

11202
64

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DOSIS EFECTIVAS DE ROCURONIO PARA
INTUBACION SATISFATORIA EN NIÑOS
MENORES DE DOS AÑOS SOMETIDOS A CIRUGIA

282691

**TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTA:
DRA. ANA MARIA MANDUJANO MARTINEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
E S P E C I A L I S T A E N
ANESTESIOLOGIA PEDIATRICA**



INP

MEXICO, D. F.

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

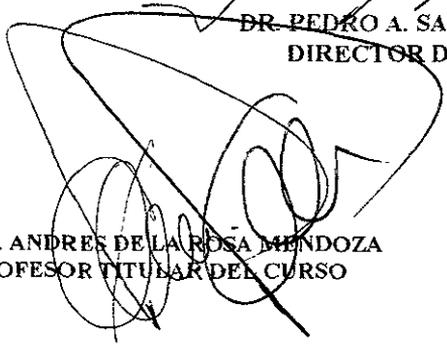
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

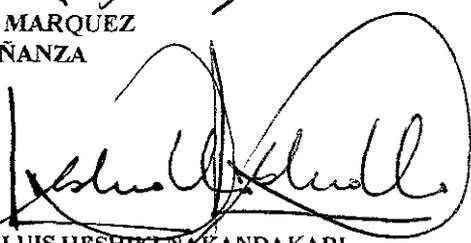
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

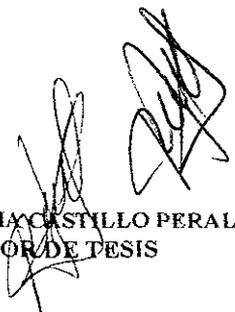
**DOSIS EFECTIVAS DE ROCURONIO PARA
INTUBACION SATISFACTORIA EN NIÑOS MENORES
DE DOS AÑOS SOMETIDOS A CIRUGÍA.**

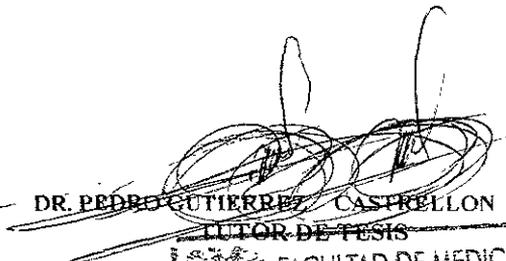
HOJA DE APROBACION:


DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA


DR. ANDRES DE LA ROSA MENDOZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DR. LUIS HESHIRI NAKANDAKARI
**JEFE DEL DEPARTAMENTO DE
PRE Y POSGRADO.**


DRA. LUZ ANTONIA CASTILLO PERALTA
TUTOR DE TESIS


DR. PEDRO GUTIERREZ CASTELLON
TUTOR DE TESIS



CONTENIDO

Pag.

Resumen	1
Antecedentes.....	2
Transmisión neuromuscular	5
Acetilcolina	6
Receptores postsinápticos	7
Colinesterasa.....	8
Relajantes musculares	8
Clasificación de los relajantes	9
Estructura química	9
Rocuronio	11
Monitorización del bloqueo	16
Tipo de bloqueo neuromuscular	17
Modelos de estimulación nerviosa	18
Justificación	21
Objetivos	22
Objetivo general	22
Objetivos específicos	22
Hipótesis	22
Clasificación de la Investigación	23
Material y Métodos	23
Población Objetivo	23
Criterios de inclusión	23
Criterios de exclusión	23
Descripción del método	23
Variables de impacto primario y secundario	24
Tamaño mínimo requerido de la muestra	24
Definiciones operacionales	25
Clasificación de Fahey	25
Consideraciones Éticas	25
Análisis estadístico	26
Resultados	27
Discusión	29
Conclusiones	30
Referencias Bibliográficas	31

DOSIS EFECTIVAS DE ROCURONIO PARA INTUBACION SATISFATORIA EN NIÑOS MENORES DE DOS AÑOS SOMETIDOS A CIRUGIA.

Ana María Mandujano Martínez *, Luz Antonia Castillo Peralta **, Andrés de la Rosa Mendoza ***, Pedro Gutiérrez Castrellón ****

* Residente de 5º. Año Servicio de Anestesiología, ** Adscrito al Servicio de Anestesiología, , *** Jefe del Servicio de Anestesiología. Instituto Nacional de Pediatría, **** Jefe del Departamento de Metodología de la Investigación.

RESUMEN

Justificación: El rocuronio es un relajante muscular no despolarizante de inicio más corto en la actualidad, de amplio margen de seguridad y mayor estabilidad hemodinámica. En la actualidad no existen estudios en México ni en el Instituto Nacional de Pediatría sobre el uso de rocuronio en niños menores a 2 años.

Objetivos: 1) Se determinaron las dosis aceptables de Rocuronio para la intubación traqueal en niños menores de 2 años. 2) Se comparó la dosis ideal obtenida con la reportada en la literatura para niños mayores de dos años, 3) Se evaluó el tiempo ideal para la intubación orotraqueal con diferentes dosis.

Material y métodos: Se realizó un estudio experimental, comparativo, prospectivo y longitudinal en niños < 24 meses, candidatos a cirugía electiva menor de 2 horas, que requerían anestesia general, ASA I-II. Los niños se premedicaron con midazolam 0.1 mg/k IV, registrándose un estímulo basal de neuroestimulación, la inducción se realizó con atropina 0.01 mg/k, propofol 2-3 mg/k y fentanil 1-3 mcg/k. Se formaron tres grupos de 10 niños con dosis de rocuronio de 0.3mg/kg, 0.6 mg/kg y 0.9 mg/kg respectivamente. Se intubaron 60 seg después de la administración del relajante y se valoraron las condiciones de intubación en base a la clasificación de Fahey, y estimulación del Tren de cuatro (Ver definiciones operacionales). El mantenimiento anestésico se realizó con isofluorano de 1.5 a 2 vol. % y oxígeno a 3.5 litros /min. El registro se llevó a cabo en el formato de recolección de datos (Anexo I).

Resultados:

En este estudio se observó que no hubo diferencias estadísticas en peso y género, en cuanto a las condiciones de intubación fueron mejores en los grupos con dosis de 0.6 mg/kg y 0.9 mg/kg, aunque se requirió revertir el relajante en dos pacientes con dosis de 0.9 mg/kg. sin variaciones hemodinámicas.

Conclusiones:

Podemos concluir que con una dosis de 0.6 mg/kg de rocuronio se obtienen buenas condiciones de intubación en niños menores de 24 meses, en un tiempo corto y con buena estabilidad hemodinámica sin necesidad de revertir efectos.

ANTECEDENTES

Con la exploración del nuevo mundo, durante el siglo XVI, llegaron a Europa noticias de un veneno mortal utilizado en sus flechas por los indios de las cuencas del Amazonas y Orinoco en América del sur (1), el conocimiento del "terrible veneno" con el cual los naturales de la cuenca del Amazonas embebían la punta de sus saetas y ocasionaban la muerte de sus enemigos o de las presas de caza y cuya carne era comida sin problemas tóxicos (2). Este veneno asombró y despertó la curiosidad de muchos viajeros y, 400 años más tarde, proporcionó al mundo el curare. Un relajante muscular que ha tenido gran influencia en la práctica de la anestesia y ha conducido a un mejor conocimiento de la condición mioneural y de los fármacos y enfermedades que ejercen influencia sobre ella (1). No fue sino hasta el siglo XIX, 1805, después de los trabajos del investigador Von Humboldt cuando las fuentes botánicas del curare dieron lugar a numerosas investigaciones.

Benjamin Brodie, en 1812, fue el primero en darse cuenta que un animal sometido a ventilación artificial, bajo los efectos de curare, no necesariamente moría. En el mismo siglo (1857), la publicación de los estudios clásicos de Claudio Bernard, establece que el compuesto actúa independientemente del sistema nervioso central, que no afecta al músculo en forma directa, que no interrumpe la sensibilidad, y que no bloquea la conducción del estímulo nervioso al músculo estriado. La interpretación bioquímica de los estudios de Claudio Bernard tuvo que demorarse hasta el descubrimiento, por parte del Dale, en 1934, de la naturaleza de la acetilcolina como intermediario químico en la sinapsis (2).

El uso de animales curarizados por Hunt y Taveu, en 1906, en experimentos con succinilcolina, les impidió observar la actividad del bloqueo neuromuscular del compuesto y esta propiedad quedó sin reconocimiento por más de 40 años (3).

