consideró como una diferencia mínima esperada de 6 minutos, por lo tanto.

n = 14.5, por lo tanto el número de pacientes en cada grupo fue de 15 pacientes.

**b. Tercera etapa del estudio:**

Para la elaboración del modelo predictivo se utilizaron 20 nuevos pacientes, con la dosis seleccionada de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , y

bajo las mismas condiciones de trabajo de los pacientes de la primera etapa del estudio.

#### **6.4.2 Criterios de selección**

##### **a) Criterios de inclusión**

- i) Pacientes de ambos sexos.
- ii) Edad entre 4 y 12 años.
- iii) Estado físico ASA I (apéndice 1).
- iv) Carta de consentimiento de los padres o tutores (apéndice 2).

##### **b) Criterios de no inclusión**

- i) Que el paciente estuviera recibiendo, por cualquier vía, antibióticos y/o anticonvulsivos, anestésicos locales, antiarrítmicos, diuréticos, bloqueadores de los canales de calcio, azatropina, dantrolene, magnesio o calcio.
- i) Suspensión de la cirugía.
- ii) Antecedentes alérgicos al rocuroonio.

##### **c) Criterios de exclusión**

- i) Cualquier complicación transquirúrgica que ameritará maniobras médicas o de movilización no previstas, que evitaran una adecuada monitorización del paciente.

## **6.6 PROCEDIMIENTOS**

### **6.6.1 Procedimientos en los pacientes**

- a) Los niños que participaron en el estudio fueron seleccionados y evaluados de la siguiente forma:

**Primer día**

1. Los pacientes fueron seleccionados el día que acudieron a su valoración preoperatoria al Departamento de Anestesia del HIM.
2. La evaluación y selección de los pacientes estuvo a cargo de un Anestesiólogo pediátra.
3. Se firmó una carta de consentimiento al estudio por parte de los padres o tutores para participar en el estudio (apéndice 2).
4. Los pacientes que participaron en la primera parte del estudio (45 niños) se asignaron aleatoriamente al estudio de acuerdo al apéndice 3.
5. Los 20 pacientes que participaron en el modelo predictivo formaron un solo grupo de pacientes.

**Segundo día**

6. El paciente fue recibido en la sala de pre-anestesia por un Anestesiólogo pediátra.
7. Se confirmaron las condiciones clínicas del paciente (apéndice 4).
8. Se le administró la pre-anestesia con midazolam (500 µg/kg) en jugo de sabor, y el paciente fue transferido a uno de los quirófanos.
9. Se le colocaron dos catéteres endovenosos periféricos y se le administró, por uno de ellos, los siguientes siguientes: atropina (100 µg/kg), tiopental (5 mg/kg) y fentanil (2 µg/kg).
10. El paciente se mantuvo ventilado con Oxígeno al 100% a través de una mascarilla.
11. Posteriormente se le administró por el otro catéter, la dosis de rocuronio asignada, en forma de bolo.
12. Simultáneamente, se procedió al registro de la función neuromuscular (apéndice 5).

13. Al momento de registrarse la máxima relajación muscular, al paciente se le colocó una sonda endotraqueal, y se inició con la administración del gas anestésico.
14. A todos los pacientes se les mantuvo bajo monitorización de la frecuencia cardiaca y de la tensión arterial sistólica y diastólica desde el inicio hasta el final del procedimiento quirúrgico (apéndice 5).

#### **b) Medición de la respuesta neuromuscular en los niños**

Después de la inducción de la anestesia, los pacientes fueron ventilados con oxígeno al 100%, y se inició la secuencia automatizada del Tof-Guard, programado como se describió previamente en las fases de secuencia de la estimulación. Cada 15 segundos durante los primeros 3 minutos y después cada 5 minutos hasta alcanzar el 100 % de la recuperación.

#### **6.6.2 Procedimientos Matemáticos**

##### **a) Cálculo del tiempo de inicio de acción y tiempo de recuperación espontánea de la función neuromuscular**

Los tiempos de inicio de acción (TIA) y los tiempos de recuperación espontánea de la función neuromuscular (TREFNM) se obtuvieron por medio de un análisis sigmoidal, de acuerdo a la siguiente ecuación<sup>62</sup>:

$$Y = [a-d] \div [1 + (X/c)^b] + d \dots\dots\dots \text{Ecuación (2)}$$

donde:

Y= Efecto observado en función del tiempo.

a= respuesta en el tiempo cero, o respuesta basal

b= coeficiente de Hill

c= el tiempo en el que se observa el 50% de la respuesta máxima

d= respuesta máxima

X= tiempo

El curso temporal del efecto se dividió en dos fases:

- 1) Los primeros tres minutos que comprendió la respuesta basal hasta alcanzar el efecto máximo medido durante un período de al menos un minuto. Por medio de la ecuación (2) se obtuvieron los siguientes tiempos:  $B_{90}$  (tiempo en que se alcanza el 90% de la relajación muscular) y  $B_{100}$  (tiempo en el que se alcanzó el 100% de la relajación muscular).
- 2) La respuesta se midió cada cinco minutos hasta alcanzar la recuperación espontánea de la función neuromuscular en forma completa. Por medio de la ecuación se obtuvieron los siguientes tiempos:  $T_{10}$  (tiempo en que se recupera el 10% de la función muscular),  $T_{25}$  (tiempo en que se recupera el 25% de la función muscular),  $T_{50}$  (tiempo en que se recupera el 50% de la función muscular),  $T_{75}$  (tiempo en que se recupera el 75% de la función muscular) y  $T_{90}$  (tiempo en que se recupera el 90% de la función muscular).

**b) Modelo farmacodinámico sin concentraciones plasmáticas (MFDSCP)**

La respuesta neuromuscular  $T1:T0$  fue ajustada al tiempo utilizando el modelo descrito por Bragg y cols.<sup>59</sup>, mediante la siguiente ecuación:

Ecuación ..... (3)

$$\text{Efecto} = \frac{[k_{e0} * \text{dosis} * \frac{k_{e1} * (e^{-k_{e1}t} - e^{-k_{e0}t})}{k_{e0} - k_{e1}}]^{\gamma}}{[k_{e0} * \text{dosis} * \frac{k_{e1} * (e^{-k_{e1}t} - e^{-k_{e0}t})}{k_{e0} - k_{e1}}]^{\gamma} + IR_{50}^{\gamma}}$$

donde:

$k_{e1}$ = la constante de velocidad de eliminación aparente.

$k_{e0}$ = la constante de velocidad de equilibrio entre el compartimento plasmático y el sitio efector.

$\gamma$ = el factor de sigmoidicidad

$IR_{50}$ = la velocidad de infusión

El ajuste de los modelos matemáticos se realizó por medio del programa SigmaPlot versión 4.01 (SPSS México, Ciudad de México) para Windows 95. El programa utiliza el algoritmo Marquadt-Levenberg para buscar el mejor ajuste entre el valor real y el predicho.

La calidad del buen ajuste del MFDSCP se realizó por medio del método descrito por Zomodori y cols<sup>63</sup>. La calidad del modelo farmacodinámico se realizó entre los valores observados y los valores predichos, de acuerdo a los valores obtenidos de la mediana de los residuales ponderados (MRP) y de la mediana absoluta de los residuales ponderados (MARP).

### **c) MFDSCP poblacional**

El ajuste del MFDSCP fue realizado utilizando el programa P-Pharm (versión 1.5). Este programa está diseñado para efectuar análisis poblacionales y evaluar la influencia de factores demográficos como posibles covariables del modelo.

El modelaje se realizó de la siguiente forma:

1. El programa utiliza un algoritmo con un proceso de dos etapas hasta obtener la máxima verosimilitud. Esto es particularmente útil en la resolución de problemas complejos y de datos incompletos.
2. En la fase de estimación se obtienen los parámetros individuales mediante la estimación Bayesiana, partiendo

de parámetros poblacionales pre-determinados y de los datos reales de cada paciente.

3. En la fase de Maximización, a partir de los parámetros calculados de la fase anterior, se obtienen los parámetros poblacionales definitivos.
4. Este modelaje se realiza sin la incorporación de covariables, por lo que en nuestro caso se vuelve a procesar el cálculo pero incorporando covariables. El programa selecciona automáticamente las covariables que tienen relación significativa con el modelo.
5. Los parámetros poblacionales obtenidos pueden ser almacenados en el P-Pharm para ser utilizados posteriormente.

#### **d) Validación del modelo predictivo**

La validación del modelo predictivo se realizó utilizando el programa P-Pharm, a través de un algoritmo llamado "Maximum A-posteory Probability" (MAP), el cual realiza un ajuste Bayesiano combinando los parámetros poblacionales obtenidos con la finalidad de calcular parámetros individuales.

Este procedimiento ha permitido, con algunos fármacos, predecir el curso temporal cinético a partir a partir de un muestreo limitado de datos. En este modelo el ajuste se realizó con los datos dinámicos de nuevos pacientes, considerando un registro igual al estudio de la función neuromuscular descrita anteriormente. Posteriormente, se buscó el mínimo de datos que mantuvieran los parámetros sin cambios estadísticos en comparación a los obtenidos con la totalidad del registro.

La evaluación del buen ajuste del modelo se realizó utilizando los valores de sesgo y precisión de acuerdo a los lineamientos descritos por Sheifer y cols,<sup>64,65</sup>

### **6.8 Consideraciones éticas**

El estudio fue regido según los principios del código de Helsinki y el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, emitido por la Secretaría de Salud de nuestro país. EL PROTOCOLO FUE EVALUADO POR EL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CMN "SIGLO XXI" DEL IMSS Y POR EL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN DEL HIM.

El fármaco que fue empleado en el estudio se utiliza cotidianamente en los procedimientos anestésicos de los pacientes pediátricos, no se adiciona ningún riesgo al procedimiento anestésico. Es importante mencionar que los pacientes fueron evaluados por personal altamente calificado y solo se incluyeron aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de selección, además los pacientes sólo fueron incluidos si los padres o tutores firmaron la carta de consentimiento informado.

Por último, los responsables del proyecto nos comprometimos a manejar toda la información en forma confidencial, a respetar el espíritu del Código de Helsinki (modificación de Tokio), y a sólo publicar los resultados del estudio sin revelar información alguna que afecte el anonimato de los sujetos de estudio.

## **6.9. ANALISIS ESTADISTICO DE LOS DATOS**

### **6.9.1 Estudio del efecto de las tres diferentes dosis de rocuronio.**

#### **a) Evaluación de los datos demográficos:**

1. La edad y el peso de los pacientes se compararon por medio de un Análisis de Varianza (ANDEVA). Los resultados se expresaron en promedio  $\pm$  DE, mediana y rangos. Los intervalos de confianza se calcularon con un nivel del 95% y fueron no paramétricos<sup>66</sup>.
2. La comparación del género fue realizada mediante una prueba exacta de Fisher, entre grupos de dos.

#### **b) Comparación de los Tiempos de Inicio de Acción (TIA) y de los Tiempos de Recuperación Espontánea de la Función Neuromuscular (TREFNM)**

1. Se realizó mediante un ANDEVA. Como  $p > 0.05$ , no se efectuó otro análisis.
2. Debido a la gran variabilidad intra-grupo, también se compararon mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Como  $p < 0.05$ , se realizó una prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon para comparación en grupos de dos.
3. Los resultados se expresaron en promedio  $\pm$  DE, mediana y rangos. Los intervalos de confianza se calcularon con un nivel del 95% y fueron no paramétricos<sup>66</sup>.

