



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

“EQUIVALENCIA CLINICA DEL BESILATO DE CISATRACURIO
GENÉRICO RESPECTO AL BESILATO DE CISATRACURIO ORIGINAL
EN LA RELAJACION NEUROMUSCULAR, LATENCIA Y DURACION
CLINICA EFICAZ MEDIDO CON TREN DE CUATRO”

TÉSIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DR. MARTIN RIVAS RIVAS

ASESORES:

DR. JOSUE MANUEL RAMIREZ ALDAMA
DRA. LETICIA MORALES SOTO

México, D.F. Enero, 2014.





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de División de Educación en Salud
Del Hospital de Especialidades —~~D~~ Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional —~~La~~ Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. BENJAMIN GUZMAN CHÁVEZ

Profesor Titular del Curso Universitario de Anestesia (UNAM)
Del Hospital de Especialidades —~~D~~ Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional —~~La~~ Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. MARTIN RIVAS RIVAS

Residente de Tercer Año en la Especialidad de Anestesiología
Del Hospital de Especialidades —~~D~~ Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional —~~La~~ Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de Registro: R-2014-3501-7

ÍNDICE

	Contenido	Página
1.	Índice	3
2.	Resumen	4
3.	Antecedentes científicos	6
4.	Material y Métodos	15
5.	Resultados	18
6.	Discusión	21
7.	Conclusión	23
8.	Bibliografía	24
9.	Anexos	28

RESÚMEN

Antecedentes: El cisatracurio relajante no despolarizante, de acción intermedia, comercializó bajo la marca original, actualmente recibe la denominación “patente vencida”, permitiendo la competencia de medicamentos genéricos, cuya eficacia clínica no ha sido demostrada. Objetivo: Determinar la equivalencia clínica mediante la eficacia de la relajación neuromuscular del cisatracurio genérico respecto al cisatracurio original, con dosis de 0.1mg/kg. Material y métodos: Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y cegado, aleatorizados a 2 grupos de 33 sujetos cada uno, recibiendo cisatracurio en su versión original (grupo I), genérica (grupo II) a dosis de 0.1mg/kg durante de la inducción anestésica. La evaluación de la eficacia clínica del bloqueo neuromuscular se determinó mediante un método acelerográfico reportado con el sistema TOF-Watch SX. Para el análisis de variables, se realizó estadística descriptiva e inferencial. Con análisis bivariado con T de Student, U de Mann-Withneyy con Chi cuadrada para las cualitativas. El valor de $p \leq 0.05$ considerado estadísticamente significativo. La información procesada con el software SPPSS, versión 19.0. Resultados: Los parámetros farmacocinéticos fueron diferentes tanto en latencia como en la duración clínica eficaz, de igual manera en el seguimiento desde la primera inhibición hasta la recuperación del 50% de la relajación en ambos grupos de pacientes durante el estudio ($p < 0.05$), la presencia de eventos adversos (reacciones alérgicas) fue significativamente mayor en el grupo II.

Conclusión: La eficacia de la relajación neuromuscular del cisatracurio genérico es diferente a la del cisatracurio original.

Palabras clave: cisatracurio, original, genérico, relajación neuromuscular.

ABSTRACT

Background: The non-depolarizing relaxant cisatracurium , intermediate-acting , marketed under the original brand , currently receives the designation " patent expired " allowing competition from generic drugs , whose clinical efficacy has not been demonstrated. Objective: To determine the clinical effectiveness of equivalence by the generic cisatracurium neuromuscular relaxation from the original cisatracurium at doses of 0.1mg/kg . Methods: An experimental , prospective, longitudinal , comparative, blinded in 66 patients of the institution study, randomized to 2 groups of 33 subjects each receiving cisatracurium in its original version (group I) , generic (group II) was conducted at doses of 0.1mg/kg for induction of anesthesia . Evaluation of the clinical efficacy of neuromuscular blockade was determined by a method reported acceleromyography with TOF -Watch SX system. For the analysis of variables, descriptive and inferential statistics were performed. With bivariate analysis with Student's t , Mann- Whitney and Chi square for qualitative variables. The value of $p \leq 0.05$ considered statistically significant. The information processed with SPPSS software , version 19.0. Results : Pharmacokinetic parameters were different in both latency and effective clinical duration , similarly in the first track from inhibition to 50% recovery of the relaxation in both patient groups during the study ($p < 0.05$) , the presence of adverse events (allergic reactions) was significantly higher in group II.

Conclusion: The efficacy of generic cisatracurium neuromuscular relaxation is different from the original cisatracurium.

Keywords: cisatracurium , neuromuscular , original, generic relaxation.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS

La introducción de fármacos bloqueantes neuromusculares ha revolucionado la práctica de la anestesia. Antes del advenimiento de bloqueadores neuromusculares, la anestesia fue inducida y mantenida por agentes por vía intravenosa o por inhalación. La anestesia se redefinió como una tríada de narcosis, analgesia y bloqueo neuromuscular. (1)

Lawer describió por primera vez en 1912 el uso del curare como parte de la anestesia, pero su reporte en alemán paso desapercibido, hasta la publicación de Griffith en Canadá en 1942. (2)

Claude Bernard publicó los detalles de sus experimentos en ranas en 1846, demostrando que cuando el curare se inyecta en una extremidad, se impide que haya contracción muscular en respuesta a la estimulación nerviosa (3).