El uso clínico moderno del curare data aproximadamente de 1932, cuando West emplea fracciones altamente purificados en pacientes con tétanos y enfermedades espásticas (3). McIntyre y Bennet (1941), introducen el curare en la clínica humana con el objeto de disminuir la intensidad de las convulsiones por electroshock.

En 1942, Griffin y Johnson realizan en el Hospital homeopático de Montreal las primeras experiencias en anestesia con el fármaco (2). La ventaja importante de obtener el grado deseado de relajación muscular sin el uso de concentraciones peligrosamente elevadas de anestésico se reconoció en la década siguiente (3).

La estructura esencial de la tubocurarina fue establecida por King en 1935. Más tarde se descubrió que uno de los átomos de nitrógeno era amina terciaria. Un derivado sintético, la metocurarina (antes denominada dimetil tubocurarina), contiene tres grupos hidroxilo-fenólicos. Este compuesto posee dos a tres veces la potencia de la tubocurarina, en el hombre.

Los más potentes de los alcaloides de la curare son las toxiferinas, obtenidas del *Strychnos toxifera*. Un derivado semisintético, el cloruro de alcuronio se utiliza clínicamente en Europa y otros sitios.

Smith y cols, 1947, realizaron un experimento para investigar si el curare afectaba la funciones centrales a las dosis empleadas clínicamente. Smith se hizo inyectar por vía intravenosa una dosis de d-Tubocurarina. Se mantuvo bajo respiración artificial y se monitorizó con electroencefalograma, sensibilidad, umbral al dolor, actividad mental, visión, olfato y audición signos neurológicos, electrocardiograma pulso y presión arterial. En ningún momento hubo signos de pérdida de la conciencia, alteración de la memoria, pérdida de la sensibilidad, analgesia, alteración de los sentidos especiales y/o alteración del ECG de reposo o en su patrón de visión. Entonces concluyeron que la d-Tubocurarina no tiene acción central estimulante, depresiva o analgésica en el hombre que su única acción es el efecto paralizante periférico sobre el músculo esquelético(4).

La Gallamina es producto de una serie de sustitutos sintéticos del curare descritos por Bovet y Cols, en 1949. La investigación de las relaciones estructura actividad de los alcaloides vegetales condujo al desarrollo de la serie de polimetileno bristicmetilamonios (nombre genérico de compuestos de metonio). El agente más potente se descubrió cuando la cadena contenía 10 átomos de carbono (decametonio). El miembro de la serie que contiene 6 átomos de la cadena, hexametonio, resultó desprovisto de actividad bloqueadora neuromuscular, pero es particularmente efectivo como agente bloqueante ganglionar (3).

En 1949 se descubrió la acción curariforme del compuesto y pronto siguió su aplicación clínica. En 1951 es introducida a la práctica la succinilcolina, un relajante muscular despolarizante de corta actividad. Por ser de corta duración era más útil que la d-Tubocurarina, pero se presentaron muchos efectos indeseables (Arritmias, dolor muscular, espasmo de maseteros, mioglobinemias, hipotermia maligna e hiperkalemia).

En 1964, Hewit y Savage sintetizaron el bromuro de pancuronio. En 1980 fueron introducidos nuevos bloqueadores neuromusculares de acción intermedia, como el atracurio y vecuronio. Ambos con una recuperación espontánea de la función neuromuscular tres veces más rápida que la d-Tubocurarina.

En 1991 fue descubierto el doxacurio en E.U.A., relajante muscular de larga duración. En 1992 el rocuronio estaba en fase de estudio para usarse como relajante muscular no despolarizante, con una acción más rápida que el vecuronio. Se han desarrollado varios bloqueadores no despolarizantes que no tienen efectos cardiovasculares significativos, aunque tienen duración similar a la d-Tubocurarina con el pipecuronio y doxacurio. El mivacurio es un bloqueador neuromuscular de reciente introducción en la práctica (5).

Transmisión neuromuscular

Anatomía de la unión neuromuscular.

La unión mioneural está compuesta por dos estructuras: El nervio motor terminal y la placa motora terminal. Estas están separadas por una hendidura llamada "hendidura Sináptica", que mide aproximadamente 500^Å, y se encuentra llena de líquido extracelular, bajo la cual existen zonas que contienen colinesterasa. El nervio motor en su porción terminal no está mielinizado y contiene en su interior mitocondrias (síntesis y almacenamiento de acetilcolina) y calcio. La placa motora terminal es un área quimiosensible localizada opuestamente al nervio motor terminal (4,6).

Varios subsitios importantes están localizados en el nervio motor terminal y la placa motora terminal. Estos incluyen los receptores colinérgicos, las enzimas acetilcolinesterasa plasmática, y un área sensible a la acetilcolina en el nervio motor terminal. La placa motora terminal es una unidad quimiosensible con áreas de membranas muscular sinuosa cuyo sarcoplasma es rico en mitocondrias, y presentan también sitios especializados interactúan entre sí y modifican la acción de la acetilcolina en la transmisión neuromuscular normal (4,6).

El desarrollo estructural y funcional del sistema neuromuscular no está completado al nacimiento. La velocidad de conducción del nervio motor se incrementa conforme la edad gestacional avanza. De hecho, al finalizar el primer trimestre de la vida, las fibras nerviosas motoras han establecido contacto con los músculos periféricos de los miembros pero no es sino hasta las 26-28 semanas cuando las terminaciones nerviosas motoras se diferencian para formar las placas nerviosas motoras (4,7). La transmisión sináptica es lenta al nacimiento, y la relación de acetilcolina producida y liberada de las vesículas durante la estimulación nerviosa repetida está limitada, por lo cual el margen de seguridad es menor en los niños. La conversión de miotúbulos a fibras musculares maduras tiene lugar en las primeras semanas de vida extrauterina, pero es hacia los dos años de edad cuando la unión neuromuscular está completamente ramificada y segmentada (7).

Es importante señalar las diferencias que existen en la transmisión neuromuscular entre los niños y los adultos:

- El recién nacido tiene menor reserva neuromuscular que el adulto.
- En neonatos no hay debilitamiento de la altura del twitch con estimulación repetida a frecuencias de 1 a 2 Hz.
- A 20 Hz hay debilitamiento significativo de la altura del twitch.
- La intensidad de la facilitación posttetánica y la relación de la estimulación de la estimulación tetánica se incrementan con la edad.

Acetilcolina

La acetilcolina es sintetizada en el nervio motor, se forma por la unión de la acetilcoenzima A y la colina. La reacción es catalizada por la enzima acetilcolina transferasa o colinacetilasa, lo que requiere la presencia de ATP. La principal fuente de colina es la dieta. La fuente de enzimas esenciales para la síntesis de la acetilcolina son las células corporales (4).

La acetilcolina sintetizada es transferida y almacenada en las vesículas sinápticas para ser liberada más tarde en cantidades uniformes llamadas "cuantos"; cada cuanto está constituido por 1000 moléculas de acetilcolina aproximadamente. Se considera que cientos de cuantos de acetilcolina son liberados en un milisegundo durante una estimulación. En ausencia de estimulación, la placa motora terminal muestra actividad eléctrica espontánea en una forma discreta llamada "potencial de placa miniatura", cada una es del orden de 0.5-1.5 mV de amplitud y es insuficiente para realizar una contracción muscular normal (4).

El calcio juega un papel importante en la transmisión neuromuscular normal ya que debe estar presente en el medio externo para una despolarización efectiva. El calcio es el único requerimiento iónico para la liberación de acetilcolina. Al llevarse a cabo la despolarización se abren los canales específicos de calcio en la membrana del axón terminal para permitir el flujo de iones de calcio. Estos, al alcanzar la superficie interna de la membrana del axón, inicia la reacción de la liberación cuántica. El calcio hace que se adhieran tanto la membrana vesicular

como la axonal y, posteriormente, por una descarga del todo o nada, el contenido vesicular se libere a la hendidura sináptica. Por la acetilcolina liberada difunde a través de la hendidura para ir a reaccionar con el receptor colinérgico, localizado en la placa motora terminal. Como se mencionó anteriormente, existen también receptores en mínima cantidad en el nervio terminal. La unión de la acetilcolina en el receptor induce una alteración en la conformación de este último. Esta alteración induce un cambio sobre la conductancia del sodio y del potasio, lo cual genera un potencial de acción propagado (4).