#### **c) Evaluación de la influencia del peso, la edad y género en los TIA**

1. Se realizó un análisis de regresión lineal simple entre el peso de todos los pacientes como variable independiente y cada uno de los TIA como variable dependiente.

2. Se realizó un análisis de regresión lineal simple entre la edad de todos los pacientes como variable independiente y cada uno de los TIA como variable dependiente.
3. Posteriormente, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple considerando al peso y la edad como variables cuantitativas explicatorias y a los TIA como la variable explicada.
4. Debido a la falta de relación significativa no se continuó con ningún otro análisis por género.

**d) Evaluación de la influencia del peso, la edad y el género en los TREFNM**

1. Se realizó un análisis de regresión lineal simple entre el peso de todos los niños como variable independiente y cada uno de los TREFNM como variable dependiente.
2. Se realizó un análisis de regresión lineal simple entre la edad de todos los niños como variable independiente y cada uno de los TREFNM como variable dependiente.
3. Posteriormente, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple considerando al peso y la edad como variables cuantitativas explicatorias y a los TREFNM como la variable explicada.
4. Debido a que hubo significancias estadísticas, los TREFNM se agruparon de acuerdo al género y se repitieron los mismos análisis de regresión lineal simple.
5. Los resultados se expresaron como valor del coeficiente de correlación ( $r$ ) y valor de significancia estadística ( $p$ ). También se realizó la gráfica de los resultados que mostraron una regresión lineal estadísticamente marginal o significativa.

6. En la representación gráfica se incluyó a la ecuación de la recta y a los valores de  $r$  y de  $p$ , así como a los intervalos de confianza del 95% de la recta.

#### **6.9.2 Evaluación del MFDSCP individual**

1. Para identificar las diferencias de los cuatro parámetros ( $k_e$ ,  $k_{eo}$ ,  $\gamma$ , e  $IR_{50}$ ) entre las tres dosis se utilizó una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon.
2. Los resultados se expresaron en promedio  $\pm$  DE, mediana y rangos. Los intervalos de confianza se calcularon con un nivel del 95% y fueron no paramétricos<sup>63</sup>.
3. La calidad del ajuste se evaluó mediante el cálculo de la mediana de los residuales ponderados (MRP) y de la mediana absoluta de los residuales ponderados (MARP)<sup>63</sup>.

#### **6.9.3 Evaluación del MFSCP poblacional**

1. La calidad del ajuste se evaluó mediante el cálculo de los valores de sigma, de máxima verosimilitud y el del criterio de Akaike.
2. Los resultados se expresaron como promedio  $\pm$  DE.

#### **6.9.4 Evaluación del MFDSCP post-poblacional**

1. Para identificar las diferencias de los cuatro parámetros ( $k_e$ ,  $k_{eo}$ ,  $\gamma$ , e  $IR_{50}$ ) entre las tres dosis, se utilizó una prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis, seguida de la prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon.
2. Los resultados se expresaron en promedio  $\pm$  DE, mediana y rangos. Los intervalos de confianza se calcularon con un nivel del 95% y fueron no paramétricos<sup>66</sup>.

3. La calidad del ajuste se evaluó mediante el cálculo de la mediana de los residuales ponderados (MRP) y de la mediana absoluta de los residuales ponderados (MARP)<sup>63</sup>.
4. El buen ajuste del modelo también se evaluó cualitativamente mediante las gráficas de residuales (efecto observado - efecto predicho) y las gráficas de la relación del efecto observado/efecto predicho.

#### **6.9.5 Evaluación del modelo predictivo**

##### **Datos demográficos:**

Se expresaron como promedio  $\pm$  DE, mediana y rangos. Los intervalos de confianza se calcularon con un nivel del 95% y fueron no paramétricos<sup>66</sup>.

##### **b) Evaluación del modelo predictivo**

1. Para comparar los parámetros de referencia vs parámetros de prueba se realizó una prueba *t* de Student para datos pareados.
2. Los resultados se expresaron como promedio  $\pm$  DE, mediana y rangos. Los intervalos de confianza se calcularon con un nivel del 95% y fueron no paramétricos<sup>63</sup>.

En todos los análisis se considero una significancia estadística de  $p < 0.05$

## VII. RESULTADOS



## VII. RESULTADOS

### VII.1 Estudio del efecto de tres diferentes dosis de rocuronio

#### a) Comparación de los datos demográficos

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0.05$ ) en relación al género, la edad y el peso entre los tres grupos de pacientes (**Cuadro 7.1**).

**Cuadro 7.1.** Datos demográficos de los tres grupos de pacientes.

	D O S I S ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		
	400	600	800
<b>Género</b> (H/M)	5/10	4/11	8/7
<b>Edad</b> (años)			
Media $\pm$ DE	6.3 $\pm$ 4.2	9.3 $\pm$ 3.9	8.6 $\pm$ 3.7
Mediana	5.0 (2.0 - 14.0)	11.0 (2.5 - 14.0)	8.0 (3.0 - 14.0)
(rangos)	3.0 a 10.0	6.0 a 13.0	5.0 a 13.0
IC 95%			
<b>Peso</b> (kg)			
Media $\pm$ DE	23.5 $\pm$ 3.0	35.0 $\pm$ 17.1	30.3 $\pm$ 17.0
Mediana	20.0 (9.0 - 52.0)	31.0 (11.0 - 64.0)	29.0 (13.0 - 70.0)
(rangos)	12.0 a 32.0	17.0 a 51.0	13.0 a 46.0
IC 95%			

H/M = hombre/mujer, DE = desviación estándar, IC 95% = Intervalos de confianza del 95%.

#### b) Evaluación de los TIA y de los TREFNM

1. En el **Cuadro 7.2** se muestran los TIA y de los TREFNM de las tres dosis empleadas. Los TIA ( $B_{90}$  y  $B_{100}$ ) fueron similares entre los tres grupos ( $p > 0.05$ ). Mientras que los TREFNM ( $T_{10}$ ,  $T_{25}$ ,  $T_{50}$ ,  $T_{75}$  y  $T_{90}$ ) fueron similares entre los grupos de 600 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , y significativamente más largos que los observados con la dosis de 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  ( $p < 0.05$ ).
2. Todos los pacientes a los que se les administró las dosis de 600 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  alcanzaron el 100% de la relajación muscular, mientras que tres de los niños de la dosis de 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  alcanzaron 79, 96 y 98% de la relajación pero fueron intubados después de un minuto de la estabilización de la relajación muscular. La edad y el peso de estos pacientes fueron de 6, 2 y 8 años, con 18, 9 y 21 kg, respectivamente. Los tres niños fueron excluidos de las comparaciones de  $B_{100}$ , mientras que uno de ellos fue excluido tanto de las comparaciones de  $B_{90}$  como de  $T_{10}$ .

**Cuadro 7.2** *Tiempos de inicio de acción y de recuperación espontánea de la función neuromuscular de tres diferentes dosis de rocuronio en niños bajo anestesia general.*

	D O S I S ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		
	400	600	800
<b>B<sub>90</sub> (s)</b>			
Media $\pm$ DE	59.4 $\pm$ 40.6	49.4 $\pm$ 29.0	45.0 $\pm$ 27.1
Mediana (rangos)	45.8 (20.9 - 157.2)	40.7 (25.7 - 128.5)	40.6 (15.1 - 112.5)
IC 95%	25.7 a 84.9	26.5 a 64.0	24.9 a 50.6
<b>B<sub>100</sub> (s)</b>			
Media $\pm$ DE	82.5 $\pm$ 23.7	88.0 $\pm$ 42.8	69.5 $\pm$ 33.7
Mediana (rangos)	75.0 (45.0 - 135.0)	60.0 (45.0 - 165.0)	60.0 (45.0 - 165.0)
IC 95%	75.0 a 105.0	60.0 a 120.0	45.0 a 75.0
<b>T<sub>10</sub> (min)</b>			
Media $\pm$ DE	17.8 (9.0)	30.3 (13.2)	35.3 (15.2)
Mediana (rangos)	18.0 (3.5 - 32.0)	28.9 (14.3 - 68.7)*	33.4 (15.3 - 73.3)*
IC 95%	10.2 a 26.4	20.7 a 35.6	24.4 a 41.8
<b>T<sub>25</sub> (min)</b>			
Media $\pm$ DE	22.8 $\pm$ 9.3	36.7 $\pm$ 13.0	40.7 $\pm$ 15.8
Mediana (rangos)	27.2 (5.7 - 36.7)	35.2 (19.6 - 74.1)*	39.3 (18.7 - 79.0)*
IC 95%	15.8 a 31.1	27.6 a 41.8	22.1 a 46.5
<b>T<sub>50</sub> (min)</b>			
Media $\pm$ DE	28.4 $\pm$ 9.1	45.2 $\pm$ 13.6	46.9 $\pm$ 15.9
Mediana (rangos)	29.4 (13.4 - 42.6)	45.0 (26.5 - 80.6)*	45.4 (22.7 - 85.6)*
IC 95%	21.5 a 35.9	34.4 a 50.3	35.8 a 57.7
<b>T<sub>75</sub> (min)</b>			
Media $\pm$ DE	34.1 $\pm$ 9.8	52.5 $\pm$ 13.6	52.8 $\pm$ 16.2
Mediana (rangos)	38.6 (17.1 - 48.0)	53.1 (32.8 - 85.5)*	50.4 (27.3 - 91.4)*
IC 95%	25.6 a 40.3	40.0 a 61.9	42.1 a 66.6
<b>T<sub>90</sub> (min)</b>			
Media $\pm$ DE	40.8 $\pm$ 11.0	61.2 $\pm$ 14.0	59.5 $\pm$ 16.5
Mediana (rangos)	45.3 (20.1 - 53.7)	62.4 (40.8 - 90.5)*	55.8 (32.5 - 97.3)*
IC 95%	30.6 a 50.3	47.3 a 76.3	49.3 a 73.1

S= segundos, min= minutos, DE = desviación estándar, IC del 95% = Intervalos de confianza del 95%.

\*  $p < 0.05$  comparada con la dosis de 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , utilizando la prueba de rangos de Wilcoxon.

3. En el Análisis de Regresión Lineal Simple ( $n=45$ ), la edad estuvo marginalmente relacionada ( $p=0.05$ ) con los valores de  $T_{10}$  ( $r=0.29$ ) y  $T_{25}$  ( $r=0.29$ ) (**Figura 7.1**). El peso estuvo relacionado significativamente ( $p<0.01$ ) con los valores de  $T_{10}$  ( $r=0.49$ ),  $T_{50}$  ( $r=0.48$ ),  $T_{75}$  ( $r=0.49$ ) y  $T_{90}$  ( $r=0.46$ ) (**Figura 7.2**).
4. Considerando al peso y a la edad como variables cuantitativas explicatorias, no se encontró ninguna significancia al realizar el Análisis de Regresión Lineal Múltiple con los TIA o con los TREFNM.
5. La relación entre la edad y  $T_{10}$  y  $T_{25}$  en las mujeres perdió la significancia que previamente se observó cuando se incluyeron todos los niños (**Cuadro 7.3**), mientras que en los hombres la relación fue mayor incluso que con el total de los pacientes (**Cuadro 7.3**), y la significancia estadística de la relación mejoró a pesar de ser un tamaño muestral menor.

**Cuadro 7.3.** Coeficientes de correlación significativos del Análisis de la Regresión Lineal entre los tiempos de recuperación espontánea de la función neuromuscular y la edad de todos los niños, y su relación por género.