En la década de 1860 los científicos de Edimburgo, Richard Thomas Fraser y Alexander Crum Brown, trabajando en la relación entre la estructura química y la actividad biológica, descubrieron que cuando los alcaloides como la atropina, brucina, la codeína, la morfina y la nicotina tienen sus átomos de nitrógeno cambiado desde el estadio terciario a una forma cuaternaria adquirirían actividad curariforme (4). Este fue el precursor de gran parte del trabajo de fármacos bloqueantes neuromusculares que tuvo lugar tras la Segunda Guerra Mundial. (4) En Gran Bretaña, Sir Henry Dale y colegas que trabajaban en el Instituto Nacional de Medicina realizaron una investigación que estableció el papel de la acetilcolina y las bases bioquímicas de la transmisión neuromuscular. (5)

Así, la introducción de nuevos bloqueadores neuromusculares de latencia corta y diferentes vidas medias de eliminación como el "Mivacurio" y el "Rocuronio" (6) han permitido el uso racional de los fármacos anestésicos acorde a las necesidades del paciente.

El cisatracurio es una bencilisoquinolina no despolarizante, relajante del músculo esquelético, de duración intermedia de administración intravenosa. Se utiliza en anestesia general como adyuvante para la intubación y la relajación muscular, en todo tipo de procedimientos quirúrgicos, incluyendo cirugía cardíaca. (7)

La molécula de cisatracurio se une a los receptores de la acetilcolina en la placa neuromuscular y antagoniza la acción de ésta, lo que produce un bloqueo competitivo de la transmisión neuromuscular. Esta acción es revertida por agentes anticolinesterasa, como son neostigmina y edrofonio. (9)

La dosis requerida de cisatracurio para producir un 95% de depresión de la respuesta del músculo aductor del pulgar (pollicis) a la estimulación del nervio ulnar (ED95), es de 0.05 mg/kg en la anestesia con opioides. Los estudios clínicos realizados indican que la administración de cisatracurio no se asocia con liberación de histamina dependiente de la dosis, a una dosis 8 veces superiores a la ED95. Luego de una dosis de 0.1 y 0.2 mg/kg, cisatracurio tiene un volumen de distribución en el adulto sano de 121 a 161 ml/kg, vida media de eliminación en un rango de 22 a 29 minutos y tasa de depuración de 4.7 a 5.7 ml/min/kg. Cisatracurio es degradado a través del proceso de Hofmann, que da lugar a laudanosina y a un metabolito acrilato monocuaternario; este último, es hidrolizado por esterasas plasmáticas inespecíficas a un alcohol monocuaternario. Estos metabolitos no poseen actividad relajante neuromuscular. Aunque la biotransformación de cisatracurio es independiente de la función hepática o renal, la eliminación ocurre a través de éstas. (8)

Numerosos fármacos modifican la magnitud y/o duración del efecto de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. Entre los medicamentos que lo aumentan figuran:

Anestésicos: Agentes volátiles (enflurano, isoflurano y halotano), ketamina, antibióticos (aminoglucósidos, polimixina, espectinomicina, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina), antiarrítmicos como el propranolol, los antagonistas del calcio, lidocaína, procainamida y quinidina, diuréticos como la furosemida y tiazidas, manitol y acetazolamida, las sales de magnesio, de litio y los bloqueadores ganglionares trimetofan y hexametonio.

Entre los medicamentos que lo reducen figuran: La fenitoína y carbamazepina.

Muy raramente estos medicamentos pueden agravar o desenmascarar una miastenia gravis latente o realmente inducir un síndrome miasténico, de lo que podría resultar una mayor sensibilidad a los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

La dosis recomendada es de 0.15 mg/kg, administrados rápidamente durante un periodo de 5 a 10 segundos. Esta dosis produce de buenas a excelentes condiciones para la intubación traqueal 120 segundos después de la inyección.

Dosis más altas producen un acortamiento del tiempo de inicio del bloqueo neuromuscular.

El mantenimiento del bloqueo neuromuscular puede ser prolongado con dosis de mantenimiento de cisatracurio. Una dosis de 0.03 mg/kg proporciona aproximadamente 20 minutos más de bloqueo neuromuscular efectivo durante la anestesia con narcóticos o propofol. Dosis subsecuentes de mantenimiento no resultarán en alargamiento progresivo del efecto. Una vez que se inicia la recuperación espontánea, la velocidad de recuperación es independiente de la dosis administrada. Las medianas de los tiempos son: 13 minutos para recuperación del 25 a 75% y 30 minutos para recuperación del 5 a 95%.

Los tiempos promedio de recuperación, del 25 al 75% y hasta la total recuperación (relación $T_4: T_1 \approx 0.7$) son de 2 y 5 minutos respectivamente, después de la administración del agente empleado para revertir a un promedio de 13% de recuperación de T_1 . Bolo I.V.

Si se requiere duración más corta, los datos farmacodinámicos sugieren que la dosis de 0.1 mg/kg peso produce condiciones similares para intubar a los 120-150 segundos.

Cisatracurio en solución es estable en términos fisicoquímicos durante al menos 24 horas, almacenado entre 5 y 25°C a concentraciones que van de 0.1 y 2 mg/ml, en las siguientes soluciones intravenosas, conservadas en envases de cloruro de polivinilo o polipropileno: Metabolismo y Vía de Eliminación de cisatracurio se realiza por vía de Hoffman 77%, metabolitos laudanosino y monoacrilato cuaternario y eliminación renal 16% hepática 0%.

Los Bloqueadores Neuromusculares actualmente tienen 3 propósitos:

1. Proveer condiciones de intubación óptimas y a traumáticas.
2. Proveer bloqueo neuromuscular para facilitar el campo de operación quirúrgico.
3. Facilitar el control de la ventilación mecánica. (12)

¿Original o genérico?