Receptores postsinápticos

Los receptores se encuentran casi siempre formando parejas. Cada receptor es una proteína de aproximadamente 250,000 daltones de peso molecular, formada por unos 1,000 aminoácidos y compuesta de 5 subunidades, que se designan como alfa, beta, delta y gama. Hay dos subunidades alfa y una sola de las restantes. El complejo mide alrededor de 11 nm de longitud la mitad del cual protuye de la superficie extracelular de la membrana, pero sólo se extiende unos 2 nm dentro del citoplasma (4,8).

Las cinco subunidades están ordenados de tal manera que formen un tubo o canal iónico a través del receptor. Este canal se abre dos moléculas de acetilcolina u otros agonistas se fijan a los sitios de unión de las subunidades alfa, una molécula en cada subunidad alfa. Cuando el canal se abre, el sodio y el calcio fluyen a la célula muscular, mientras que el potasio fluye hacia fuera (4,8).

Ambas subunidades alfa deben de estar ocupadas simultáneamente por agonistas para el canal se abra. Esta es la base para que la despolarización se evite por los antagonistas. Los compuestos como la d-Tubocurarina, actúan uniéndose a cualquiera de las subunidades alfa o a ambas y de ésta manera evita la unión de la acetilcolina, y por lo tanto la apertura del canal. Esta interacción entre agonistas y antagonistas es competitiva y el resultado, transmisión o bloqueo, depende de las concentraciones y características de la unión propias de cada fármaco (4).

Colinesterasa

La acetilcolina liberada del nervio difunde a través de la hendidura sináptica y reacciona con unas proteínas especializadas, los receptores que se encuentran en la membrana de la placa motora, e inician la fase muscular de la transmisión neuromuscular. Las moléculas del transmisor que no reaccionan de inmediato con un receptor, o que se liberen desde un lugar de fijación de uno de ellos, son destruidos casi instantáneamente por la acetilcolinesterasa presente en la hendidura sináptica (8).

Relajantes musculares

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) son de gran utilidad para la anestesia general, pues ofrecen relajación muscular clínica. Los BNM se han clasificado como despolarizantes o no despolarizantes, según su mecanismo de acción sobre los receptores colinérgicos nicotínicos a nivel de la unión neuromuscular (9). Muchos BNM clínicamente útiles, como los agentes no despolarizantes, compiten con la acetilcolina (Ach) por estos receptores mientras que la succinilcolina despolariza la región de la placa terminal e inicialmente estimula el músculo (9).

Los agentes despolarizantes imitan la acción de la Ach, neurotransmisor de la unión neuromuscular. Produce despolarización inicial de las terminaciones nerviosas previas a la unión y la membrana muscular que se encuentra después de la unión (placa motriz terminal). La despolarización persiste y va seguida por un periodo de insensibilidad de la despolarización posterior, que se manifiesta clínicamente como parálisis o debilidad muscular.

Los agentes no despolarizantes carecen de actividad agonistas sobre los receptores a nivel de la unión neuromuscular. Más bien, compiten con la Ach por los sitios de fijación en los receptores y, por tanto, impiden la despolarización fisiológica que se requiere para la contracción muscular. El bloqueo neuromuscular no despolarizante implica un bloqueo competitivo de los receptores (9).

CLASIFICACION DE LOS RELAJANTES MUSCULARES

DESPOLARIZANTES

- a. Succinilcolina (SCh)
- b. Decametonio.

NO DESPOLARIZANTES:

1. Larga duración:

- a. d-Tubocurarina
- b. Metocurina
- c. Pancuronio
- d. Pipecurio
- e. Doxacurio.

1. Acción intermedia

- a. Atracurio
- b. Vecuronio
- c. Rocuronio

1. Corta duración

- a. Mivacurio
- b. Cisatracurio.

Estructura química.

Todos los BNM poseen una estructura semejante a la Ach. La succinilcolina es el fármaco prototipo que consta de dos moléculas unidas de Ach y forma uniones fuertes en las subunidades alfa de los receptores colinérgicos postsinápticos (10). Todos los relajantes musculares, sean de acción despolarizante o no, cuentan con uno o más grupos de amonio cuaternario en su estructura, En realidad, la succinilcolina está constituida por dos moléculas de Ach unidas a nivel de las mitades de acetato (9).

Las dos mayores familias de bloqueadores no despolarizantes son:

- 1) Derivados de isoquinoleinas.
- 2) Con núcleo esteroideo.

Otras diferencias son la presencia nitrógenos cuaternarios, lo cual lo hace poco soluble en lípidos y previene la entrada al SNC (11).

Receptores nicotínicos presinápticos

Los receptores nicotínicos presinápticos colinérgicos influyen sobre el nervio motor suspendiendo la liberación de neurotransmisores. Estos receptores presinápticos parecen ser diferentes de los receptores nicotínicos postsinápticos en:

- a) Sus características de ligadura química.
- b) La naturaleza de sus canales iónicos y su control.
- c) Su preferencia durante el bloqueo con estimulación de alta frecuencia.

Los receptores presinápticos o bloqueos de canal como el producido por la d-Tubocurarina disminuye la liberación de Ach en la estimulación nerviosa de alta frecuencia y esto contribuye a la disminución de la transmisión neuromuscular (12).

Las características generales de cada uno de los bloqueadores neuromusculares son presentadas en los cuadros 1 y 2.

Cuadro 1 Efectos comparativos de los relajantes musculares no despolarizantes

	Duración (min)	Inicio (min)	Dosis Intubación (mg/Kg)	De 95 (mg/kg)
Mivacurio	12-20	2-3	0.16	0.08
Rocuronio	30	1-1.5	0.6	0.3
Vecuronio	20-35	3-5	0.08-0.1	0.05
Atracurio	20-35	3-5	0.4-0.5	0.2
Metocurarina	60-90	3-5	0.6	0.28
Pancuronio	60-90	3-5	0.4	0.07
Pipecuronio	60-90	3-5	0.1	0.07
Doxacuronio	60-90	4-6	0.05-0.08	0.25-0.4
d-Tubocurarina	60-90	3-5	0.6	0.51
Cisatracurio	12.7± 0.9		0.1-0.4	0.065

Rocuronio

Es un nuevo bloqueador neuromuscular no despolarizante de duración intermedia, pero de rápida insaturación de acción, derivado de un esteroideo similar al vecuronio (13).

Farmacocinética.

Es un estudio usando una dosis intravenosa de 1,000 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de rocuronio y durante anestesia con óxido nitroso, halotano y fentanyl, la concentración sérica promedio fue de 17 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y se observó después de un minuto de la administración I.V. (14). Las concentraciones séricas promedio disminuyeron aproximadamente a 0.3 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de 10 minutos y menos de 0.1 $\mu\text{g}/\text{ml}$ después de 400 minutos (15).

Cuadro 2 Efectos autónomos y de liberación de histamina en los relajantes musculares.

	Receptores Nicotínicos En ganglios Autónomos	Receptores Muscarínicos Cardíacos	Liberación de histamina.
Succinilcolina	Estimulación	Estimulación	Raro
d-Tubocurarina	Bloqueo ++	Sin efecto	+++
Metocurarina	Bloqueo	Sin efecto	++
Pancuronio	Sin efecto	Boqueo +	Ninguna
Pipecurio	Sin efecto	Sin efecto	Ninguna
Doxacurio	Sin efecto	Sin efecto	Ninguna
Atracurio	Sin efecto	Sin efecto	+
Vecuronio	Sin efecto	Sin efecto	Ninguna
Mivacurio	Sin efecto	Sin efecto	+

Efecto terapéutico.

Un bloqueo máximo y en excelentes condiciones de intubación se obtiene en los 60 a 90 seg después de aplicar la dosis de 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ intravenoso del rocuronio (17,18,19,20,21).

La duración clínica de la acción del rocuronio es aproximadamente 30 minutos, después de la dosis intravenosa de 600 µg/kg (17,18,19,20,23,24).

En un estudio usando rocuronio a la dosis de 75 µg/kg, se observó que el tiempo de recuperación del 25% de los pacientes fue de 8 a 4 minutos, de 14 a 16 minutos después de 150 µg/kg y de 19 a 23 minutos después de la dosis más alta de 225 µg/kg. No se observaron efectos acumulativos (22).

Distribución.

El tiempo de vida media de distribución del rocuronio es de 1.8 minutos (15). El volumen de distribución en el estado estable de rocuronio es de aproximadamente de 0.27 l/kg (15,18). El volumen de distribución del compartimiento central es de aproximadamente de 0.05 l/kg (15).