EDAD	$T_{10}$	$T_{25}$
Todos los niños ( $n=45$ )	0.29 <sup>a</sup>	0.29 <sup>a</sup>
Mujeres ( $n=27$ )	0.15	0.14
Hombres ( $n=18$ )	0.58 <sup>b</sup>	0.59 <sup>b</sup>

$n$ = número de pacientes

<sup>a</sup>  $p=0.05$

<sup>b</sup>  $p<0.05$

6. La correlación entre el peso y  $T_{10}$ ,  $T_{50}$ ,  $T_{75}$  y  $T_{90}$  se incrementó en el grupo de los hombres mientras que en las mujeres fueron similares o decrecieron con respecto a los

observados previamente con todos los pacientes (Cuadro 7.4).

7. También se realizó un Análisis de Regresión Lineal Simple entre la edad y el peso para hombres ( $r=0.71$ ) y mujeres ( $r=0.50$ ) y se observó una correlación significativa ( $p<0.01$ ) en ambos casos, siendo más fuerte en los hombres (Figura 7.3).

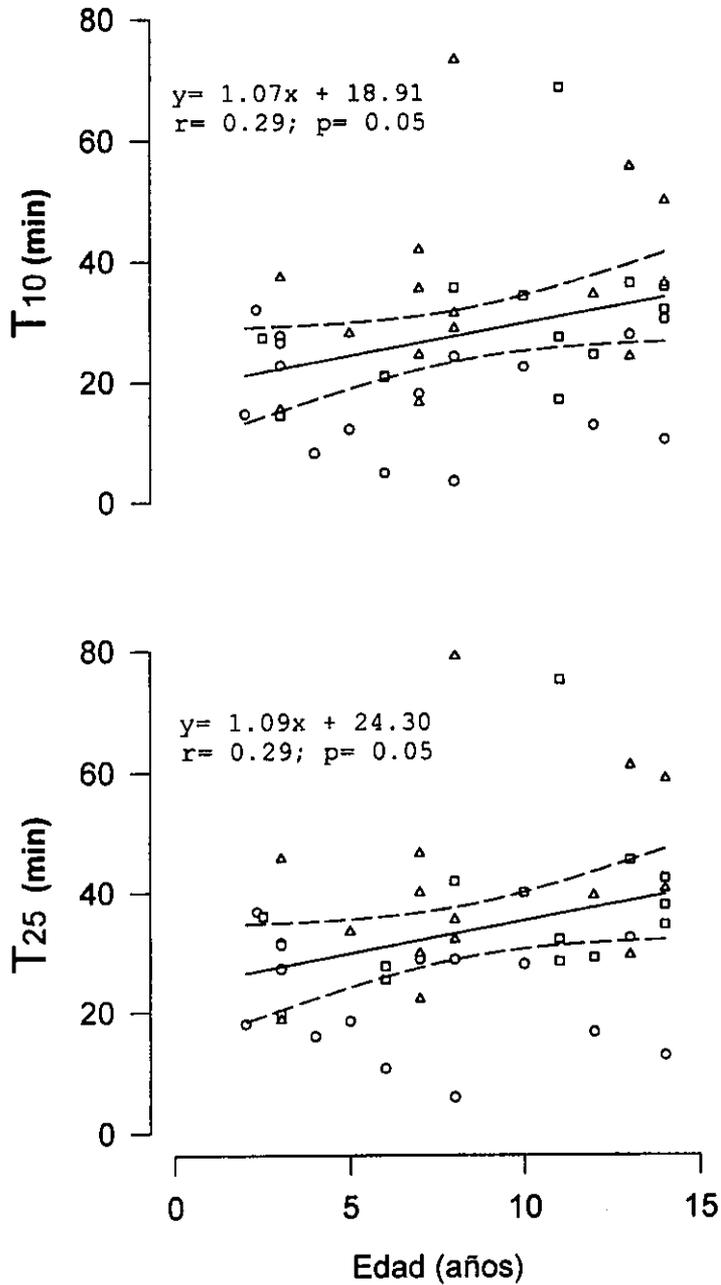
**Cuadro 7.4** Coeficientes de correlación significativos del Análisis de Regresión Lineal entre los tiempos de recuperación espontánea y el peso de todos los niños, y su relación por género.

PESO	T <sub>10</sub>	T <sub>50</sub>	T <sub>75</sub>	T <sub>90</sub>
Todos los niños (n=45)	0.49 <sup>b</sup>	0.48 <sup>b</sup>	0.44 <sup>b</sup>	0.46 <sup>b</sup>
Mujeres (n=27)	0.48 <sup>b</sup>	0.44 <sup>a</sup>	0.39 <sup>a</sup>	0.39 <sup>a</sup>
Hombres (n=18)	0.51 <sup>*</sup>	0.59 <sup>a</sup>	0.63 <sup>b</sup>	0.65 <sup>b</sup>

n= número de pacientes

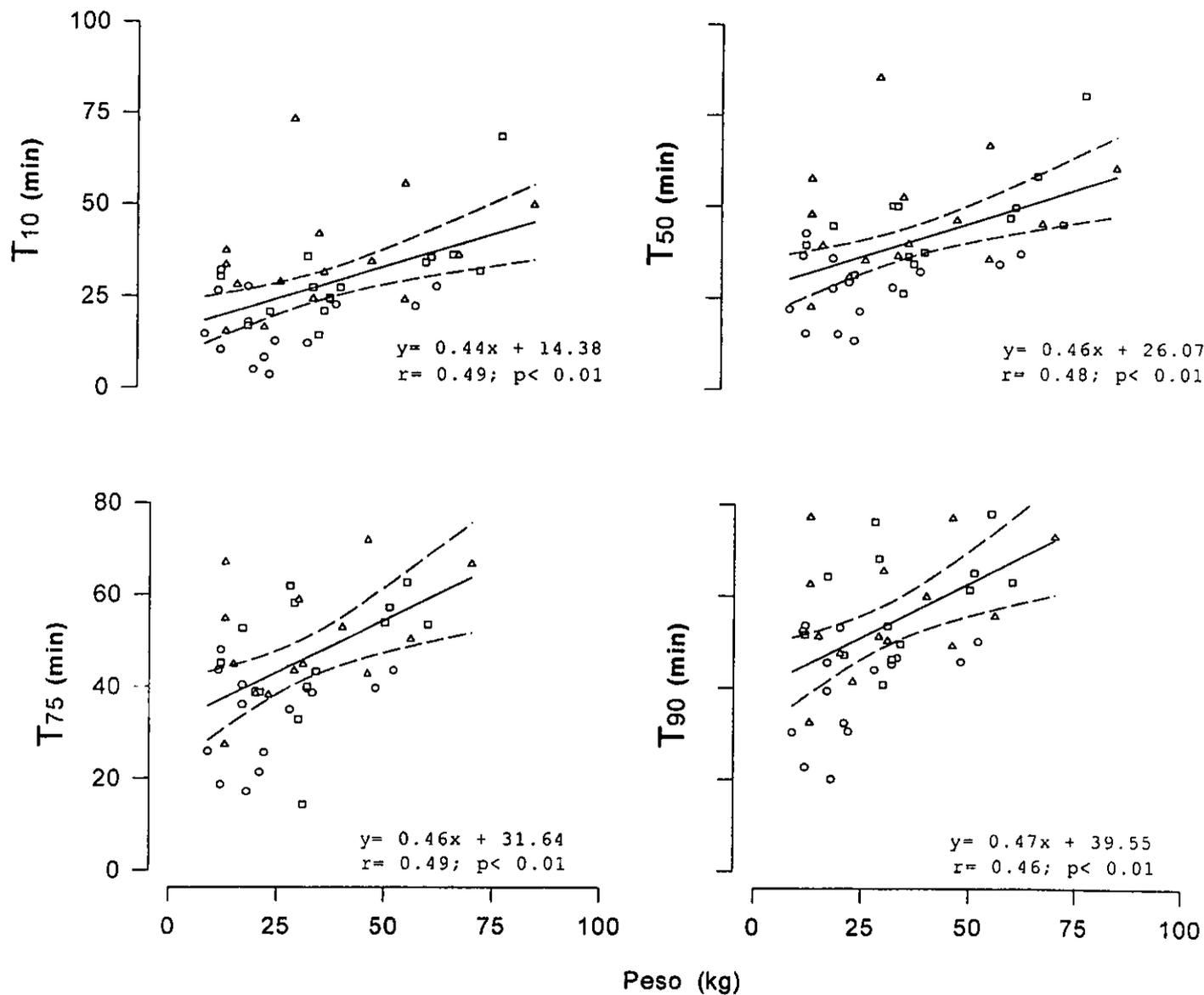
<sup>a</sup>  $p<0.05$

$p<0.01$



**Figura 7.1**

Análisis de Regresión Lineal entre los tiempos de recuperación  $T_{10}$  y  $T_{25}$  y la edad. Los intervalos de confianza del 95% de la Regresión Lineal son mostrados en líneas discontinuas.



**Figura 7.2**

Análisis de regresión lineal entre los tiempos de recuperación  $T_{10}$ ,  $T_{25}$ ,  $T_{75}$  y  $T_{90}$  y el peso. Los Intervalos de confianza del 95% de la regresión lineal son mostrados en líneas discontinuas.