Con la finalidad de reducir el gasto sanitario, en muchos países se ha decidido autorizar el uso de fármacos genéricos, por ello se ha regulado en los distintos países, entre ellos México desde 1998, mediante la NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998) (13). Establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas, y mediante las oportunas leyes y reglamentos tales como el reglamento de insumos para la salud: capítulo VII Artículos 72-80, artículo 376 bis, fracción I de la Ley, los medicamentos destinados al mercado de genéricos, la definición de una especialidad farmacéutica genérica y su uso dentro de los diversos ámbitos clínicos (14).

La introducción de fármacos genéricos en el mercado, en sustitución de marcas registradas, y la regulación de las autoridades sanitarias a nivel mundial han generado una constante polémica acerca del binomio costo/beneficio y los riesgos de tal sustitución. Al valorar

citado binomio se debe evidenciar de manera implícita y en forma elocuente que tanto el paciente como los servicios de salud pueden beneficiarse de tal sustitución en función de la ausencia de riesgos significativos para el paciente así como la garantía de que existe un beneficio económico directo al racionalizar el gasto público en medicamentos (15-29).

Sin embargo, desde el inicio de su aparición como alternativa farmacológica se han aportado actitudes contrarias, que persisten en la actualidad, especialmente en el campo de la anestesiología (12, 30-40).

Una de las formas para determinar la eficacia clínica de la relajación neuromuscular del besilato de cisatracurio genérico respecto al original es mediante el análisis sistemático del empleo de la monitorización neuromuscular.

Monitorización neuromuscular.

Chisti y Churchil-Davison describieron en 1958 el empleo de un estimulador nervioso para controlar el bloqueo neuromuscular de manera objetiva durante la anestesia. (41-44) La monitorización neuromuscular aumenta la seguridad en el paciente sometido a intervención quirúrgica. Durante la inducción anestésica, después de la primera dosis de relajante muscular y antes de la intubación, puede reducir el trauma de la intubación y las lesiones de las cuerdas vocales. Durante el tiempo quirúrgico, el objetivo es conseguir buenas condiciones en el campo operatorio con un fácil acceso de las cavidades corporales, y en ocasiones, impedir el más mínimo movimiento que pueda poner en peligro la intervención; dado que no todos los procedimientos quirúrgicos necesitan la misma profundidad de bloqueo, el uso de monitor de relajación nos permite adecuar la dosis de relajante a las circunstancias de la intervención. Terminada la cirugía, es obligatorio asegurar una rápida y total reversión del bloqueo.

La neuroestimulación y en este caso el tren de cuatro (TOF) tienen su fundamento en el paso de la corriente eléctrica a través de un nervio periférico. Si la corriente aplicada es suficiente para despolarizar un axón, se genera un potencial de acción que se transmite a la terminación nerviosa, donde se libera la acetilcolina. Cuando la acetilcolina activa del 5 al 20% de los receptores, la terminación alcanza un potencial umbral de 45 mV y genera un potencial de acción motor. Los receptores de sodio son activados a lo largo de la fibra muscular, originando la contracción mecánica, (45, 46) la cual estará determinada por factores relacionados entre sí, tales como: Intensidad de la corriente, tamaño de la fibra nerviosa, umbral, amplitud del pulso y frecuencia.

Para obtener respuestas fiables y repetibles, el estímulo debe de cumplir una serie de requisitos:

- Intensidad: La corriente más baja necesaria para generar actividad muscular en condiciones óptimas es de 15 mA.(47) El estímulo supramáximo corresponde a un 10 a 20% más que el estímulo máximo. En la práctica se necesita una intensidad mínima de 40 mA, aunque generalmente se emplean de 50 a 60 mA.(48-49)
- Forma: El estímulo debe de ser monofásico y rectangular.
- Duración: No debe de ser superior a la del periodo refractario de la unión neuromuscular, que oscila entre 0.5 y 1 ms.
- Dirección: Preferentemente del electrodo negativo al positivo.

Para la monitorización neuromuscular, se deben de tener en cuenta una serie de factores:

- La superficie de los electrodos debe de permitir un umbral para la estimulación por debajo de 15 mA para obtener una impedancia baja. [50]

- El impulso eléctrico debe de ir del electrodo negativo al electrodo positivo. Orientación negro distal al nervio y rojo proximal, lo que permitirá reducir el umbral para el flujo supramáximo.
- En cuanto a la distancia, mientras más separados estén los electrodos, mayor será el umbral.
- La temperatura central debe de estar por encima de los 35°C o una temperatura cutánea periférica >32° C.
- Normoventilación, con valores de EtCO₂ o PaO₂

Los parámetros a registrar con un motor de función neuromuscular son:

1. Tiempo de inicio.
 - a. Tiempo de la primera inhibición.
 - b. Tiempo de latencia.
 - c. Tiempo de transición.
2. Índice de bloqueo máximo.
3. Duración clínica eficaz (DUR 25).
4. Índice de recuperación 25-75 (IR 25-75).
5. Índice de recuperación 25-90 (IR 25-90).
6. Índice de recuperación 25-09 (IR 25-09). **(Figura 1).**

En este punto es fundamental tener unificados los conceptos sobre los parámetros neuromusculares que se van a valorar.