Metabolismo

El rocuronio parece metabolizarse mínimamente, ya que no se han detectado metabolitos en el plasma u orina con dosis de 1,000 µg/kg (Capacidad de detección hasta 5ng/ml) (15,25,26).

Excreción

Después de la administración intravenosa de 1,000 µg/kg de rocuronio, el 38% de la dosis se excreta sin cambios en la orina en un periodo de 24 hr sin detectarse metabolitos urinarios (15). En otro estudio, pequeñas cantidades de fármaco (1 a 22% de la dosis) fueron recuperadas en 24 hr en 3 pacientes con función renal normal después de dosis de 600 µg/kg. La excreción urinaria del fármaco fue de 0 a 5 % en 9 pacientes que fueron sometidos a transplante renal. (21). En depuración plasmática del rocuronio es de aproximadamente 4 ml/kg/min (15), similar al del vecuronio (3 a 5 ml/kg/min) y ligeramente menor que el del atracurio (5 a 6 ml/kg/min) (26).

La principal vía de eliminación del rocuronio parece ser la excreción biliar (15,18,26).

Dosificación

Se han logrado excelentes condiciones de intubación con 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (dos veces la DE 95). (17,18,20,21,24). La administración de succinilcolina primero, no parece afectar la potencia del rocuronio (20).

Para mantenimiento de la relajación del músculo, la repetición de una dosis intravenosa de 75 a 225 $\mu\text{g}/\text{kg}$ se debe proporcionar cuando el valor de control regresa bruscamente a 25% después de la dosis previa de mantenimiento. La duración de efecto con dosis de mantenimiento se prolonga con altas dosis pero no con el número de dosis dadas. No ocurren efectos acumulativos administrándolo de esta forma (23).

Las infusiones continuas de rocuronio también han sido empleadas en dosis de 5 a 8 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ (18). Sin embargo, es necesario realizar otros estudios para determinar el potencial de acumulación durante las infusiones y los regímenes óptimos de dosificación.

Dosis en niños

En niños de 1 a 5 años de edad que recibieron anestesia con óxido nítrico y halotano, las dosis estimadas de rocuronio que produjeron del 50% al 95% de depresión en la función neuromuscular (DE 50 y DE 95) fueron 179 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 303 $\mu\text{g}/\text{kg}$, respectivamente ($n=62$) (27). Estos valores son similares en adultos anestesiados con óxido nítrico y narcótico (DE 50 170 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y DE 95 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$) (14,17,20).

Las dosis intravenosa de 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ en niños de 1 a 5 años de edad han producido un bloqueo neuromuscular máximo de 1.2 minutos, con excelentes condiciones de intubación a los 60 seg posterior a la inyección, se reportó una duración clínica de 27 minutos, con un índice de recuperación de 11 minutos (27). Todos los parámetros observados son similares en adultos que recibieron la misma dosis.

Reversión del bloqueo

El bloqueo neuromuscular residual después de la administración es efectivamente antagonizado en 2 a 5 minutos por edrofonio 0.5 mg/kg con atropina 0.015 mg/kg (administrada en 60 segundos) (17).

Alternativamente, la neostigmina 30 µg/kg más atropina 10 µg/kg son también efectivas (22).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad previa al rocuronio o vecuronio.

Precauciones

En pacientes con enfermedad cardiovascular o pulmonar, con afectaciones hepáticas, viejos o con Miastenia gravis puede observarse incremento de la frecuencia cardíaca o de la presión arterial debido al efecto del medicamento sobre la liberación de histamina. Adicionalmente, en pacientes deshidratados se puede ver afectado el bloqueo neuromuscular.

En pacientes con uso concomitante de aminoglucósidos, vancomicina, clindamicina, tetraciclina, polimixina, bacitracina, agentes bloqueadores de los canales del calcio, puede observarse aumento del bloqueo neuromuscular

Si los pacientes son crónicos y reciben carbamazepina o fenitoina, puede ocurrir una disminución del bloqueo neuromuscular y la dosificación tendría que ser incrementada debido a la resistencia de los relajantes musculares no despolarizantes.

La acidosis respiratoria, hipomagnesemia, hipocalcemia o hipercalemia pueden aumentar las acciones del rocuronio.

Los anestésicos inhalatorios pueden aumentar de bloqueo neuromuscular (inflorano, isoflurano y halotano).

Reacciones adversas cardiovasculares.

Estudios clínicos en E.U.A. y Europa (n=2,531) reportaron un efecto adverso a nivel cardiovascular en menor de 1% de los pacientes que recibieron bromuro de rocuronio (arritmias, taquicardia o electrocardiogramas anormales).

En otros estudios, la presión arterial y la frecuencia cardiaca no fueron afectados significativamente con dosis de rocuronio de 500 a 900 µg/kg (14,17,18,19,28). Sin embargo, se han reportado un incremento de la frecuencia cardiaca en un 36% después de la administración de rocuronio a la dosis de 600 µg/kg bajo anestesia general con halotano (29).

En otro estudio se descubrió se describió en efecto en la frecuencia cardiaca dependiente de la dosis de 600 µg/kg bajo anestesia general con halotano (29). En otro estudio se describió un efecto en la frecuencia cardiaca dependiente de la dosis con una dosis de 2.5 veces el DE 95 (18).

Estudios clínicos en E.U.A. y Europa (n=2531) reportaron náusea y vómito en menos de 1% de pacientes que recibieron bromuro de rocuronio. Anivel respiratorio se ha reportado asma en menos del 1%.

Otros efectos adversos.

No se ha reportado parálisis recurrente o prolongada seguida de la administración de rocuronio. Sin embargo, la reversión del bloqueo con adrofonio no siempre se completa después de 5 minutos (17).

El rocuronio no ha sido asociado con liberación significativa de histamina por arriba de 4 veces la dosis de 95 (1200 µg/kg) (18,19,20).

Interacciones con agentes anestésicos.

La anestesia con halotano en bajas concentraciones (0.5 a 0.75% no ha tenido efectos significativos en las acciones neuromusculares de rocuronio (18,19).

Algunos grados de potenciación se han observado en presencia de enflurano o isoflurano; los valores DE 95 para rocuronio han sido aproximadamente de 200 µg/kg cuando se da enflurano al 1-2 % y 270 µg/kg con isoflurano al 1% (18,30).

Interacciones con fenilefrina.

Se reportó completa resistencia a los efectos del bloqueo neuromuscular en un niño que recibió fenilefrina (Neo-sinefrina) con 0.25% de escurrimiento nasal después de la inducción anestésica. Dosis subsecuentes produjeron un adecuado bloqueo (27).

Monitorización del Bloqueo neuromuscular

Durante muchos años el estudio de los efectos de los relajantes musculares se basó en observaciones clínicas de signos de debilidad muscular. Entre los signos clínicos más utilizados se encuentra la capacidad para abrir la boca, para abrir los ojos, para protuir la lengua, para empuñar la mano y la capacidad para levantar la cabeza durante cinco segundos.

Con el fin de proporcionar estos índices clínicos, se diseñaron algunos métodos de laboratorio para medir la actividad de los músculos abdominales o de la respiración. Algunos son pruebas de función respiratoria y fuerza inspiratoria. Estos métodos sin embargo, tienen grandes inconvenientes en la clínica diaria, pues no pueden realizarse en los pacientes anestesiados ya que necesitan una activa cooperación y todos los agentes anestésicos inhalatorios deprimen la función respiratoria, dificultando una adecuada evaluación. Actualmente se acepta que el único método satisfactorio para evaluar el comportamiento de los relajantes musculares es la estimulación nerviosa periférica, la estimulación eléctrica de un nervio motor accesible con un aparato especial llamado estimulador del nervio periférico, y la observación de la respuesta del músculo o grupo muscular inervado por dicho nervio.

El aductor del pulgar es el único músculo de la eminencia tenar inervado por el nervio ulnar por lo que la medición de la respuesta de este músculo, producida por la estimulación a nivel cubital, brinda condiciones ideales, muy similares a una preparación in vitro. La respuesta motora al estímulo eléctrico del nervio no requiere de la cooperación del enfermo y puede ser fácilmente realizada en el paciente anestesiado. El uso de estímulos eléctricos supramáximos, es decir con una intensidad de un 10 a 20% mayor que la intensidad necesaria para producir la respuesta máxima, permite la estimulación de la totalidad de las unidades motoras inervadas y por lo tanto, que la medición sea reproducible (Ver sección de modelos de estimulación nerviosa: Sección tren de cuatro estímulos).

Tipo de bloqueo neuromuscular

Es útil aunque discutida la clasificación del bloqueo neuromuscular de acuerdo al tipo de respuesta a la estimulación nerviosa periférica.