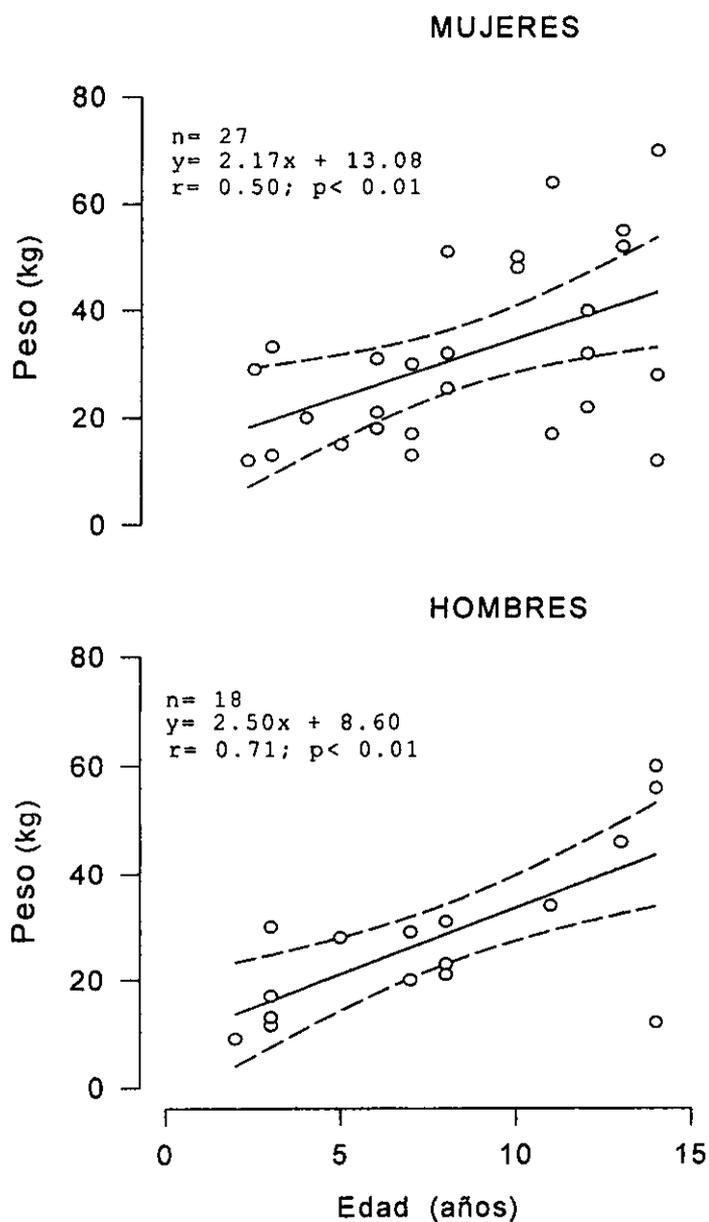
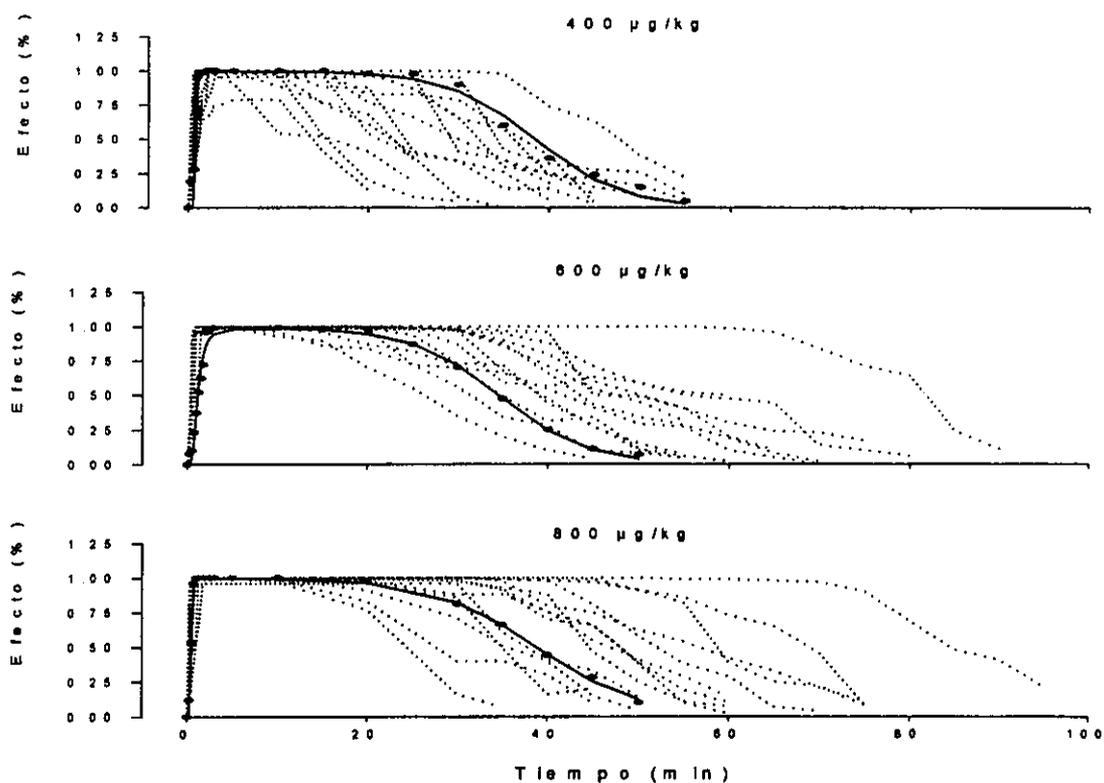


Figura 7.3

Análisis de regresión lineal entre el peso y la edad en mujeres y hombres. Los Intervalos de confianza del 95% son mostrados con líneas discontinuas.

### c) Evaluación del MFDSCP individual

1. Las respuestas neuromusculares de los pacientes fueron modeladas exitosamente por medio del programa Sigma-Plot. En la **Figura 7.4** se puede observar el curso temporal del efecto para cada sujeto, agrupados de acuerdo a las diferentes dosis de rocuronio, así como un ejemplo de los valores calculados por el programa para cada dosis.



**Figura 7.4**

Respuestas del músculo aductor del pulgar a diferentes dosis de rocuronio administrado a niños bajo anestesia general con isoflurano. Las líneas punteadas muestran el efecto observado (%) para cada paciente. Las líneas continuas representan el curso temporal del efecto modelado para un paciente en cada grupo, (círculos llenos).

2. En el **Cuadro 7.5** se muestran los parámetros calculados para cada dosis de rocuronio mediante la aplicación del MFDSCP en forma individual. Se observaron diferencias ( $p < 0.05$ ) entre las dosis de 400 y 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y entre las dosis de 600 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  con respecto a los valores de  $k_{e0}$ . Mientras que los otros parámetros ( $k_e$ ,  $\gamma$ , e  $\text{IR}_{50}$ ) fueron similares en las tres dosis. Los resultados exhiben una gran variabilidad intra-grupo, ya que en algunos casos los valores oscilan incluso en más de 300 veces.
3. La calidad del ajuste del MFDSCP muestra una excelente congruencia entre los valores observados y los valores predichos, de acuerdo a los valores obtenidos de la mediana de los residuales ponderados y de la mediana absoluta de los residuales ponderados (**Cuadro 7.5**).

**Cuadro 7.5.** Valores de  $k_e$ ,  $k_{eo}$ ,  $\gamma$  e  $IR_{50}$  obtenidos con el MFDSCP en los niños que recibieron las dosis de 400, 600 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de rocuronio, bajo anestesia con isoflurano.

	D O S I S ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		
	400	600	800
<b><math>k_e</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>			
Media $\pm$ DE	1.6 $\pm$ 1.5	2.3 $\pm$ 2.0	1.5 $\pm$ 1.4
Mediana (rangos)	1.5 (0.2 - 4.7)	2.5 (0.2 - 6.3)	1.6 (0.06 - 4.7)
IC 95%	0.4 a 2.3	0.5 a 3.8	0.1 a 2.6
<b><math>k_{eo}</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>			
Media $\pm$ DE	0.054 $\pm$ 0.053	0.02 $\pm$ 0.02	0.04 $\pm$ 0.03
Mediana (rangos)	0.03 (0.003 - 0.2)	0.01* (0.003 - 0.07)	0.03** (0.01 - 0.1)
IC 95%	0.02 a 0.09	0.004 a 0.03	0.01 a 0.05
<b><math>\gamma</math></b>			
Media $\pm$ DE	10.2 $\pm$ 12.5	15.1 $\pm$ 9.3	9.5 $\pm$ 6.5
Mediana (rangos)	5.1 (1.7 - 49.8)	16.0 (2.5 - 34.1)	7.0 (2.6 - 23.5)
IC 95%	2.3 a 10.8	5.4 a 22.0	3.4 a 14.7
<b><math>IR_{50}</math> (<math>\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}</math>)</b>			
Media $\pm$ DE			
Mediana (rangos)	10.4 $\pm$ 17.6	5.6 $\pm$ 8.3	12.1 $\pm$ 15.6
IC 95%	4.2 (0.2 - 71.2)	1.4 (0.2 - 29.4)	3.5 (1.5 - 55.6)
	1.6 a 12.1	0.5 a 8.7	2.0 a 20.9
<b>Calidad del ajuste</b>			
MRP (%)	1.0	0.0	0.0
MARP (%)	3.0	2.0	1.0

DE= desviación estándar, IC 95%= Intervalo de Confianza del 95%, MRP= mediana de los residuales ponderados, MARP= mediana absoluta de los residuales ponderados.

\* $p < 0.05$ , dosis de 400 vs 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

\*\* $p < 0.05$ , dosis de 600 vs 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .

**d) MFDSCP poblacional**

1. Debido a la gran variabilidad que presentó el modelado individual, se procedió al análisis poblacional del MFDSCP utilizando el programa P-Pharm.
2. Las medianas de los cuatro parámetros obtenidas con el modelado individual (**Cuadro 7.5**) fueron utilizadas como valores iniciales para el modelado poblacional. Los valores de las medianas de las dosis de 400 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  funcionaron adecuadamente como parámetros iniciales. Sin embargo, para la dosis de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  fue necesario modelar el primer paciente utilizando el algoritmo Simplex para, posteriormente, utilizar los nuevos valores como iniciales para esta dosis ( $k_e=4.345$ ,  $k_{e0}=0.006$ ,  $\gamma=19.016$ , e  $\text{IR}_{50}=2.598$ ).
3. En el **Cuadro 7.6** se muestran los valores de los parámetros poblacionales finales para cada dosis con las covariables incorporadas por el MFDSCP poblacional. El peso fue incorporado como covariable para  $\text{IR}_{50}$  en la dosis de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , mientras que la edad y el peso fueron incorporadas para  $\gamma$  en la dosis de 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$ .
4. La calidad del ajuste del MFDSCP poblacional se muestra con los valores de sigma, máxima verosimilitud y el criterio de Akaike (**Cuadro 7.6**).

**Cuadro 7.6** Parámetros poblacionales finales de los niños que recibieron rocuronio bajo anestesia general con isoflurano, obtenidos con el MFDS-CP.

	D O S I S ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		
	400	600	800
$k_e$ ( $\text{min}^{-1}$ )			
Media $\pm$ DE	$0.6 \pm 0.3$	$0.6 \pm 0.4$	$0.4 \pm 0.2$
$k_{eo}$ ( $\text{min}^{-1}$ )			
Media $\pm$ DE	$0.06 \pm 0.01$	$0.04 \pm 0.01$	$0.06 \pm 0.02$
$\gamma$			
Media $\pm$ DE	$3.0 \pm 0.6$	$3.6 \pm 0.9$	$3.4 \pm 1.2^{**}$
$\text{IR}_{50}$ ( $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ )			
Media $\pm$ DE	$5.5 \pm 2.8$	$4.8 \pm 1.3^*$	$4.9 \pm 2.2$
$\sigma$	$1.3 \times 10^{-2}$	$10.0 \times 10^{-3}$	$7.9 \times 10^{-3}$
Máxima verosimilitud	222.5	282.4	280.8
Criterio de Aikake	-0.70	-0.80	-0.82

Covariables seleccionadas por el algoritmo EM: \*peso y \*\*edad y peso.

#### e) MFDS-CP individual post-poblacional

1. No se observaron diferencias significativas ( $p > 0.05$ ) en ninguno de los cuatro parámetros individuales post-poblacionales, con las tres dosis administradas (Cuadro 7.7). La variabilidad de los resultados disminuyó en forma

clara en comparación con los parámetros calculados previamente por el programa Sigma-Plot.

**Cuadro 7.7** Valores de los parámetros individuales post-poblacionales individuales de los niños que recibieron rocuronio bajo anestesia general.