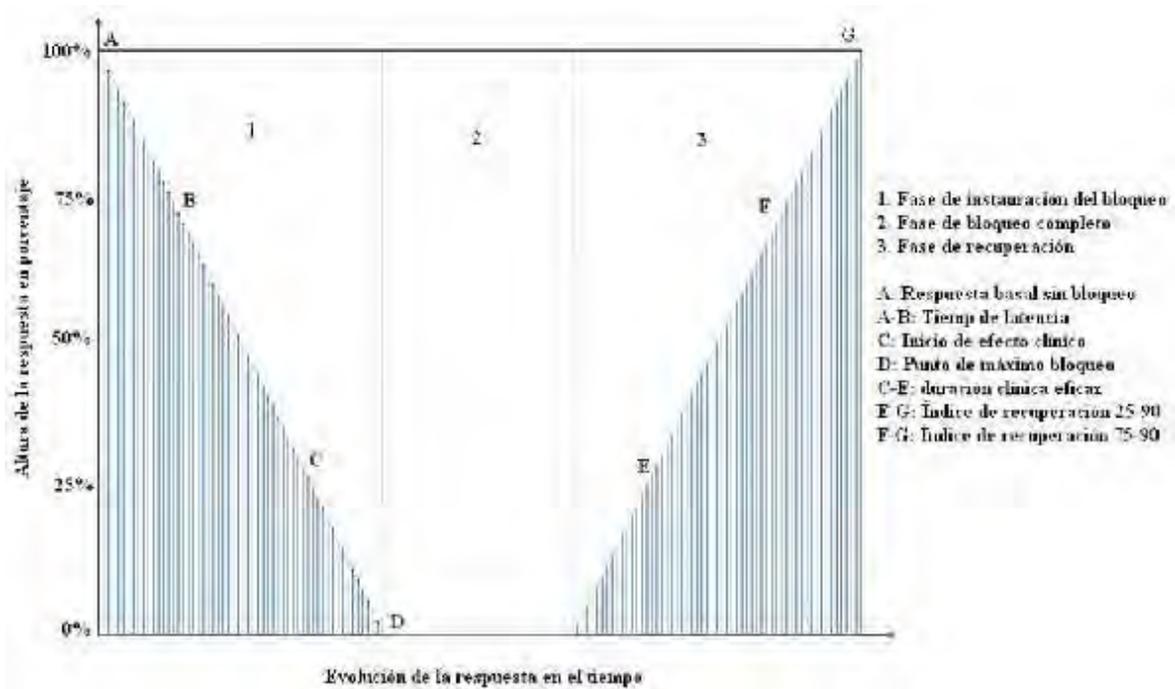


Figura 1. Parámetros neuromusculares.

- *Tiempo de inicio:*

Tiempo transcurrido desde el inicio de la aplicación del relajante neuromuscular hasta la obtención del bloqueo máximo, es decir la obtención del 95% de depresión del TFO respecto al control. Este tiempo presenta a su vez tres componentes:

- Tiempo de la primera inhibición:

Tiempo transcurrido en segundos desde que se administra el relajante neuromuscular hasta que se obtiene una disminución del 5% en la primera respuesta del tren de cuatro respecto al control.

- Tiempo de latencia:

Tiempo transcurrido desde que se administra el relajante neuromuscular hasta que se obtiene una disminución del 25% en la primera respuesta del tren de cuatro respecto al control.

- Tiempo de transición:

Se calcula teniendo en cuenta las diferentes fases del bloqueo neuromuscular. En la práctica clínica es difícil de calcular y se correlaciona con el tiempo óptimo de intubación.

- *Índice de bloqueo máximo:*

Tiempo transcurrido en segundos desde la administración del relajante neuromuscular hasta alcanzar el máximo porcentaje de inhibición de la primera respuesta del tren de cuatro estímulos respecto al control. El máximo porcentaje de inhibición se define como el 95% del bloqueo.

- *Duración clínica eficaz (DUR 25):*

Tiempo transcurrido en minutos desde la administración del relajante neuromuscular hasta que la primera respuesta del tren de cuatro se recupera en un 25% respecto al control.

- *Índice de recuperación 25-75 (IR 25-75):*

Tiempo transcurrido en minutos desde el 25% hasta el 75% respecto al control.

- *Índice de recuperación 25-90 (IR 25-90):*

Tiempo transcurrido en minutos desde el 25% hasta el 90% respecto al control.

- *Índice de recuperación 25-09 (IR 25-09):*

Tiempo transcurrido desde el 25% respuesta respecto al control hasta que el hasta que T4/T1 alcanza el 90%. (51).

MATERIAL Y METODOS

Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y cegado durante el periodo comprendido de diciembre 2013, enero - febrero de 2014, para determinar la equivalencia del besilato de cisatracurio genérico en comparación al besilato de cisatracuronio original en la relajación neuromuscular, latencia y duración clínica eficaz medido con tren de cuatro. La población de estudio comprende pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general mediante intubación endotraqueal, de cualquier género, con edades comprendidas entre 18 y 60 años, aquellos con un riesgo anestésico quirúrgico según la ASA I - III, Se excluyó a aquellos pacientes con alguna contraindicación para la administración de besilato de cisatracurio o cualesquier otro agente empleado durante el estudio, alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, con historia personal o familiar de enfermedad neuromuscular, con tratamiento con drogas (aminoglucosidos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos).

De acuerdo a la programación quirúrgica, el día previo a la cirugía el residente de anestesiología encargado del caso, identifico aquellos pacientes que serán sometidos a cirugía bajo anestesia general mediante intubación endotraqueal y los invito a participar en el estudio, una vez aceptado se recabo el consentimiento informado firmado.