1. Bloqueo no despolarizante. Es un tipo de bloqueo producido por los relajantes musculares que actúan compitiendo con el neurotransmisor de la placa motora, la acetilcolina, por los receptores específicos ubicados especialmente a nivel postsináptico, y en algunos casos a nivel presináptico. Pertenecen a este grupo todos los relajantes musculares de uso actual con excepción de la succinilcolina.
2. Bloqueo despolarizante. Tipo de bloqueo producido por un estado de despolarización permanente de la placa motora, que hace que cualquier nuevo estímulo caiga en un período refractario. Pertenecen a este grupo únicamente la succinilcolina.
3. Bloqueo dual. Proceso gradual de paso desde un bloqueo de tipo despolarizante a un bloqueo de tipo no despolarizante, que se produce tras la administración de dosis repetidas o en infusión de succinilcolina.

Modelos de estimulación nerviosa

1. Estimulo-único (Twitch)

Consiste en la aplicación de un estímulo supramáximo aislado y observar la respuesta muscular. La respuesta obtenida es diferente en el transcurso del tiempo con el uso de relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes y depende de los factores que controlan la síntesis, movilización y liberación de acetilcolina. Este modelo se utiliza con un sistema de registro especialmente de investigación animal y clínica. En clínica solo sirve para la determinación inicial del estímulo supramáximo, para la determinación del tiempo de inicio de un relajante muscular despolarizante. Los impulsos eléctricos deben aplicarse a una frecuencia de 0.1-1.0 Hz, o sea cada 1 ó 10 segundos, pues la respuesta al estímulo único durante un bloqueo no despolarizante, depende de la frecuencia a que el estímulo es aplicado.

2. Estimulación tetánica.

Consiste en la estimulación repetida de un nervio, habitualmente con una frecuencia de 50 Hz durante 5 segundos. Se usa esta frecuencia pues es la más fisiológica y se puede analogar a la frecuencia desarrollada en un esfuerzo máximo voluntario. La estimulación tetánica es más sensible a la detección de curarización que el estímulo único, pero tiene el inconveniente de ser dolorosa, por lo que no puede realizarse en pacientes despiertos o superficialmente anestesiados. Además, por sí sola influye el curso del bloqueo, produciendo cierto efecto descurarizante, por lo que se recomienda no usarla a intervalos menores de 6 minutos.

3. Tren de cuatro estímulos (TOF).

Consiste en la aplicación de una serie de 4 estímulos supramáximos, a una frecuencia de 2 Hz, durante 2 segundos. Cada tren puede ser realizado aisladamente o repetido en forma continua a un intervalo no más frecuente que 10 a 12 segundos. Se eligieron 4 estímulos no por azar, sino porque se

observó que en un bloqueo no despolarizante parcial, la cuarta respuesta se deprimía más que las siguientes, e incluso después se nivelaba o aumentaba levemente. En un paciente sin bloqueo, cada estímulo produce una contracción y la amplitud de la cuarta respuesta con relación a la primera, constituye la relación T4/T1, que cuando las cuatro respuestas son iguales es igual a 1,0 (100%). En un paciente con bloqueo, en que la cuarta respuesta es la mitad de la primera, la relación T4/T1 es 0,5 (50%). La relación T4/T1 constituye un método simple y satisfactorio para evaluar la transmisión neuromuscular, sin que sea necesaria una respuesta control antes de la utilización de relajantes musculares. En un bloqueo no despolarizante, a esta frecuencia ocurre depleción de neurotransmisor, de modo que se observa una disminución progresiva de la amplitud de la respuesta en forma proporcional a la dosis. La relación T4/T1 va disminuyendo en forma proporcional al bloqueo, hasta que desaparece totalmente la cuarta respuesta, luego la tercera y así progresivamente. Existe una perfecta relación entre la relación T4/T1 y la respuesta al estímulo único. En un bloqueo despolarizante, el TOF produce una respuesta disminuida de los 4 estímulos, pero sin fatiga, es decir, manteniendo una relación T4/T1 mayor de 0.7. Una disminución de esta relación secundaria a la administración de un relajante muscular despolarizante es un índice del establecimiento de un bloqueo en fase II. Este modelo produce menos malestar que la estimulación tetánica, a la vez que es más sensible y no afecta al bloqueo neuromuscular mismo. El hecho de que no necesita una respuesta control lo hace particularmente ventajoso. Actualmente, la monitorización de la relajación muscular es prácticamente sinónimo de TOF. En términos prácticos, la relación T4/T1 brinda adecuada información en una serie de situaciones clínicas:

-Estimación de la dosis necesaria para producir el 95% del bloqueo, y de este modo poder realizar una intubación con bloqueadores no despolarizantes, o mantener una relajación quirúrgica satisfactoria, se correlaciona con la desaparición de 3-4 respuestas del TOF

-Predicción de una reversión adecuada de los bloqueadores no despolarizantes con anticolinesterásicos, se correlaciona con la presencia de por lo menos 2 respuestas al TOF.

-Diagnóstico de bloqueo residual.

-Correlación con índices clínicos de recuperación.

JUSTIFICACION

El rocuronio es un relajante muscular no despolarizante de inicio más corto de todos los disponibles en clínica en la actualidad. El máximo bloqueo después de su administración IV ocurre en promedio a los 60 - 90", separándolo solo 30" de la succinilcolina.. Se trata de un relajante muscular de amplio margen de seguridad que puede ser usado en la práctica diaria, a excepción de los pacientes con antecedente de hipersensibilidad y/o con patología hepática severa.

Son varios estudios que se han realizado para determinar la dosis efectiva de intubación en adultos y niños, pero no existen actualmente estudios en México ni en el Instituto Nacional de Pediatría sobre el uso del rocuronio en niños menores de 2 años.

Resulta de interés para el paciente así como para el investigador evaluar la dosis eficaz de este medicamento para lograr una intubación satisfactoria, además de que sería útil saber si es posible que el rocuronio remplazará a la succinilcolina en situaciones de urgencias y específicamente en estómago lleno, ya que aunque con la succinilcolina se puede obtener una relajación 30" antes, con el rocuronio se obtiene relajación muscular 30" después y mayor estabilidad hemodinámica. Igualmente resulta interesante evaluar la necesidad de la utilización de antagonistas, así como sus complicaciones adyuvantes.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Determinar la utilidad del Rocuronio para la intubación endotraqueal en niños < 24 meses, sometidos a cirugía electiva < 2 horas de duración.

Objetivos Específicos

Objetivos Primarios

1. Determinar la dosis adecuada de Rocuronio para intubación traqueal en niños menores de 2 años, en cirugías electivas menores de dos horas.

Objetivos Secundarios

1. Comparar la dosis ideal obtenida, con la reportada en la literatura para niños mayores de dos años.
2. Evaluar el tiempo ideal para la intubación orotraqueal con diferentes dosis.
3. Evaluar la necesidad del uso de antagonistas para revertir los efectos del medicamento

HIPOTESIS

1. El rocuronio administrado a dosis de 0.6 mg/kg, es efectiva para lograr una adecuada intubación endotraqueal en niños < 24 meses, programados a cirugía electiva < 2 horas de duración.
2. La dosis necesaria de rocuronio para niños < 24 meses es diferente de la reportada como ideal para niños > 2 años.
3. Existe una correlación inversamente proporcional entre la dosis de rocuronio administrado y el tiempo requerido para lograr una intubación endotraqueal adecuada.
4. No existe necesidad de utilizar antagonistas para el rocuronio a las dosis propuestas de uso.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Determinar la utilidad del Rocuronio para la intubación endotraqueal en niños < 24 meses, sometidos a cirugía electiva < 2 horas de duración.

Objetivos Específicos

Objetivos Primarios

1. Determinar la dosis adecuada de Rocuronio para intubación traqueal en niños menores de 2 años, en cirugías electivas menores de dos horas.

Objetivos Secundarios

1. Comparar la dosis ideal obtenida, con la reportada en la literatura para niños mayores de dos años.
2. Evaluar el tiempo ideal para la intubación orotraqueal con diferentes dosis.
3. Evaluar la necesidad del uso de antagonistas para revertir los efectos del medicamento

HIPOTESIS

1. El rocuronio administrado a dosis de 0.6 mg/kg, es efectiva para lograr una adecuada intubación endotraqueal en niños < 24 meses, programados a cirugía electiva < 2 horas de duración.
2. La dosis necesaria de rocuronio para niños < 24 meses es diferente de la reportada como ideal para niños > 2 años.
3. Existe una correlación inversamente proporcional entre la dosis de rocuronio administrado y el tiempo requerido para lograr una intubación endotraqueal adecuada.
4. No existe necesidad de utilizar antagonistas para el rocuronio a las dosis propuestas de uso.