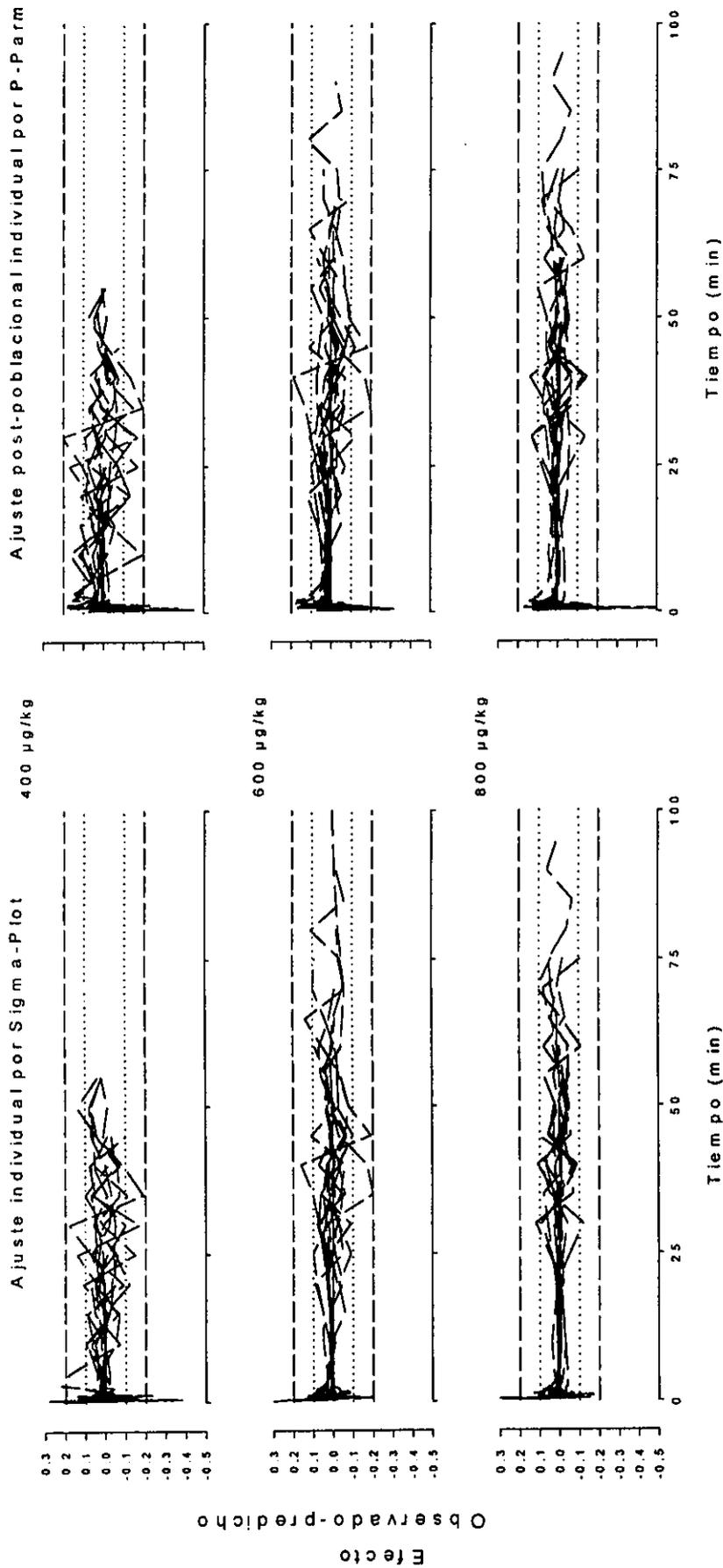
	D O S I S ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ )		
	400	600	800
<b><math>k_e</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>			
Media $\pm$ DE	1.4 $\pm$ 1.9	1.6 $\pm$ 2.2	0.8 $\pm$ 0.8
Mediana (rangos)	0.6 (0.1 - 7.2)	0.5 (0.07 - 6.9)	0.6 (0.07 - 2.5)
IC 95%	0.2 a 2.0	0.2 a 3.1	0.1 a 1.3
<b><math>k_{e0}</math> (<math>\text{min}^{-1}</math>)</b>			
Media $\pm$ DE	0.07 $\pm$ 0.06	0.04 $\pm$ 0.03	0.1 $\pm$ 0.03
Mediana (rangos)	0.06 (0.01 - 0.2)	0.04 (0.003 - 0.09)	0.05 (0.012 - 0.1)
IC 95%	0.02 a 0.1	0.01 a 0.06	0.02 a 0.1
<b><math>\gamma</math></b>			
Media $\pm$ DE	6.1 $\pm$ 7.2	7.4 $\pm$ 8.1	4.6 $\pm$ 2.8
Mediana (rangos)	2.7 (1.7 - 29.4)	4.1 (2.1 - 29.3)	4.1 (1.7 - 10.9)
IC 95%	2.2 a 8.7	2.5 a 9.7	2.2 a 7.1
<b><math>\text{IR}_{50}</math> (<math>\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}</math>)</b>			
Media $\pm$ DE	5.2 $\pm$ 3.2	4.2 $\pm$ 2.0	5.4 $\pm$ 2.8
Mediana (rangos)	4.2 (2.9 - 14.5)	4.4 (1.2 - 7.2)	5.4 (0.7 - 12.4)
IC 95%	3.1 a 6.3	1.7 a 6.2	3.9 a 6.9
<b>Ajuste del modelo</b>			
MRP (%)	1.0	2.0	0.0
MARP (%)	5.0	4.0	2.0

DE= desviación estándar, IC 95%= Intervalo de Confianza del 95%, MRP= mediana de los residuales ponderados, MARP= mediana absoluta de los residuales ponderados.

2. La calidad del ajuste del MFDSCP mostró una excelente congruencia entre los valores observados y los valores predichos, de acuerdo a los valores obtenidos de la

mediana de los residuales ponderados y de la mediana absoluta de los residuales ponderados (**Cuadro 7.7**).

3. En la **Figura 7.5** se muestran los resultados de los residuales para cada dosis. Las tres gráficas de la izquierda corresponden a las respuestas modeladas por Sigma-Plot y las tres gráficas de la derecha corresponden a las respuestas modeladas por P-Pharm utilizando los parámetros poblacionales. La tendencia de los ajustes es a cero, lo que indica un buen ajuste con los dos programas.
4. En la **Figura 7.6** se muestra la relación entre el efecto observado y el efecto predicho para cada dosis. Nuevamente, las tres gráficas de la izquierda corresponden a las respuestas modeladas por Sigma-Plot y las tres gráficas de la derecha corresponden a las respuestas modeladas por P-Pharm utilizando los parámetros poblacionales. La tendencia de los ajustes es a uno, lo que indica un buen ajuste con los dos programas.



**Figura 7.5**

Resultados de los residuales. Las gráficas de la izquierda corresponden a las respuestas modeladas por SigmaPlot y las de la derecha corresponden a las respuestas modeladas por P-Pharm, utilizando parámetros poblacionales.

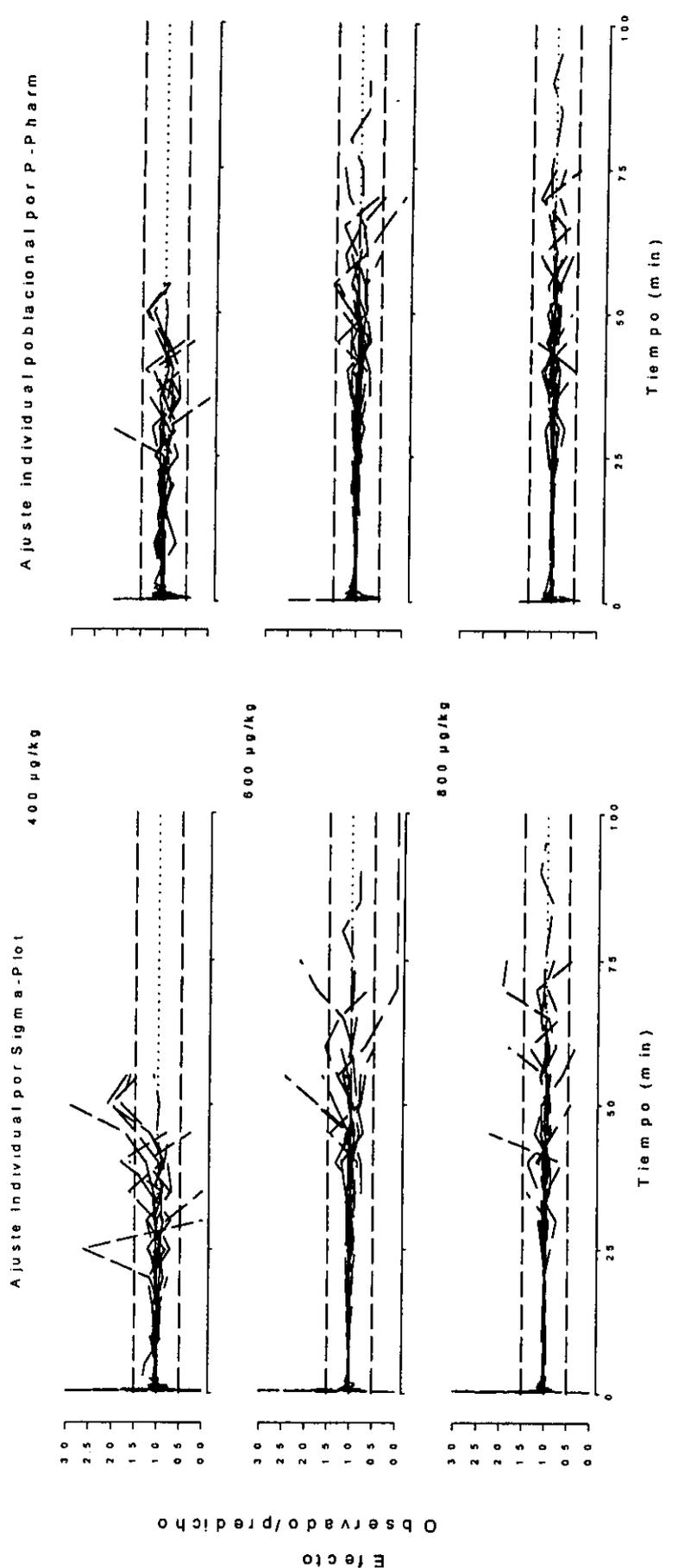


Figura 7.6

Resultados de los de las respuestas observadas/predicha. Las gráficas de la izquierda corresponden a las respuestas modeladas por SigmaPlot y las de la derecha corresponden a las respuestas modelados por P-Pharm, utilizando parámetros poblacionales.

## 7.2 MODELO PREDICTIVO

### f) Obtención de un MFDSCP predictivo

Posteriormente, se procedió a obtener y evaluar el modelo predictivo con 20 nuevos pacientes.

1. En el **Cuadro 7.8** se muestran los datos demográficos de los niños utilizados para obtener los parámetros poblacionales de la dosis de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de rocuronio y de los nuevos 20 niños que también recibieron la misma dosis de rocuronio. Este último grupo de niños fue utilizado para evaluar el modelo predictivo.
2. En el **Cuadro 7.9** se muestran los parámetros farmacodinámicos obtenidos mediante la estimación Bayesiana del MFDSCP. Los parámetros de prueba se modelaron con todos los datos de cada paciente y los parámetros de referencia se modelaron solo con cinco datos de cada paciente. Los resultados mostraron que tres de estos parámetros ( $k_e$ ,  $k_{e0}$ , e  $\text{IR}_{50}$ ) fueron similares ( $p > 0.05$ ). Sin embargo,  $\gamma$  fue significativamente diferente de cero. Por último, para evaluar el buen ajuste del modelo se muestran los valores de sesgo y precisión.
3. En la **Figura 7.7** se muestra gráficamente los 20 pacientes modelados por medio del programa P-Pharm y nuevamente estos mismos pacientes pero modelados únicamente con cinco puntos de su efecto.

**Cuadro 7.8.** Comparación de los datos demográficos del grupo de niños utilizado para obtener los parámetros del modelo poblacional y el grupo de niños utilizado para validar el modelo predictivo.

	Grupo poblacional	Grupo de validación
<b>Género</b> (H/M)	4/11	8/12
<b>Edad</b> (años)		
Media $\pm$ DE	9.3 $\pm$ 3.9	6.6 $\pm$ 4.0
Mediana (rangos)	11.0 (2.5 - 14.0)	5.5 (2.2 - 15.0)
IC 95%	6.0 a 13.0	3.0 a 8.0
<b>Peso</b> (kg)		
Media $\pm$ DE	35.0 $\pm$ 17.1	24.8 $\pm$ 13.2
Mediana (rangos)	31.0 (11.0 - 64.0)	20.2 (10.2 - 55.0)
IC 95%	17.0 a 51.0	15.0 a 31.0

DE= desviación estándar, IC 95%= Intervalo de Confianza del 95%.