A su llegada a quirófano se les monitoreo la presión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardíaca (FC), electrocardiografía continua (EKG) y saturación de oxígeno (SpO₂) con un equipo multiparámetro Dash 4000 (Órganon Teknika NV Belgium). Se le instalo una cánula nasal para la administración de oxígeno suplementario a un flujo de 3 Lt·min. Posteriormente el investigador principal los asigno aleatoriamente a cualquiera de los grupos, con el propósito de evitar o minimizar sesgos de información: El grupo I recibió besilato de cisatracurio original y el grupo II genérico, todos a dosis de 0.1mg/kg.

Todos los investigadores excepto el designado para dispensar el fármaco de estudio (Investigador principal) fueron ciegos con respecto al grupo que tendrá el besilato de cisatracurio. El operador (residente de anestesiología) quien hizo la medición de los tiempos con el sistema TOF Watch SX (Órganon Teknika NV Belgium), desconoce el grupo al cual el paciente fue asignado, se le entrego una jeringa la cual es marcada como relajante que siempre contenía un volumen de 10 cc y ya que este es incoloro, no posee un olor característico, ni se precipita al contacto con soluciones cristaloides, no es posible

diferenciar al momento de la inducción anestésica a que grupo correspondía. A continuación se le colocó al paciente un dispositivo TOF Watch SX (Órganon Teknika NV Belgium) para la evaluación de la transmisión neuromuscular mediante un método acelerográfico. En el trayecto del nervio cubital a nivel de la muñeca mediante electrodos de superficie y un transductor, limpiando exhaustivamente la piel con alcohol yodado antes de colocar el dispositivo para evitar los altos valores de resistencia eléctrica. Los electrodos: uno positivo (rojo) con una localización proximal y el otro negativo (negro) con una localización distal, separados de 2 a 3 Cm. El transductor se coloca en el pulpejo del primer dedo de la mano en forma longitudinal. La técnica anestésica fue la misma para todos los pacientes, recibieron ansiólisis con fentanil 2 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}$, midazolam 20 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}$ y se inicia una infusión de cristaloides de 4 mL·Kg por vía intravenosa, posteriormente se inicia la respuesta del aductor del pulgar a un estímulo supramáximo en el tren de cuatro programada con una frecuencia de 2Hz cada 20 segundos, estableciéndose así los valores basales. La inducción vía intravenosa con propofol 2 mg·kg, fentanilo 5 Mcg·kg y cisatracurio 0.10 mg·kg. La laringoscopia cuando los valores del TOF Watch SX (Órganon Teknika NV Belgium) en 0%. El mantenimiento anestésico con sevoflurano y fentanil 0.08 $\mu\text{g}\cdot\text{Kg}\cdot\text{min}$. La ventilación mecánica se ajusta en función del CO₂ teleespiratorio y del intercambio de gases, equiparando el manejo de todos los pacientes.

La frecuencia cardiaca (FC), presión arterial sistólica (TAS) y presión arterial diastólica (TAD) y se midieron desde su llegada a quirófano cada 5 min, mientras que la relajación neuromuscular se evaluó cada 20seg hasta finalizada la cirugía. Para describir el curso temporal del bloqueo neuromuscular se determinaron los siguientes parámetros:

1. Tiempo de inicio.
 - a. Tiempo de la primera inhibición.
 - b. Tiempo de latencia.
 - c. Tiempo de transición.
2. Índice de bloqueo máximo.
3. Duración clínica eficaz (DUR 25).

El registro para evaluar las variables en 5 tiempos diferentes: **T0**: Valores basales, posterior a la ansiólisis, antes de la inducción anestésica, **T1**: posterior a la inducción anestésica, cuando se presente la primera inhibición, **T2**: posterior a la inducción

anestésica, y antes de la intubación endotraqueal, cuando el paciente reporto 5% de actividad neuromuscular, **T3**: cuando el paciente recupero el 25% de la actividad neuromuscular, **T4**: cuando el paciente recupero el 50% de la actividad neuromuscular,

Los tiempos y valores de las variables se registraron en una hoja diseñada para tal fin (**Anexo 2**). La eficacia clínica se determinó en función de los parámetros que describen el curso temporal del bloqueo neuromuscular (Tiempo de inicio, tiempo de la primera inhibición, tiempo de latencia, índice de bloqueo máximo, duración clínica eficaz), considerándose eficaz si los valores obtenidos se encontraban dentro del $\pm 20\%$ de los valores establecidos como normales.

El análisis estadístico se realizó por experto ajeno al presente protocolo y que desconociendo la clasificación de los grupos.

La estadística inferencial se realizó análisis univariado de acuerdo a la distribución bajo la curva de normalidad, los datos se expresaron de acuerdo al tipo de variable, se analizaron tablas de contingencia, si son cuantitativas se expresan en promedios y desviaciones estándar y en las cualitativas en porcentajes.

El tratamiento estadístico se hizo con análisis bivariado con T de Student o U de Mann-Whitney para las cuantitativas y con Chi cuadrada o exacta de Fisher para las cualitativas.

El valor de $p \leq 0.05$ será considerado estadísticamente significativo.

La información se procesó con el software SPPSS, versión 19.0, IBM, Illinois, USA, 2010.

Los resultados se presentan en tablas y gráficas.