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se realizó un estudio experimental, comparativo, prospectivo y longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

Población Objetivo

Pacientes programados para la realización de cirugía electiva en el Instituto Nacional de Pediatría, entre el mes de Noviembre y Diciembre de 1999 y que cumplan los criterios de inclusión referidos a continuación.

Criterios de inclusión:

1. Edad menores de dos años de edad
2. Cualquier genero
3. ASA I-II.
4. Cirugía electiva bajo anestesia general de 2 o menos horas de duración (Ver definiciones operacionales)
5. Aceptación verbal y por escrito de los padres o tutores del niño para la participación del mismo en el estudio

Criterios de exclusión:

1. Antecedentes hepáticos o renales
2. Enfermedad neuromuscular
3. Atrofia o parálisis muscular
4. Datos clínicos sospechosos de intubación difícil

Descripción del Método

Se incluyeron 30 pacientes pediátricos de 1-24 meses de edad con previa autorización de los padres, ASA I-II, para cirugía electiva, en procedimientos que requirieron anestesia general y con duración menor a 2 horas.

Los niños fueron premedicados en quirófano con midazolam 0.1 mg/kg IV, previa canalización con solución Hartmann. Después de la premedicación se registró un

CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

Se realizó un estudio experimental, comparativo, prospectivo y longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

Población Objetivo

Pacientes programados para la realización de cirugía electiva en el Instituto Nacional de Pediatría, entre el mes de Noviembre y Diciembre de 1999 y que cumplan los criterios de inclusión referidos a continuación.

Criterios de inclusión:

1. Edad menores de dos años de edad
2. Cualquier genero
3. ASA I-II.
4. Cirugía electiva bajo anestesia general de 2 o menos horas de duración (Ver definiciones operacionales)
5. Aceptación verbal y por escrito de los padres o tutores del niño para la participación del mismo en el estudio

Criterios de exclusión:

1. Antecedentes hepáticos o renales
2. Enfermedad neuromuscular
3. Atrofia o parálisis muscular
4. Datos clínicos sospechosos de intubación difícil

Descripción del Método

Se incluyeron 30 pacientes pediátricos de 1-24 meses de edad con previa autorización de los padres, ASA I-II, para cirugía electiva, en procedimientos que requirieron anestesia general y con duración menor a 2 horas.

Los niños fueron premedicados en quirófano con midazolam 0.1 mg/kg IV, previa canalización con solución Hartmann. Después de la premedicación se registró un

estímulo basal de neuroestimulación, la inducción se realizó con atropina 0.01 mg/kg, propofol 2-3 mg/kg y fentanil 1-3 mcg/kg. Se formaron tres grupos de 10 niños con dosis de rocuronio de 0.3mg/kg, 0.6 mg/kg y 0.9 mg/kg respectivamente. Se intubaron 60 seg después de la administración del relajante y fueron valoradas las condiciones de intubación como excelente, buena, regular y mala, para lo cual fue usada la respuesta electromiográfica y estimulación del Tren de cuatro. El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano de 1.5 a 2 vol. % y oxígeno a 3.5 litros /min. El registro se llevó a cabo en una hoja adecuada (Anexo I). Se efectuó vigilancia intraoperatoria estándar con Cardioscopio, oxímetro de pulso, capnógrafo, termómetro, Bahumanómetro. Neuroestimulador TOF GUARD. Se utilizaron medicamentos como Atropina, Midazolam, Propofol, Fentanil, Rocuronio.

Variables de impacto primario y secundario

Edad del paciente, género, dosis recibida de rocuronio (mg/kg/dosis), tipo de respuesta obtenida en el estudio de tren de cuatro estímulos, necesidad de antagonización, efectos secundarios observados.

Tamaño mínimo requerido de la muestra

Considerando el estudio de Agonston y Branderbon (27) y de acuerdo a la experiencia previa se esperaba obtener un porcentaje de éxito de intubación satisfactoria en promedio del 60% con dosis de 0.3 mg/K/dosis y hasta del 90% con dosis de 0.6 mg/K/dosis. Con dichos valores se tiene $p_1=0.6$, $p_2=0.9$, P Ponderada 0.75, Q Ponderada 0.25. Por lo tanto considerando un α 0.05 y un poder del estudio de 0.8 y de acuerdo a la fórmula $n=[(2*P*Q) * (z\alpha + z\beta)^2] / \delta^2$, se tiene que se requiere un total de 32 pacientes por grupo de tratamiento. Por factibilidad económica sólo fue posible incluir un total de 10 pacientes en cada grupo de tratamiento, por lo cual se efectuó al término del estudio cálculo del poder de nuestras conclusiones en forma post-hoc.

estímulo basal de neuroestimulación, la inducción se realizó con atropina 0.01 mg/k, propofol 2-3 mg/k y fentanil 1-3 mcg/k. Se formaron tres grupos de 10 niños con dosis de rocuronio de 0.3mg/kg, 0.6 mg/kg y 0.9 mg/kg respectivamente. Se intubaron 60 seg después de la administración del relajante y fueron valoradas las condiciones de intubación como excelente, buena, regular y mala, para lo cual fue usada la respuesta electromiográfica y estimulación del Tren de cuatro. El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano de 1.5 a 2 vol. % y oxígeno a 3.5 litros /min. El registro se llevó acabo en una hoja adecuada (Anexo I). Se efectuó vigilancia intraoperatoria estándar con Cardioscopio, oxímetro de pulso, capnógrafo, termómetro, Bahumanómetro. Neuroestimulador TOF GUARD. Se utilizaron medicamentos como Atropina, Midazolam, Propofol, Fentanil, Rocuronio.

Variables de impacto primario y secundario

Edad del pacientes, género, dosis recibida de rocuronio (mg/kg/dosis), tipo de respuesta obtenida en el estudio de tren de cuatro estímulos, necesidad de antagonización, efectos secundarios observados.

Tamaño mínimo requerido de la muestra

Considerando el estudio de Agonston y Branderbon (27) y de acuerdo a la experiencia previa se esperaba obtener un porcentaje de éxito de intubación satisfactoria en promedio del 60% con dosis de 0.3 mg/K/dosis y hasta del 90% con dosis de 0.6 mg/K/dosis. Con dichos valores se tiene $p_1=0.6$, $p_2=0.9$, P Ponderada 0.75, Q Ponderada 0.25. Por lo tanto considerando un α 0.05 y un poder del estudio de 0.8 y de acuerdo a la fórmula $n=\frac{(2*P*Q) * (z\alpha + z\beta)^2}{\delta^2}$, se tiene que se requiere un total de 32 pacientes por grupo de tratamiento. Por factibilidad económica sólo fue posible incluir un total de 10 pacientes en cada grupo de tratamiento, por lo cual se efectuó al término del estudio cálculo del poder de nuestras conclusiones en forma post-hoc.

estímulo basal de neuroestimulación, la inducción se realizó con atropina 0.01 mg/kg, propofol 2-3 mg/kg y fentanil 1-3 mcg/kg. Se formaron tres grupos de 10 niños con dosis de rocuronio de 0.3mg/kg, 0.6 mg/kg y 0.9 mg/kg respectivamente. Se intubaron 60 seg después de la administración del relajante y fueron valoradas las condiciones de intubación como excelente, buena, regular y mala, para lo cual fue usada la respuesta electromiográfica y estimulación del Tren de cuatro. El mantenimiento anestésico se realizó con isoflurano de 1.5 a 2 vol. % y oxígeno a 3.5 litros /min. El registro se llevó acabo en una hoja adecuada (Anexo I). Se efectuó vigilancia intraoperatoria estándar con Cardioscopio, oxímetro de pulso, capnógrafo, termómetro, Bahumanómetro. Neuroestimulador TOF GUARD. Se utilizaron medicamentos como Atropina, Midazolam, Propofol, Fentanil, Rocuronio.

Variables de impacto primario y secundario

Edad del pacientes, género, dosis recibida de rocuronio (mg/kg/dosis), tipo de respuesta obtenida en el estudio de tren de cuatro estímulos, necesidad de antagonización, efectos secundarios observados.