**Cuadro 7.9.** Parámetros de referencia y de prueba obtenidos mediante estimación Bayesiana del MFDSCP

	$k_e$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$k_{eo}$ ( $\text{min}^{-1}$ )	$\gamma$	$IR_{50}$ ( $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ )
<b>Parámetros de referencia †</b>				
Media $\pm$ DE	0.7 $\pm$ 0.3	0.05 $\pm$ 0.02	4.4 $\pm$ 1.1	6.2 $\pm$ 2.0
Mediana (rangos)	0.7 (0.3 - 1.3)	0.04 (0.01 - 0.1)	4.4 (1.6 - 6.3)	5.7 (3.4 - 10.1)
IC 95%	0.5 a 0.8	0.03 a 0.07	4.0 a 5.1	4.9 a 7.0
<b>Parámetros de prueba ‡</b>				
Media $\pm$ DE	0.7 $\pm$ 0.3	0.05 $\pm$ 0.02	4.3 $\pm$ 1.1	6.2 $\pm$ 2.1
Mediana (rangos)	0.7 (0.3 - 1.3)	0.04 (0.02 - 0.1)	4.4 (1.7-6.3)	5.7 (3.4 - 10.1)
IC 95%	0.5 a 0.8	0.04 a 0.06	3.1 a 3.9	4.7 a 6.7
<b>Sesgo</b>	-0.02	0.002	-0.7*	-0.3
<b>Precisión</b>	0.1	0.000	1.7	1.6

DE= desviación estándar, IC 95%= Intervalo de Confianza del 95%.

† Obtenidos con todos los datos de cada paciente, ‡ Obtenidos con únicamente cinco datos de cada paciente.

\* estadísticamente diferente de 0 ( $p < 0.05$ )

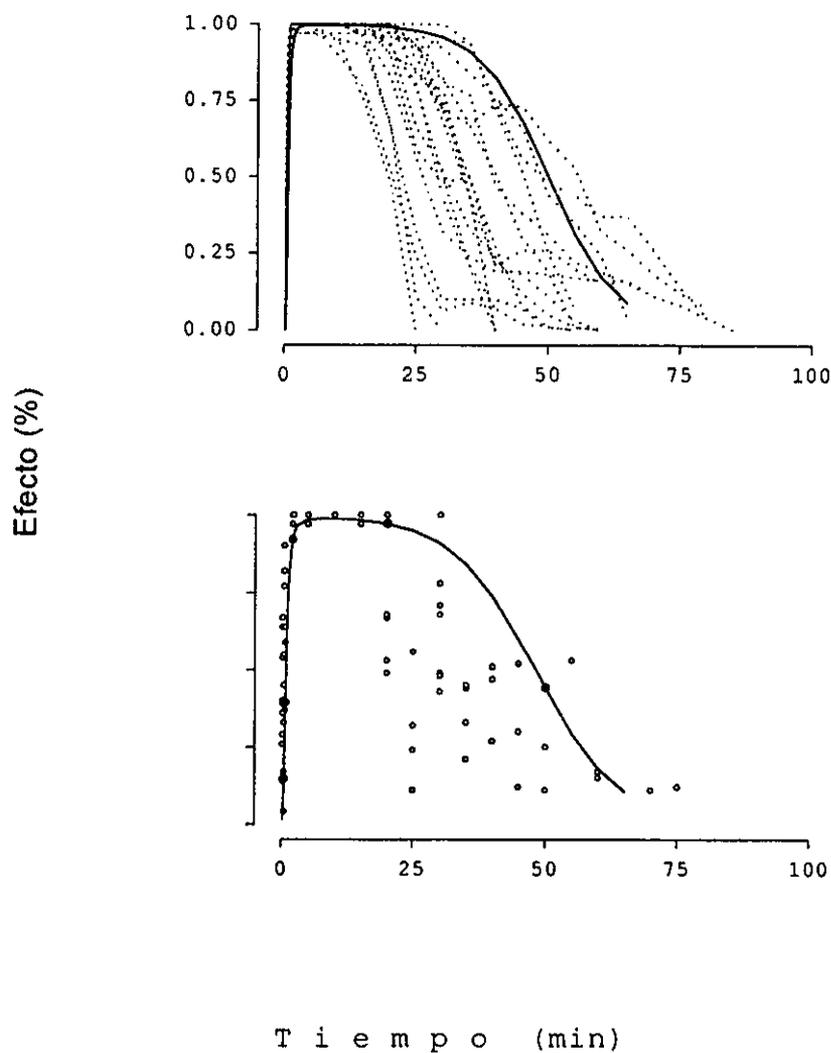


Figura 7.7

La gráfica superior representa a los 20 pacientes modelados con todos sus datos, y la gráfica inferior representa a los mismos 20 pacientes modelados únicamente con cinco datos del efecto. La línea continúa representa un paciente "ejemplo".

## VIII. D I S C U S I O N



## 8. DISCUSION

### 8.1 Evaluación del efecto neuromuscular del rocuronio

En el presente trabajo se estudió la farmacodinamia del rocuronio en pacientes pediátricos utilizando tres dosis diferentes de rocuronio (400, 600 y 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) administrado en forma de bolo intravenoso bajo anestesia general con isoflurano. Las dosis seleccionadas corresponden a  $2 \cdot \text{DE}_{95} \pm 200 \mu\text{g}/\text{kg}$ .

En el paciente adulto se ha reconocido que el isoflurano y el halotano incrementan el bloqueo neuromuscular de los RNM, incluyendo el del rocuronio, acción en la que el isoflurano es más potente que el halotano<sup>36,37</sup>. Sin embargo, el curso temporal del rocuronio en niños ha sido poco investigado. Fuchs-Buder y cols<sup>40</sup>., evaluaron el efecto de las dosis de 600 y 900  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de rocuronio en niños bajo anestesia general con isoflurano y los tiempos de efecto máximo fueron más prolongados que los obtenidos en el presente estudio, con cualquiera de las tres dosis. Mientras que en los TREFNM sus valores de  $T_{25}$  fueron semejantes a los del presente estudio. Además, con la dosis de 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  no se observó el mismo efecto que con la dosis previamente recomendada de 300  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . De hecho, con la dosis de 400  $\mu\text{g}/\text{kg}$  tres de los niños no alcanzaron el 100% de la relajación por lo que consideramos que el isoflurano no incrementa el efecto del rocuronio, posiblemente debido a que se administró hasta que se había alcanzado el efecto máximo del relajante. De hecho se ha demostrado la influencia de la duración de la anestesia inhalada en el efecto neuromuscular del mivacurio<sup>39,42</sup>.

De igual forma, se ha descrito que incrementando la dosis de rocuronio de 600 a 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , el tiempo para alcanzar un bloqueo neuromuscular completo disminuye en 50 segundos<sup>17,43</sup>. Con nuestros resultados observamos que el  $B_{100}$  era más corto

en aquellos pacientes que recibieron 800 µg/kg en comparación con las otras dos dosis, pero estas diferencias fueron menos marcadas que las reportadas previamente. Es importante aclarar que el método de registro neuromuscular utilizado por los estudios reportados es diferente, por lo que la comparación se dificulta.

Se ha sugerido una relación dependiente de la edad para el efecto de algunos RNM no despolarizantes, incluyendo al mivacurio y rocuronio<sup>17,38,44</sup>, sin embargo, esta relación no ha sido confirmada en otros estudios. Por ejemplo, Meretoja y cols<sup>39</sup>, compararon el efecto del mivacurio en niños bajo anestesia general con halotano y con isoflurano y encontraron que la potenciación del efecto fue dependiente de la edad, en el grupo de niños que recibió isoflurano. También se ha reportado que en los lactantes los TREFNM son más prolongados en comparación con los niños<sup>17,18</sup>. En el presente estudio realizamos una relación lineal entre los TIA y los TREFNM con respecto a la edad y al peso, y observamos que la correlación fue más significativa entre el peso y los cuatro tiempos de recuperación ( $T_{10}$ ,  $T_{50}$ ,  $T_{75}$  y  $T_{90}$ ), que la observada entre la edad y dos de los TREFNM  $T_{10}$  y  $T_{25}$  (**Figuras 7.2 y 7.3**). El análisis de regresión lineal múltiple no identificó ninguna relación significativa, por lo que se consideró que sería interesante confirmar la influencia del peso en la respuesta de los TREFNM. De hecho, los estudios previos han relacionado únicamente al efecto con la edad, y factores, como el peso no se han evaluado. Esto puede deberse a que la dosis de rocuronio siempre se ajusta al peso. Sin embargo, después de que el fármaco es administrado, sigue una secuencia de procesos como son la distribución, el metabolismo y la eliminación. Además, considerando que la respuesta es una consecuencia de la unión del fármaco al sitio de acción, en donde también podrían interactuar otros

factores no controlados, incluidos las respuestas homeostáticas, esto no debe ser considerado como una simple relación entre peso-dosis-respuesta. Esta discusión se apoya en dos de nuestros hallazgos. Primero, la ausencia entre la relación de los tiempos de inicio de acción con el peso o la edad y segundo, en las diferencias observadas con los tiempos de recuperación espontánea para el peso y la edad en los datos agrupados por género, donde los coeficientes de correlación fueron más altos en los niños varones que en las mujeres.

Por último, observamos amplias variaciones en los tiempos de inicio de acción y de recuperación espontánea. Estas variaciones también han sido observadas en adultos y niños que recibieron rocuronio<sup>16-17</sup>. Ninguna explicación ha sido propuesta hasta el momento. Nosotros consideramos que esto podría ser explicado si se encuentran los factores que influyen en la respuesta neuromuscular.

En resumen, la relajación máxima se alcanzó en todos los niños que se les administró la dosis de 600 y 800 µg/kg de rocuronio. Los  $B_{100}$  fueron semejantes entre las tres dosis. Los TREFNM fueron significativamente más prolongados en las dosis de 600 y de 800 µg/kg, se relacionaron principalmente al peso de los niños. El género fue un factor que afectó claramente la relación entre los TREFNM y, el peso o la edad. Sin embargo, se observaron amplias variaciones en las respuestas de las tres dosis, por lo que consideramos que deben realizarse estudios que confirmen la influencia de la edad, el peso y el género en el curso temporal del efecto del rocuronio (**Figuras 7.1, 7.2 y 7.3**).

## **8.2 MFDSQP utilizando el programa Sigma-Plot**

El modelado farmacodinámico permite realizar el análisis del curso temporal del efecto sin fragmentar la respuesta, sin

embargo, para realizar este tipo de modelado farmacodinámico con los RNM se requieren conocer las concentraciones plasmáticas<sup>46-49</sup>. En los niños la toma de muestras sanguíneas, en algunas ocasiones es cuestionable éticamente, por lo que se ha propuesto el uso de modelos farmacodinámicos sin concentraciones plasmáticas<sup>59-60</sup>. Los TIA y los TREFNM se obtuvieron por medio de un análisis sigmoidal (Ecuación 2). Para tal efecto, el curso temporal se dividió en dos fases: la de inicio de acción ( $B_{90}$  y  $B_{100}$ ) y la de recuperación espontánea ( $T_{10}$ ,  $T_{25}$ ,  $T_{50}$ ,  $T_{75}$  y  $T_{90}$ ). Una vez que obtuvimos los TIA y los TREFM (**Cuadro 7.2**) se procedió a realizar el modelado individual por medio de la ecuación descrita por Bragg y cols<sup>59</sup>, los autores proponen que  $k_e$  y  $k_{eo}$  son equivalentes farmacocinéticos. Nuestros resultados muestran una buena correlación entre los valores observados y los predichos (**Figuras 7.5 y 7,6**). Sin embargo, observamos una gran variabilidad en todos los parámetros calculados por el MFDSCP (**Cuadro 7.5**). Estas variaciones no permiten elaborar una conclusión en relación a las similitudes y diferencias entre los grupos y sugieren fuertemente la necesidad de utilizar un modelo poblacional y de intentar la incorporación de covariables potenciales.