RESULTADOS

Se incluyeron 66 pacientes distribuidos en 2 grupos, el grupo I (n=33) recibió besilato de cisatracurio en su versión original (grupo control) y el grupo II (n=33) recibió besilato de cisatracurio en su versión genérica (grupo problema), ambos a dosis de 0.1mg·kg. Quedaron incluidos pacientes de 18 a 60 años con un promedio de 45.45 ± 12.88 años para el grupo I, 45.93 ± 12.51 para el grupo II. La distribución por género fue de la siguiente manera: 16 paciente de género femenino 17 pacientes fueron del género masculino para el grupo I y 16 pacientes del género femenino más 17 pacientes de género masculino para el grupo II; el estado físico no constituyó significancia estadística ($p > 0.006$) por la prueba de U de Mann-Whitney. Las características poblacionales se resumen en la Tabla 1. La distribución de los pacientes en cada grupo fue homogénea ya que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las características de cada grupo que incluye edad, peso, talla, género y ASA.

TABLA 1 DEMOGRAFIA DE LA MUESTRA			
VARIABLE	GRUPO I (n=33)	GRUPO I (n=33)	P
EDAD (AÑOS)	45.45 ± 12.88	45.93 ± 12.51	0.87
PESO (KG)	71.93 ± 10.30	73.15 ± 18.19	0.74
TALLA (CM)	158.93 ± 22.78	163.24 ± 9.83	0.32
GENERO (F/M)	16/17	16/17	1
ASA (I/II/III)**	5/50/95	5/50/95	0.006
*Valores promedio \pm desviación estándar. ASA: American Society Anesthesiologist			
**Prueba de U de Mann-Whitney			

Los tipos de cirugías se muestran en la Tabla 2, teniendo mayor frecuencia los procedimientos de cirugía general con el 51.5%, seguido por urología con 15.2% y neurocirugía con un 13.6%

TABLA 2. ESPECIALIDAD QUIRURGICA				
GRUPO	I	II	TOTAL	PORCENTAJE
CIRUGIA GENERAL	17	17	34	51.5
NEUROCIRUGIA	5	4	9	13.6
ANGIOLOGIA	2	5	7	10.6
UROLOGIA	5	5	10	15.2
CIRUGIAPLASTICA	3	1	4	6.1
MAXILOFACIAL	1	1	2	3.0

Las variables farmacocinéticas registradas mediante el dispositivo TOF Watch SX, se muestran en la Tabla 3 y 4. El tiempo en que se registra la primera inhibición registrada por el TOF desde la administración del medicamento cisatracurio fue de grupo I: 57.75 ± 7.11 segundos y 71.90 ± 10 grupo II ($P=0.000$). El tiempo en minutos en el que se alcanzó 50% de la relajación fue de grupo I 2.70 ± 0.42 y grupo II 3.17 ± 0.64 $P= 0.00$. Para llegar a un registro del TOF a 25% fue requerido 3.18 ± 0.40 minutos para el grupo I en comparación de 4.84 ± 0.60 para el grupo II $P= 0.000$. mostrando significancia estadística en todos los parámetros registrados.

TABLA 3. MONITOREO DE PROGRESION DE BLOQUEO POR TOF			
GRUPO	I	II	P
1ra Inhibición(seg)	57.75 ± 7.11	71.90 ± 10	0.000
50% (minutos)	2.70 ± 0.42	3.17 ± 0.64	0.000
25% (minutos)	3.18 ± 0.40	4.84 ± 0.60	0.000
0-5% (minutos)	4.0 ± 0.53	6.58 ± 0.67	0.000
25% (minutos)	76.54 ± 13.58	60.01 ± 7.22	0.000
50%	98.51 ± 20.25	71.21 ± 6.87	0.001

TABLA 4. LATENCIA Y DURACION CLINICA EFICAZ			
GRUPO	I	II	P
LATENCIA	4.0±0.53	6.58±0.67	0.000
DURACION CLINICA EFICAZ	74.06±12.68	55.16±7.58	0.000

La latencia fue la que se muestra en la tabla 4 donde se muestra la mayor latencia para el grupo II 6.58±0.67 en comparación con el grupo I que es de 4.0±0.53 (P=0.000). La duración clínica eficaz (duración hasta la recuperación espontánea del 25% de la transmisión neuromuscular) con esta dosis oscila entre 74.06±12.68 para el grupo I y 55.16±7.58 para el grupo II minutos. En promedio, la duración total (tiempo hasta la recuperación espontánea del 50% de la transmisión neuromuscular) fue mayor para el grupo I: 98.51±20.25 y grupo II 71.21±6.87 con (P=0.001). Al análisis estadístico de las variables, encontramos diferencias significativas entre ambos grupos.

El total de los pacientes que presentaron reacciones alérgicas posteriores a la administración de besilato de cisatracurio, evidenciándose una mayor incidencia en la presentación grupo II con un total de 4 con diferencias estadísticamente significativas. Dichos efectos indeseables no tuvieron consecuencias intra ni postoperatorias.

DISCUSIÓN

El cisatracurio es una bencilisoquinolina no despolarizante, relajante del músculo esquelético, de duración intermedia y administración intravenosa.

La dosis requerida de cisatracurio para producir un 95% de depresión de la respuesta del músculo aductor del pulgar (pollicis) a la estimulación del nervio ulnar (ED95), es de 0.05 mg/kg en la anestesia con opioides, la dosis de 0.1 mg/kg peso produce condiciones similares para intubar a los 120-150 segundos que coincide con las dosis empleadas en nuestro estudio, al suministrar el besilato de cisatracurio a 0.1 mg/kg.

La interacción entre agentes anestésicos (inhalados o endovenosos) y relajantes neuromusculares ha sido estudiada ampliamente por diversos autores. Cuando los halogenados son suministrados a 1.0 CAM (concentración alveolar mínima) o menos, no muestran algún efecto sobre la relajación neuromuscular. Sin embargo por arriba de este intensifica de manera parcial el bloqueo neuromuscular inducido por agentes relajantes musculares.