Tamaño mínimo requerido de la muestra

Considerando el estudio de Agonston y Branderbon (27) y de acuerdo a la experiencia previa se esperaba obtener un porcentaje de éxito de intubación satisfactoria en promedio del 60% con dosis de 0.3 mg/K/dosis y hasta del 90% con dosis de 0.6 mg/K/dosis. Con dichos valores se tiene $p_1=0.6$, $p_2=0.9$, P Ponderada 0.75, Q Ponderada 0.25. Por lo tanto considerando un α 0.05 y un poder del estudio de 0.8 y de acuerdo a la fórmula $n=\frac{(2*P*Q) * (z\alpha + z\beta)^2}{\delta^2}$, se tiene que se requiere un total de 32 pacientes por grupo de tratamiento. Por factibilidad económica sólo fue posible incluir un total de 10 pacientes en cada grupo de tratamiento, por lo cual se efectuó al término del estudio cálculo del poder de nuestras conclusiones en forma post-hoc.

Definiciones operacionales

Clasificación de Fahey.

Previo laringoscopia directa se evaluó la calidad de relajación de las cuerdas vocales de acuerdo a la escala de Fahey:

- 0.- Cuerdas vocales abducidas, buena visualización y sin movimiento del paciente.
- 1.- Cuerdas Vocales abducidas, buena visualización pero con movimientos diafragmáticos a la intubación.
- 2.- Cuerdas vocales abducidas ligeramente, con una visualización pobre, tos a la intubación traqueal.
- 3.- Cuerda vocales abducidas ligeramente, con visualización difícil, con movimientos gruesos en extremidades y tos a la intubación traqueal corroborada por un segundo observador.

Intubación excelente (0), buena (1), regular (2) y mala (3).

Intubación excelente (0) – aquella en la cual la respuesta electromiográfica sea mayor del 90%.

Intubación buena (1) - aquella en la cual la respuesta electromiográfica sea del 80-90%.

Intubación regular (2) - la respuesta electromiográfica sea de 70-80%.

Intubación mala (3) – la respuesta electromiográfica menor de 70%.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS (Ver Anexo 1)

CONSIDERACIONES ETICAS

Estudios clínicos en E.U.A. y Europa reportaron efectos adversos a nivel cardiovascular en menor de 1% de los pacientes (arritmias, taquicardia o electrocardiogramas anormales). En otros estudios, la presión arterial y la frecuencia cardiaca no fueron afectados significativamente con dosis de rocuronio

Definiciones operacionales

Clasificación de Fahey.

Previo laringoscopia directa se evaluó la calidad de relajación de las cuerdas vocales de acuerdo a la escala de Fahey:

- 0.- Cuerdas vocales abducidas, buena visualización y sin movimiento del paciente.
- 1.- Cuerdas Vocales abducidas, buena visualización pero con movimientos diafragmáticos a la intubación.
- 2.- Cuerdas vocales abducidas ligeramente, con una visualización pobre, tos a la intubación traqueal.
- 3.- Cuerda vocales abducidas ligeramente, con visualización difícil, con movimientos gruesos en extremidades y tos a la intubación traqueal corroborada por un segundo observador.

Intubación excelente (0), buena (1), regular (2) y mala (3).

Intubación excelente (0) – aquella en la cual la respuesta electromiográfica sea mayor del 90%.

Intubación buena (1) - aquella en la cual la respuesta electromiográfica sea del 80-90%.

Intubación regular (2) - la respuesta electromiográfica sea de 70-80%.

Intubación mala (3) – la respuesta electromiográfica menor de 70%.

FORMATO DE RECOLECCION DE DATOS (Ver Anexo 1)

CONSIDERACIONES ETICAS

Estudios clínicos en E.U.A. y Europa reportaron efectos adversos a nivel cardiovascular en menor de 1% de los pacientes (arritmias, taquicardia o electrocardiogramas anormales). En otros estudios, la presión arterial y la frecuencia cardiaca no fueron afectados significativamente con dosis de rocuronio

de 500 a 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (14,17,18,19,28). Sin embargo, se han reportado un incremento de la frecuencia cardiaca en un 36% después de la administración de rocuronio a la dosis de 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bajo anestesia general con halotano (29). En otro estudio se describió un efecto en la frecuencia cardiaca dependiente de la dosis con una dosis de 2.5 veces el DE 95 (18). Estudios clínicos en E.U.A. y Europa (n=2531) reportaron náusea y vómito en menos de 1% de pacientes que recibieron bromuro de rocuronio. A nivel respiratorio se han reportado crisis asmáticas en menos del 1%.

ANALISIS ESTADISTICO

Se recolectó la información en formatos diseñados para los fines del estudio a través del paquete Excel para Windows. La información se analizó en una computadora personal Pentium II, disco duro de 4 gigabytes, 32 Mb en RAM, a través del paquete estadístico SPSS versión 8.0 para Windows. Se efectuó descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con cálculo de promedio \pm desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana y mediante Mediana y/o porcentajes para variables categóricas o numéricas con distribución sesgada. Se comparó el % de pacientes que obtuvieron una intubación satisfactoria en cada grupo y el % de pacientes que requirieron antagonización entre los grupos mediante chi cuadrada. Se compararon los valores obtenidos en la prueba del tren de cuatro estímulos en cada grupo mediante Análisis de Kruskal Wallis.

de 500 a 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (14,17,18,19,28). Sin embargo, se han reportado un incremento de la frecuencia cardíaca en un 36% después de la administración de rocuronio a la dosis de 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ bajo anestesia general con halotano (29). En otro estudio se describió un efecto en la frecuencia cardíaca dependiente de la dosis con una dosis de 2.5 veces el DE 95 (18). Estudios clínicos en E.U.A. y Europa (n=2531) reportaron náusea y vómito en menos de 1% de pacientes que recibieron bromuro de rocuronio. A nivel respiratorio se han reportado crisis asmáticas en menos del 1%.

ANALISIS ESTADISTICO

Se recolectó la información en formatos diseñados para los fines del estudio a través del paquete Excel para Windows. La información se analizó en una computadora personal Pentium II, disco duro de 4 gigabytes, 32 Mb en RAM, a través del paquete estadístico SPSS versión 8.0 para Windows. Se efectuó descripción de las variables mediante medidas de tendencia central y dispersión con calculo de promedio \pm desviación estándar para variables numéricas con distribución Gaussiana y mediante Mediana y/o porcentajes para variables categóricas o numéricas con distribución sesgada. Se comparó el % de pacientes que obtuvieron una intubación satisfactoria en cada grupo y el % de pacientes que requirieron antagonización entre los grupos mediante chi cuadrada. Se compararon los valores obtenidos en la prueba del tren de cuatro estímulos en cada grupo mediante Análisis de Kruskal Wallis.

RESULTADOS

Se analizaron en el presente estudio un total de 30 pacientes (Divididos en tres grupos 10 pacientes por grupo), sin obtenerse diferencia significativa entre los grupos de acuerdo a la edad (grupo I: 8.3 ± 5.6 ; grupo II: 7.8 ± 5.4 ; grupo III: 13.4 ± 6.2 , $p < 0.06$), peso (grupo I: 6.8 ± 2.6 ; grupo II: 7.9 ± 2.2 ; grupo III: 8.3 ± 2.3 $p < 0.26$) y género (ver Tabla 1:)

Tabla 1 Distribución por genero entre los grupos

Género	Grupo I (%)	Grupo II (%)	Grupo III (%)
Masculino	40	60	50
Femenino	60	40	50

Grupo I=dndndfnkdjfd, Grupo II=fdnmdnm,dnfd, Grupo III=mndndnf
 $\chi^2 0.8$. 2 g.l., $p < 0.67$.

En relación con las condiciones de intubación encontramos que la mayor respuesta se obtuvo en los grupos II y III (ver tabla 2). Sin embargo es conveniente señalar que dos de los pacientes del grupo III requirieron ser revertidos.

Tabla 2 Condiciones de Intubación.

Grupo	Excelente (%)	Buena (%)	Regular (%)
I	10	10	80
II	80	20	
III	100		

- 20% requirieron ser revertidos.

En relación con la recuperación de la relajación no encontramos prácticamente diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, llamando la atención únicamente que en el grupo I era más rápida la recuperación de la relajación.

Tabla 3 Análisis Comparativo de la recuperación de la Relajación.