### **8.3 MFDSCP poblacional e individual post-poblacional utilizando el programa P-Pharm**

El modelado poblacional permite la aplicación del teorema de Bayes. Además, permite incorporar covariables para explicar la variabilidad inter-individual. estas covariables fueron seleccionadas por el modelo de la siguiente forma, el peso fue incorporado como covariable para  $IR_{50}$  en la dosis de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , mientras que la edad y el peso fueron incorporadas para  $\gamma$  en la dosis de 800  $\mu\text{g}/\text{kg}$  (**Cuadro 7.6**). Se encontró que

el peso y la edad influyen en la respuesta del relajante y por lo tanto son covariables que deben tomarse en cuenta. Las medianas de los valores poblacionales de los cuatro parámetros se utilizaron exitosamente como iniciales para la estimación individual post-poblacional de las respuestas neuromusculares.

La variabilidad de los parámetros se redujo significativamente respecto a los calculados previamente con el MFDSCP sin estimación poblacional. Es decir, mediante el modelado individual se obtuvieron variaciones en más de 300 veces en uno de los parámetros, mientras que, con el ajuste poblacional, la máxima variabilidad en los parámetros individuales fue menor de 100 veces. Las diferencias en la variabilidad de los parámetros no se debió al programa de cómputo utilizado para modelar las respuestas. Las gráficas de calidad de ajuste muestran una semejanza entre los valores observados y los predichos tanto por Sigma-Plot como por P-Pharm (**Figuras 7.5 y 7.6**). Nosotros consideramos que el Factor determinante fue la estimación Bayesiana que considera el modelado poblacional.

Sin embargo, si demostramos que con los resultados obtenidos para los diferentes parámetros del MFDSCP es posible predecir el curso temporal del rocuronio en otros pacientes, entonces nuestros parámetros tendrían validez independientemente de las comparaciones con los obtenidos en otros estudios. Es por ello que decidimos evaluar la capacidad predictiva de nuestros parámetros dentro del MFDSCP.

#### **8.4 Evaluación predictiva del MFDSCP**

En 1760, el Reverendo Thomas Bayes describió como aprendíamos de la vida y estableció las relaciones cuantitativas entre las probabilidades a priori de ciertos eventos, la

adquisición de nueva información acerca de esos eventos, y las probabilidades posteriores de los mismos tomando en cuenta la información adquirida en el proceso. Esto es conocido como un proceso de autocontrol o autoaprendizaje<sup>67</sup>.

Cuando aplicamos el teorema de Bayes al estudio de los fármacos, las probabilidades previas del comportamiento cinético o dinámico son los resultados obtenidos mediante un modelado estándar que son almacenados en forma de modelo poblacional en un programa de cómputo adecuado. En este caso, utilizamos el P-Pharm. De esta forma, obtenemos y almacenamos nuestra "experiencia" previa y la podemos aplicar a nuevos pacientes mediante un algoritmo matemático que fue el MAP.

En el presente estudio, evaluamos la capacidad predictiva de los parámetros poblacionales obtenidos con 600 µg/kg por ser esta dosis la clínicamente útil en la población pediátrica. Los resultados (**Cuadros 7.8 y 7.9**) demostraron que es posible predecir el comportamiento Fd de los nuevos casos a partir de los parámetros poblacionales. De hecho, realizamos dos evaluaciones (**Figura 7.7**), la primera incluyendo la forma clásica de registro de la función neuromuscular y la segunda simulando un muestreo limitado. Encontrándose que fue exitosa con ambos abordajes; sin embargo, lo más interesante fue la capacidad de predecir los datos simulando un muestreo de sólo cinco puntos.

Esta capacidad predictiva tiene dos significados trascendentes; el primero, es que representan a la población estudiada, y segundo, que se cuenta con el modelado poblacional modelado para poder predecir rápidamente el comportamiento global del efecto. Este segundo punto resulta particularmente interesante, ya que nuestro estudio emplea una serie de aspectos puramente farmacodinámicos para su aplicación en el área clínica.

## IX. CONCLUSIONES



*Conclusiones*

## Conclusiones

- Las covariables del peso y de la edad intervienen significativamente prolongando los tiempos de recuperación espontánea de la función muscular.
- Los parámetros representativos de la población infantil estudiada fueron  $K_{e1}$ ,  $K_{e0}$ ,  $\gamma$  e  $IR_{50}$ .
- El modelo farmacodinámico predictivo para evaluar la función muscular del rocuronio con la dosis ideal de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . Este modelo permite al clínico un mejor manejo terapéutico de su paciente y con ello incrementa la seguridad de la administración del rocuronio durante la cirugía.
- Este modelo predictivo permite a los anestesiólogos anticipar el curso temporal del efecto del rocuronio en sus pacientes pediátricos y evaluar si el tiempo de relajación muscular en el paciente es el adecuado o si requiere de la administración de una segunda dosis o de la reversión farmacológica del efecto del fármaco.
- Se recomienda como clínicamente útil la dosis de 600  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de rocuronio en pacientes pediátricos bajo anestesia general con isoflurano.

## X. BIBLIOGRAFIA



**X. BIBLIOGRAFIA**

1. Valenzuela F, Gorostiza P. Las matemáticas en la fisiología moderna: VII Coloquio del Departamento de Matemáticas del Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I.P.N. Editor: L. Gorostiza, 1991.
2. Gorostiza P, Cárdenas M, Valenzuela F. Las matemáticas y el corazón. **Arch Inst Cardiol Méx.** 66:282-287, 1996.
3. Gerloff J. Optimization of methods and models in clinical pharmacology. **J Clin Pharmacol** 37:4S-7S, 1997.
4. Schwinghammer TL, Kroboth PD. Basic concepts in pharmacodynamic modeling. **J Clin Pharmacol** 28:388-394, 1988.
5. Levy G. Relationship between rate of elimination of d-tubocurarine and rate of decline of its pharmacological effect. **Br J Anesth** 36:694-695, 1964.
6. Gibaldi M, Levy G, Hayton WL. Kinetics elimination and neuromuscular blocking effect of d-tobocurarine in man. **Anesthesiology** 36:213-218, 1972.
7. Wierda JMKH, de Wit APM, Kuizenga K, Agoston S. Clinical observations on the neuromuscular blocking action of ORG 9426, a new steroidal nondepolarising agent. **Br J Anesth** 64:521-523, 1990.
8. Mayer M, Doenicke A, Hoffmann A, Peter K. Onset and recovery of rocuronium (ORG 9426) and vecuronium under enflurane anaesthesia. **Br J Anesth** 69:511-512, 1992.
9. Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparasion of rocuronium, succinilcoline, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. **Anesthesiology** 79:913-918, 1993.

10. Tang J, Joshi GP, White PF. Comparison of rocuronium and mivacurium to succinylcholine during outpatient laparoscopic surgery. **Anesth Analg** 82:994-998, 1996.
11. Wierda JMKH, Hommes FDM, Nap HJA, van den Broek L. Time course of action and intubating conditions following vecuronium, rocuronium and mivacurium. **Anesthesia** 50:393-396, 1995.
12. Savarese JJ, Miller RD, Lien CA, Caldwell JE. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonist: Miller RD (ed): *Anesthesia*. Churchill Livingstone. New York. 1994.
13. Taylor P. Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. In: Molinoff PB, Ruddon RW, eds. Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 9th ed. International Edition; 177, 1996.
14. Viby-Mongensen J. Dose-response relationship and time course of action of rocuronium bromide in perspective. **Eur J Anaesth** 11 (Suppl.9): 28-32, 1994.
15. Xue FS, Liao X, Tong SY, Liu JH, An G, and Luo LK. Dose-response and time-course of the effect of rocuronium bromide during sevoflurane anaesthesia. **Anaesthesia** 53:25-30, 1998.
16. Bikhazi GB, Marin F, Mouhanna J, Halliday NJ, Foldes FF. The dose response of ORG 9426 in children anesthetized with halothane (abstract). **Anesthesiology** 75:A1067, 1991.
17. Woelfel SK, Brandom BW, Cook DR, Sarner JB. Effects of bolus administration of ORG-9426 in children during nitrous oxide-halothane anesthesia. **Anesthesiology** 59:939-942, 1992.
18. Woelfel SK, Brandom BW, McGowan FX, Gronert BJ, Cook DR. Neuromuscular effects of 600  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  of rocuronium in

- infants during nitrous oxide-halothane anaesthesia. **Paed Anaesth** 4:173-177 1994.
19. Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V, Caldwell JE, Bragg P, Sharma ML, Gruenke LD, and Miller RD. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. **Anesthesiology** 77:899-904, 1992.
  20. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda JMKH, Brady M and Fitzpatrick KTJ. Time course neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. **Br J Anaesth** 71:222-226, 1993.
  21. Khalil M, Honneur GD, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C and Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. **Anesthesiology** 80:1241-1247, 1994.
  22. O'Kelly BO, Fiset P, Meistelman C and Ecoffey C. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in paediatric patients. **Eur J Anaesth** 11(suppl 9):57-58, 1994.
  23. Vuksanaj D, and Fisher D. Pharmacokinetics of rocuronium in children aged 4 X-11 years. **Anesthesiology** 82:1104-1110, 1995.
  24. Khuenl-Brady KS and Sparr H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. **Clin Pharmacokinet** 31:174-183, 1996.
  25. Wierda JMKH, Kleef UW, Lambalk LM, et al. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of ORG 9426, a new nondepolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halotane and fentanyl. **Can J Anaesth** 38:430-435, 1991.

26. Sparr HJ, Khuenl-Brady KS, Eriksson LI. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium following continuous infusion in patients during intravenous anesthesia. **Eur J Anaesthesiol** 11 (Suppl):63-65, 1996.
27. McCoy EP, Mirakhur RK, Maddineni VR et al. Pharmacokinetics of rocuronium after bolus and continuous infusion during halothane anaesthesia. **Br J Anaesth** 76:29-33, 1996.
28. Sohn YJ, Bencini AF, Scaf AHJ, et al. Comparative pharmacokinetics and dynamics of vecuronium and pancuronium in anesthetized patients. **Anesth Analg** 65:233-239, 1986.
29. Proost JH. Adaptive control of drug dosage regimens using maximum a posteriori probability bayesian fitting. **Int J Clin Pharmacology Ther** 33:531-536, 1995.
30. Sheiner LB, Kenneth L, Melmon L, Rosenberg B. Instructional goals for physicians in the use of blood level data and the contribution of computers. **Clin Pharmacol Ther** 16:260-271, 1979.
31. Thomson AH, Whiting B. Bayesian parameter estimation and population pharmacokinetics. **Clin Pharmacokinet** 22:447-467, 1992.
32. Sheiner LB, Donald R, Stanski R, et al. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: Application to d-tubocurarine. **Clin Pharmacol Ther** 25:358-370, 1979.
33. Kleef UW, Proost JH, Roggeveld J, Wierda JMKH. Determination of rocuronium and its putative metabolites in body fluids and tissue homogenates. **J Chromatogr** 621:65-76, 1993.
34. Cohen E. Fluorescent analysis of d-tubocurarine hydrochloride. **J Lab Clin Med** 61:338-345, 1963.