El sevoflurano utilizado en este estudio no potencio el efecto del cisatracurio. Mientras que cuando los anestésicos son administrados por vía endovenosa, no muestran algún efecto sobre la relajación neuromuscular, lo que coincide con nuestros hallazgos, ya que las dosis de fentanil empleadas no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre el bloqueo neuromuscular inducido por cisatracurio.

El tren de cuatro sigue siendo el método estándar para la monitorización neuromuscular. En nuestro estudio, los valores de las variables para determinar equivalencia clínica de la relajación desde su inicio hasta finalizado el estudio, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron la versión original y la genérica (tablas), la discordancia con otros autores puede deberse a la rigurosidad de los criterios de exclusión que se emplearon.

Los relajantes derivados de la bencilisioquinolinas son más susceptibles de liberar histamina que los aminoesteroides, en nuestro estudio a pesar de ello solo el grupo II mostró una mayor incidencia de reacciones alérgicas en donde 4 pacientes (12.1%) fueron tratados con esteroide e inhibidores H1, a diferencia del grupo I donde fue no necesario suministrar tratamiento a algún paciente.

La introducción de fármacos genéricos en el mercado, en sustitución de marcas registradas, y la regulación de las autoridades sanitarias a nivel mundial han generado una constante polémica acerca del binomio costo/beneficio y los riesgos de tal sustitución. Al valorar citado binomio se debe evidenciar de manera implícita y en forma elocuente que tanto el paciente como los servicios de salud pueden beneficiarse de tal sustitución en función de la ausencia de riesgos significativos para el paciente así como la garantía de que existe un beneficio económico directo al racionalizar el gasto público en medicamentos.

El besilato de cisatracurio del grupo II evidenció un inicio de acción diferente con 71.90 ± 10 segundos en comparación con el besilato de cisatracurio original con una media de 57.75 ± 7.11 segundos y una latencia para generar condiciones ideales de intubación TOF 0-5% de 4.0 ± 0.53 minutos para el grupo I y 6.58 ± 0.67 para el grupo II, con significancia estadística como se muestra en la tabla 3 Y 4.

CONCLUSIÓN

Hasta el momento, dentro de la literatura documentada a nivel mundial no se había realizado un estudio en el que se comparara la equivalencia clínica de la relajación neuromuscular del besilato de cisatracurio genérico en comparación con el besilato de cisatracurio original ya que es un medicamento relativamente nuevo en el mercado. Los parámetros farmacocinéticos fueron diferentes con significancia estadística durante todo el estudio ($p < 0.05$), los pacientes del grupo I registraron menor latencia y mayor duración clínica eficaz; en el grupo II predominó la presencia de eventos adversos (reacciones alérgicas).

Se obtuvieron condiciones adecuadas para realizar laringoscopia e intubación atraumática para cavidad orofaríngea y cuerdas bucales con menor tiempo en pacientes del grupo I. Los resultados sugieren que la eficacia clínica de la relajación neuromuscular del besilato de cisatracurio genérico es diferente a la del besilato de cisatracurio original.

El besilato de cisatracurio genérico evidenció un inicio de acción diferente con 71.90 ± 10 segundos en comparación con el besilato de cisatracurio original con una media de 57.75 ± 7.11 segundos y una latencia para generar condiciones ideales de intubación TOF 0-5% de 4.0 ± 0.53 minutos para el grupo I y 6.58 ± 0.67 para el grupo II, con significancia estadística como se muestra en la tabla 3 Y 4.

En los casos en los que se llegue a usar el fármaco asignado al grupo II se deberá considerar la latencia de 6.58 ± 0.67 minutos, así como la duración clínica eficaz de 55.16 ± 7.58 minutos.

Se recomiendan estudios subsecuentes para indagar más sobre la seguridad en lo que respecta a efectos adversos y farmacocinética del medicamento del grupo II.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Lien CA, Schmith VD, Belmont MR, et al. Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 2008 84:300-8.
2. Schmith VD Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH Jr. Dose proportionality of cisatracurium. *J ClinPharmacol* 2007;37: 625-9.
3. The era of relaxant anaesthesia [Editorial]. *Br J Anaesth* 1992;69:551-3
4. Kyle RA, Shampo MA. Harold R Griffith—introduction of muscle relaxants to anaesthesia. *Mayo ClinProc* 2008;67:237
5. Buckett WR, Hewett CL, Savage DS. Pancuronium bromide and other neuromuscular blocking agents containing acetylcholine fragments. *J Med Chem* 1989;16:1116-24
6. Rushman, GB, Davies, NJH, Atkinson, RS *Intravenous Drugs in Anaesthesia*, en *A Short History of Anaesthesia*, Editorial Butterworth Heinemann, Oxford, 1996.
7. Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH Jr. Prospective use of population pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of cisatracurium. *Pharm Res* 2007;14:91-7.
8. Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJR, Hunter JM. Pharmacokinetics of IR-cis-1'R-cisatracuriumbesylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 2008;75:431-5. De Wolf AM, Freeman JA, Scott
9. ThandlaRaghavendra. (2007, abril-junio). Neuromuscular blocking drugs:
10. Sykes K. Harold Griffith Memorial Lecture. The Griffith legacy. *Can J Anaesth* 1993;40:351-74
11. Humble RM. The Gill-Merrill Expedition. Penultimate chapter in the curare story. *Anesthesiology* 2005;57:5159-26
12. Registro sanitario de medicamentos. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx>
13. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/177ssa18.html>