Evaluación min.	Dosis 1 $\bar{x} \pm 0.5$	Dosis 2 $\bar{x} \pm 0.5$	Dosis 3 $\bar{x} \pm 0.5$	P
Inicial	100.2 \pm 3.8	100.1 \pm 2.8	100.7 \pm 3.02	0.90
1	59.4 \pm 12.0	39.0 \pm 28.0	25.7 \pm 25.5	0.01
5	56.7 \pm 11.3	21.5 \pm 25.4	22.4 \pm 33.4	0.005
10	69.0 \pm 12.2	41.2 \pm 17.8	24.0 \pm 29.9	0.0003
15	78.2 \pm 12.5	51.7 \pm 16.3	42.7 \pm 23.5	0.0004
30	92.1 \pm 5.8	80.5 \pm 14.0	58.7 \pm 14.0	0.0000
45	100.8 \pm 4.2	93.0 \pm 8.1	82.4 \pm 5.9	0.0000

En cuanto a las constantes hemodinámicas se observó que no hubo diferencia estadísticamente significativa, encontrando una buena estabilidad hemodinámica con la administración de rocuronio en sus diferentes dosis.

DISCUSION

En el presente estudio se evaluó la respuesta al rocuronio administrado a niños menores de 24 meses de edad, a tres dosis diferentes (300, 600 y 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso).

La primera consideración del trabajo es con respecto a las condiciones de intubación. Si bien la muestra fue distribuida aleatoriamente, los tres grupos no tienen diferencias significativas en edad por lo que esta condición no tiene relevancia para la administración de rocuronio, sin embargo, el tiempo de rejalación $> 90\%$, expresado en los primeros minutos, fue similar en los tres grupos de pacientes.

Una posible explicación es que la respuesta del rocuronio es independiente de la edad de acuerdo a este estudio realizado. Al menos entre la población infantil de 2 a 24 meses y con riesgo quirúrgico ASA I. Así mismo que los Grupos fueron similares en peso debido a que las dosis se ajustaron al peso de los pacientes, las tres poblaciones fueron homogéneas en este importante parámetro. Por lo tanto, si la respuesta no se modificó por la edad, en cuanto al peso estos tres grupos fueron similares y no podemos descartar que esta variable influya. La segunda consideración del trabajo es con respecto al tiempo en que alcanzaron una recuperación $\geq 80\%$. El tiempo de recuperación fue significativamente menor en los pacientes que recibieron la dosis de 300 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso (grupo I) mientras que los pacientes que recibieron la dosis de 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$ fue necesario usar un revertidor en dos pacientes, por lo que debido al comportamiento que se vio en este trabajo de investigación la dosis adecuada es la de 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$.

Por otro lado en cuanto a los parámetros hemodinámicos, obtenidos en los tres grupos, no se observaron alteraciones de los mismos, lo que da como resultado que el rocuronio proporciona una buena estabilidad hemodinámica por lo que se puede recomendar en pacientes menores a los 24 meses.

CONCLUSIONES

- 1) El tiempo de relajación fue similar con las tres dosis: 300, 600 y 900 $\mu\text{g}/\text{kg}$.
- 2) La edad no influyó en las condiciones de intubación.
- 3) El tiempo en el que se alcanzó una relajación mayor del 80% con el rocuronio fue lo suficientemente corto, un minuto como para recomendarlo en procedimientos en donde se requiere de una intubación rápida.
- 4) El tiempo de recuperación fue más rápido en el grupo que recibió la menor dosis, mientras que en el grupo III la recuperación fue mas larga. Esta respuesta parece haber estado determinada por la dosis.
- 5) En el grupo III se requirió del uso de reversión de la relajación con prostigmina.
- 6) Se recomienda el rocuronio a la dosis de 600 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso por su corto tiempo de acción y rápida recuperación.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Feldman S, Skivington MA. Relajantes musculares. Salvat Editores. 1985. Pag1-9.
2. Aldrete A. Texto de Anestesiología teórico-práctico. Tomo I. Editorial Salvat. Primera Edición,. 1986. Reimpresión 1991. Pag. 515-526.
3. Goodman and Gilman´s. The Pharmacological Basis of Therapeutics. Volume I. Eighth Edition. McGraw-Hill. International Edition. Pag. 167-169.
4. Melman E., Charles JD, Trujillo NF. Uso de atracurio en anestesia pediátrica, evaluación de diferentes dosis. Tesis. Hospital Infantil de México. UNAM. 1988.
5. Clark. Brater. Goths Medical Pharmacology. 12da. Edition. International Edition. Pag 132-141.
6. Brown T, Fisk g. Anestesia Pediátrica. Editorial Espaxs. Primera Edición. 1981. Pag. 16-20.
7. Miller R. Anestesia. Volumen I. Segunda Edición. Ediciones Doyma. 1993. Pag. 595-610.
8. Benumof J. Partridge B. Clínicas de Anestesiología de Norteamérica. Adelantos en el uso de miorelajantes. Volumen II. Editorial Interamericana - McGraw Hill. 1993. Pag. 217-220.
9. Barash GP, Cullen BF, Stoelting RK. Manual de anestesia clínica. Primera edición. Editorial Interamericana-McGraw Hill. 1993. Pag. 194-218.
10. Bertram G, Katzung. Basic & Clinical Pharmacology. Sixth Edition Lange Medical Book. Pag. 404-418.
11. Stolting. R.k. Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice. 2da. Edition. Lippincott company. 1991. Pag. 172-225.
12. Cabarrocas E, Roig J, Martínez A. Anestesia en México. Nuevos Relajantes Musculares Volumen 6. Número 4. Suplemento julio/agosto. 1994. Pag. S164-S165.

13. Gouddoussouzian-N; Martyn. JA. Potenciación de Mivacurio por Rocuronio en edad y tiempo dependiente: Un estudio en niños, adolescentes y adultos jóvenes. *J-Clin-Pharmacol*. 1997 Jul. 37(7):649-55.
14. McDonald-PF, Sainsbury-DA. Evaluation of the onset time and intubation conditions of rocuronium bromide in children. *Anaesth-Intensive-Care*. 1997 Jun. 25(3): 260-1.
15. Wierda-JM; Meretoja-OA; Talvainen-T; Proost-JH. Pharmacokinetics-dynamic modelling of rocuronium in infants and children. *Br-J-Anaesth*. 1997. Junio, 78(6), 690-5.
16. Hopkinson-JM; Meaking-G; McCluskey A. Dose-response relationship and effective time to satisfactory intubation conditions after rocuronium in children. *Anaesthesia*. 1997 May. 52(5), 428-32.
17. Foldes FF. Nagashima H. Nguyen HD. et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of pipecuronium: a comparison with vecuronium. *Can J Anaesth* 1990; 37: 549-55.
18. Foldes FF. Nagashima H. Nguyen HD. et al. The neuromuscular effects of ORG 9426 in patients receiving balanced anesthesia. *Anesthesiology* 1991; 75: 191-196.
19. Mirakhur RK. Newer neuromuscular blocking drugs. An overview of their clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1992; 44:182-199.
20. Cooper RA. Mirakhur RK, Maddineni VR. Neuromuscular effects of rocuronium bromide (Org 9426) during fentanyl and halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 1993; 48: 103-105.
21. Cooper RA, Mirakhur RK, Clarke RSJ et al. Comparison of intubating conditions after administration of OGR 9426 (rocuronium) and suxamethonium. *BR J Anaesth* 1992a; 69: 269 – 273.
22. Pühringer FK, Khuleni-Brandy DS, Koller J et al. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (ORG 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anaesth Analg* 1992; 75: 37 – 40.

23. Khulen – Brandy KS, Pomaroli A, Puhlinger F et al. The use of rocuronium (ORG 9426) in patients with chronic renal failure. *anaesthesia* 1993a, 48: 873 – 875.
24. Khulen-Brady KS, Puhlinger F, Kollen J et al. Evaluation of the time course of action of maintenance doses of rocuronium (ORG 9426) under halothane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993, 37: 137 –139.
25. Mayer M, Doenicke A, Hofmann A et al. Onset and recovery anaesthesia *Br J Anaesth* 1992, 69: 511-512.
26. Szenohradsky J, Fischer DM, Segredo V et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992, 77: 899-904.
27. Agoston S, Vandembrom RHG, Wierda JMKH. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1992, 22:94-115.
28. Woelf SK, Brandom BW, Cook DR et al. Effects of bolus administration of ORG 9426 in children during nitrous oxide-halothane anaesthesia. *Anesthesiology* 1992, 76:939-942.
29. McCoy EP, Maddineni VR, Elliott P et al. Haemodynamic effects of rocuronium during fentanyl anaesthesia: comparison with vecuronium. *Can J Anaesth* 1993: 40: 703-708.