35. Kernten UW, Meijer DKF, Agoston S. Fluorometric and chromatographic determination of pancuronium bromide and its metabolites in biological materials. **Clin Chim Acta** 44:59-66, 1973.
36. Oris B, Vandermeersch E, Van Aken H, Crul JF. Dose-response relationship of ORG 9426 during halothane, isoflurane, enflurane, and intravenous anesthesia (abstract). **Anesthesiology** 75: A1063, 1991.
37. Shanks CA, Fragmen RJ, Ling D. Continuous intravenous infusion of rocuronium (ORG 9426) in patients receiving balanced, enflurane or isoflurane anesthesia. **Anesthesiology** 78:649-651, 1993.
38. Taivainen T, Meretoja OA, Erkola O, Rautoma P, Juvakoski M. Rocuronium in infants, children and adults during balanced anaesthesia. **Paed Anaesth** 6:271-275, 1996.
39. Meretoja OA, Wirtavuori K, Taivainen T, Olkkola KT. Time course of potentiation of mivacurium by halotane and isoflurane in children. **Br J Anaesth** 76:235-238, 1996.
40. Fuchs-Buder T, Tassonyi E. Intubating condition and time course of rocuronium-induced neuromuscular block in children. **Br J Anaesth** 77:335-338, 1996.
41. Woelfel SK, Brandom BW, McGowan FX, Cook DR. Clinical pharmacology of mivacurium in pediatric patients less than two years old during nitrous oxide-halothane anaesthesia. **Anesth Analg** 77:713-720, 1993.
42. Jalkanen L, Meretoja OA. The influence of the duration of isoflurane anaesthesia on neuromuscular effects of mivacurium. **Acta Anaesth Scand** 41:248-251, 1997.
43. O'Kelly B, Frossard J, Meistelman C, Ecoffey C. Neuromuscular blockade following ORG 9426 in children during N2O-halothane anesthesia (abstract). **Anesthesiology** 75:A787, 1991.

44. Meretoja OA, Taivainen T, Wirtavuori K. Pharmacodynamics of mivacurium in infants. **Br J Anaesth** 73:490-493, 1994.
45. Dayneka NL, Garg V, Jusko WJ. Comparison of four basic models of indirect pharmacodynamic responses. **J Pharmacokinet Biopharm** 21:457-478, 1993.
46. Sheiner LB, Stanski DR, Vozech S, Miller RD, Ham J. Simultaneous modeling of pharmacokinetics and pharmacodynamics: application to d-tubocurarine. **Clin Pharmacol Ther** 25:358-71, 1979.
47. Fisher DM, Szenohradzky J, Wright MC, et al. Pharmacodynamic modeling of vecuronium-induced twitch depression. Rapid plasma-effect site equilibration explains faster onset at resistant laryngeal muscles than at the adductor pollicis. **Anesthesiology** 86:558-566, 1997.
48. Fisher DM, Wrigth PMC. Are plasma concentration values necessary for pharmacodynamic modeling of muscle relaxants? **Anesthesiology** 86:567-575, 1997.
49. Wierda JMKH, Meretoja OA, Taivainen T, et al. Pharmacokinetics and pharmacokinetic-dynamic modelling of rocuronium in infants and children. **Br J Anaesthesia** 78:690-695, 1997.
50. Paanakker JE, Thio JMSL, Van Den Wildenberg HM, Kaspensen FM. Assay of vecuronium in plasma using solid-phase extraction, high-performance liquid chromatography and post-column ion pair extraction with fluorometric detection. **J Chromatogr** 421:327-335, 1987.
51. Furuta T, Canfell PC, Castagnoli KP, Sharma ML and Miller RD. Quantitation of pancuronium, 3-desacetylpancuronium, vecuronium, 3-desacetylvecuronium, pipecuronium and 3-desacetylpipecuronium in biological fluids by capillary gas chromatography using nitrogen sensitive detection. **J Chromatogr B** 427:41-53, 1988.

52. Paanakker JE and Van De Laar GLM. Determination of org NC 45 (a myoneural blocking agent) in human plasma using high-performance normal-phase liquid chromatography. **J Chromatogr B** 183:459-466, 1980.
53. Mogensen JV, Engbaek J, Erikson LI, Gramstand L, et al. Good clinical rese arch practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. **Acta Anaesthesiol Scan** 40:59-74, 1996.
54. Mogensen JV, Jensen E, Werner M and Kirkegaard Nielsen H. Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. **Acta Anaesthesiol Scan** 32:45-48, 1988.
55. Erikson LI, Lennmarken C, Jensen E and Mogensen JV. Twitch tension and train-of-four ratio during prolonged neuromuscular monitoring at different peripheral temperatures. **Acta Anaesthesiol Scan** 35:247-252, 1991.
56. Ching-Muh L. Train-of-4 quantitation of competitive neuromuscular block. **Anesth Analg** 54:649-653, 1975.
57. Ansermino JM, Sanderson PM and Bevan DR. Acceleromyography improves detection of residual neuromuscular blockade in children. **Can J Anaesth** 43:589-594, 1996.
58. Loan PB, Paxton LD, Mirakhur RK, Connolly FM and McCoy Ep. The Tof-Guard neuromuscular transmission monitor. **Anaesthesia** 50:699-702, 1995.
59. Bragg P, Fisher DM, Shi J, Donati F, et al. Comparison of twitch depression of the adductor pollicies and the respiratory muscles. Pharmacodynamic modeling without plasma concentrations. **Anesthesiology** 80:310-319, 1994.
60. Warwick NR, Graham GG, Torda TA: Pharmacokinetic analysis of the time course of effect of atracurium. **Clin Pharmacol Ther** 57:390-397, 1995.

61. Daly LE, Bourke GJ, and McGilvray J. Interpretation and uses of medical statistics. Blackwell Scientific Publications (ed). 1992.
62. DeLean A, Munson PJ, Rodbard D. Simultaneous analysis of families of sigmoidal curves: application to bioassay, radioligand assay and physiological dose-response curves. **Am J Physiol** 235:E97-E102, 1978.
63. Zomodori K, Donner A, Somma J, Barr J, Sladen R, Ramsay J, Geller E, Shafer SL. Population pharmacokinetics of midazolam administered by target controlled infusion in SICU patients after CABG surgery. **Anesthesiology** 89:1430-1443, 1998.
64. Sheiner LB, Beal SL. Some suggestions for measuring predictive performance. **J Pharmacokinet Biopharm** 9:503-512, 1981.
65. Sheiner LB, Beal SL. Evaluations of methods for estimating population pharmacokinet. **J Pharmacokinet Biopharm** 9:635-651, 1981
66. Campbell MJ, Gardner MJ. Calculating confidence intervals for some non-parametric analyses. **Br Med J** 296:1454-1456, 1988.
67. Jelliffe RW, Schumitzky A, Van Guilder M, Jiang F. User manual for version 10.7 of the USC\*pack collection of PC programs. December, 1995.

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

XI A P E N D I C E



**Apéndice 1.**

Clasificación de estado físico preoperatorio de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA, por sus siglas en inglés)

- I = Paciente sano
- II = Paciente con enfermedad sistémica leve o controlada
- III = Paciente con enfermedad sistémica grave controlada
- IV = Paciente con enfermedad grave que lo expone al peligro de muerte
- V = Paciente moribundo

**Apéndice 2.**

Carta de consentimiento informado.

FOLIO \_\_\_\_\_

Como (padre) (madre) (tutor) \_\_\_\_\_, en pleno uso de mis facultades mentales declaro que:

- Se me ha informado del estudio de nombre:

**MODELADO FARMACODINAMICO SIN CONCNETRACIONES PLASMATICAS DEL ROCURONIO Y EVALUACION DE UN MODELO PREDICTIVO DE RESPUESTA**

- Se me explicó en forma clara y suficiente cual sería la participación de mi hijo(a), los riesgos y beneficios, y que puedo retirar a mi hijo(a) del estudio en cualquier momento que yo quiera sin que esto afecte su tratamiento actual o futuro en el Hospital.
- No recibí presión de ningún tipo para dejar que mi hijo participe en el estudio.
- Se me aseguró que la identidad de mi hijo(a) será protegida en todo momento, incluso en caso de que los resultados sean publicados.
- Se me mostró una copia del registro del estudio ante el Comité de Investigación del Hospital.

**Por todo lo anterior, declaro que sí acepto que mi hijo participe en el estudio.**

Nombre Completo y Firma: \_\_\_\_\_

Nombre, Firma y Matrícula del Anestesiólogo Tratante:

\_\_\_\_\_

**Apéndice 3.**

Tabla de asignación de las dosis de rocuronio, creada a partir de una de números aleatorios.

<b>400 µg/kg</b>	<b>600 µg/kg</b>	<b>800 µg/kg</b>
01	02	04
03	06	05
07	12	08
09	13	10
11	15	19
14	16	20
18	17	22
21	24	23
25	26	30
28	27	34
29	33	35
31	36	38
32	39	43
37	40	44
41	42	45

**Apéndice 4.**

## Valoración Pre-Anestésica

Fecha: \_\_\_\_\_ FOLIO \_\_\_\_\_  
 No. de paciente: \_\_\_\_\_ Género: F \_\_\_\_\_ M \_\_\_\_\_  
 Fecha de \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ ASA: I \_\_\_\_\_ II \_\_\_\_\_  
 nacimiento (d/m/año) \_\_\_\_\_  
 Edad (años y meses): \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ kg  
 Talla (cm): \_\_\_\_\_

Cumple con los criterios de inclusión:

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ NO RECABAR MAS DATOS

→

↓

Carece de los de los criterios de exclusión:

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_ NO RECABAR MAS DATOS

→

La dosis de RNM asignado de acuerdo a Anexo 3:

Asignación al gas anestésico: \_\_\_\_\_

Motivo de cirugía: \_\_\_\_\_

Anestesiólogo: \_\_\_\_\_

**Apéndice 5.**

Registro de la actividad neuromuscular y constantes vitales durante la monitorización de la función neuromuscular.

Tiempo	Tl:T0	Tl:T4	FC	TA	SaO <sub>2</sub>	% H	CO <sub>2</sub>	Tiempo	Tl:T0	Tl:T4	FC	TA	SaO <sub>2</sub>	% H	CO <sub>2</sub>
BASAL								30'							
0								40'							
15"								45'							
30"								50'							
45"								55'							
1'								1h							
1'15"								1h 5'							
1'30"								1h 10'							
1'45"								1h 15'							
2'								1h 30'							
2'15"								1h 35'							
2'30"								1h 45'							
2'45"								1h 50'							
3'								1h 55'							
3'15"								2h							
3'30"								2h 5'							
3'45"								2h 10'							
4'								2h 15'							
4'15"								2h 30'							
4'30"								2h 45'							
4'45"								3h							
5'															
10'															
15'															
20'															

Tl:T0 = relación entre el primer twitch y el valor basal; Tl:T4= relación entre el primero y el cuarto twitch (tren de cuatro); FC= frecuencia cardiaca; TA= presión arterial; SaO<sub>2</sub>= saturación parcial de oxígeno; %H= porcentaje expirado del halogenado; CO<sub>2</sub>= dióxido de carbono expirado.