14. Reglamento de insumos para la salud. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>
15. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, London, 2001. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf
16. Nuwer MR, Browne TR, Dodson WE, et al: Genericsubstitutions for antiepileptic drugs. *Neurology* 1990; 40: 1647-51.
17. Borgerhini G.: The bioequivalence and therapeuticefficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *ClinTher*2003; 25: 1578-92.
18. Feely M, Crawford P, Krämer G, Guberman A: Riskmanagement in epilepsy: generic substitution and continuity of supply.; *The European Journal ofHospitalPharmacy Science* 2005; 11: 83-7.
19. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, StewartA. Generic Prescribing for epilepsy: is it safe? *Seizure*1996 5: 1-5.
20. Guberman A, Corman C, Can J: Generic substitution forbrand name antiepileptic drugs: a survey. *NeurolSci*2000; 27: 37-43
21. Wilner AN.: Therapeutic equivalency of generic antiepilepticdrugs: results of a survey. *Epilepsy Behavior* 2004; 5: 995-8
22. Haskins LS, Tomaszewskik J, Crawford P.: Patient andphysician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy; *Epilepsy &Behavior* 2005; 7: 98-105.
23. Mayer T, May TW, Altenmüller DM, Sandmann M, WolfP: Clinical problems with generic antiepileptic drugs. *ClinInvest Drug* 1999; 18: 17-22.
24. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, GapanySR,Cloyd JC: Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology*2004; 63: 1494-6.
23. American Academy of Neurology. Assessment: genericsubstitution for antiepileptic medication. *Neurology* 1990; 40: 1641-3.
26. Jobst BC, Holmes GL: Prescribing antiepileptic drugs.Should patients be switched on the basis of costs? *CNSDrugs*2004; 18: 617-28.

27. Wilner AN: Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem; *Epilepsy Behavior* 2002; 3:522-5.
28. Banahan BF, Bonnarens JK, Bentley JP: Generic substitution of NTI drugs: issues for formulary committee consideration. *Formulary* 1998; 33: 1082-96.
29. Recommendations of the Italian League Against Epilepsy working Group on Generic Products of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2006, 47 (suppl 5): 16-20.
30. Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): Is it an Issue? *Epilepsia* 2007, 48: 1825-1832.
31. Krämer G, Biraben A, Carreño M, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2007, 11: 46-52.
32. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatment. *Lancet Neurol* 2007; 6:4 65-8.
33. Sánchez C. Comercialización, prescripción y dispensación de medicamentos con nombres genéricos en Cuba. Un enfoque regulador. *Rev Cubana Farm* 2003;38(1):mayo-agosto.
34. Abasava GI, Delfin M, Muñoz E. Algunos aspectos de los estudios sobre la biodisponibilidad de los medicamentos. *Rev Cubana Farm* 1978;12:3-18
35. WHO. Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva: 1996. (WHO Technical Report Series No. 863).
36. Buenas Prácticas de Producción de Productos Farmacéuticos. Norma Cubana NC 26-211: 92. Ciudad de La Habana, Marzo de 1992.
37. Henríquez RD. Biopharmaceutical and Clinical Evaluation of Chitin. *J Hung Pharm Soc* 1988; 32:493.
38. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 97-109
39. Cope TM, Hunter JM. Selecting Neuromuscular -Blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003; 20:125-140.

40. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8
41. John AD, Sieber FE. Age associated issues: geriatrics. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; 22: 45-80
42. Evers BM, Townsend Jr CM, Thompson JC. Organ physiology of aging. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 23-39
43. Muravchick S. Anesthesia for the elderly. In Miller RM, editor. 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2140-56
44. Kurz A, Plattner O, Sessler DI. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during anesthesia is lower in the elderly than in younger patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 465-69.
45. Veering VT, Buro AG, Souverijn JH. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 27: 91-7
46. Cameron M, Donati F, Varin F. In Vitro plasma protein binding of neuromuscular blocking agents in different subpopulations of patients. *Anesth Analg* 1995; 81: 1019-25
47. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975; 45: 570-4
48. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of the residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71
49. Sundman E, Uitt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Ericsson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. Pharyngeal videography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 977-84
50. Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 1083-91
51. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 520-5.



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS DEMOGRÁFICOS							
Nombre del paciente:							
Nss:							
Diagnostico preoperatorio:							
Cirugía Realizada:							
Edad:		ASA		Peso:		Talla:	
GENERICICO				ORIGINAL			
REGISTRO DE VARIABLES							
	To	T1	T2	T3	T4		
Hora							
CURSO TEMPORAL DEL BLOQUEO							
Tiempo de primera inhibición					Duración clínica eficaz		
Tiempo de 50%TOF							
Tiempo de 25% TOF							
Índice de bloqueo máximo					Efectos adversos en caso de que existan:		
Tiempo de 25%TOF recuperación							
Tiempo de 50% TOF recuperación							
<p>To: valores basales, posterior a la ansiolisis, antes de la inducción anestésica. T1: posterior a la inducción anestésica cuando se presenta la primera inhibición. T2: posterior a la inducción anestésica y antes de la intubación endotraqueal, cuando el paciente reporte 0-5% de actividad neuromuscular. T3: cuando el paciente haya recuperado el 25 %de la actividad neuromuscular. T4: cuando el paciente haya recuperado el 50 % de la actividad neuromuscular. ASA: AmericaSocietyAnesthesiologists.</p>							