



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO, O.D.

**Determinación del índice de bloqueo neuromuscular máximo a tres dosis diferentes
de cisatracurio en el Hospital General de México.**

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA

PRESENTA:
Dr. MANUEL ISLAS ALVAREZ.

TUTOR:
DR. ERASMO FRANCISCO JAVIER YÁÑEZ CORTÉS.
JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

COORDINADOR:

DRA. FRANCISCA DE LOURDES TRIPP RIVERA
ANESTESIOLOGO, HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

MÉXICO, DF, JULIO 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.

INDICE

Marco teórico

Planteamiento de problema

Justificación

Hipótesis

Objetivos

Metodología

Resultados

Discusión

Conclusiones

Bibliografía

TITULO DE LA INVESTIGACIÓN: **Determinación del índice de bloqueo neuromuscular máximo a tres dosis diferentes de cisatracurio en el Hospital General de México.**

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO "DR. EDUARDO LICEAGA", ANESTESIOLOGÍA UNIDAD 203

TIPO DE FINANCIAMIENTO: Recursos existentes en el Hospital

TIPO DE INVESTIGACIÓN: Clínica

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés

Jefe servicio Anestesiología

YACE6011253K8

Tel. 5845 2647

nace61@prodigy.net.mx

INVESTIGADOR ASOCIADO: Dra. Francisca de Lourdes Tripp Rivera

Médico Anestesiólogo al servicio de Anestesiología unidad 203

TIRF 5902112Z7

Tel. 5534 7830

lourdestripp@hotmail.com

Dr. Manuel Islas Alvarez

Médico Residente de Tercer año Anestesiología unidad 203

IAAM840114

Tel. 55 53014669

Chainer45@hotmail.com

Coordinador: Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés

Jefe servicio Anestesiología

YACE6011253K8

Tel. 5845 2647

nace61@prodigy.net.mx

Jefe de servicio: Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés

Fecha de presentación del protocolo: 23 de julio del 2014

Fecha probable de inicio y terminación: Mayo 2014- agosto 2014

Determinación del índice de bloqueo neuromuscular máximo a tres dosis diferentes de cisatracurio en el Hospital General de México

Resumen: Los bloqueadores neuromusculares son importantes adyuvantes para la anestesia general. El cisatracurio es el bloqueador neuromuscular no despolarizante, es el más recientemente introducido en la práctica clínica.

Planteamiento del problema: El cisatracurio es un medicamento que se utiliza cotidianamente en el área de quirófanos y en el área de cuidados intensivos, se utiliza con el fin de proporcionar un bloqueo neuromuscular y proporcionar una adecuada laringoscopia o una adecuada visualización del campo quirúrgico la dosis necesaria para obtener estos fines fue descrita en población europea y de estados unidos por la Dra Lien y cols. En el año de 1996. Debido a que estas dosis fueron descritas en poblaciones con características diferentes a las de México, es necesario el estudio de estos fármacos en la población mexicana para poder ajustar las dosis y con esto evitar la infradosificación o la sobreosificación.

Objetivo: Este estudio evalúa el tiempo que tarda en alcanzar el máximo índice de depresión neuromuscular en el aductor del pulgar después de administrar 3 diferentes dosis efectivas en la población mexicana.

Hipótesis: si administramos una, dos dosis efectivas 95 en pacientes mexicanos entonces la población estudiada alcanzara un índice máximo de bloqueo del aductor del pulgar en el tiempo establecido por estudios previos 7.6 ± 1.4 , 5.2 ± 0.3 y 2.4 ± 0.6 respectivamente.

Metodología: 105 pacientes con un estado físico ASA I fueron seleccionados aleatoriamente y colocados en uno de los tres grupos para recibir una dosis bolo intravenosa de 0.05, 0.1 o 0.1.5 mg/kg de cisatracurio. Anestesia fue inducida y mantenida con fentanil $4\mu\text{g}/\text{kg}$, propofol 2 mg/kg y oxígeno. El efecto del bloqueador neuromuscular fue determinado mediante acelerometría con un estímulo de tren de cuatro (TOF) a 2 Hz por 1.5 seg cada 10 seg con un TOF watch sx.

Resultados: En el estudio se incluyeron 90 pacientes de los cuales 51 fueron del género femenino y 39 del género masculino (tabla 1). De los cuales el rango de edad fue para 1 DE de 39 ± 13 años, para 2 DE fue de 40 ± 12 años y para 3 DE fueron 41 ± 13 años. Los pacientes ASA 1 fueron 38 pacientes en total y ASA 2 fueron 52 en total.

El tiempo de inicio de acción para 1 DE en promedio fue de 8.29 ± 1.8 min, para 2 DE fue de 3.8 ± 0.58 min y para 3 DE fue de 1.9 ± 0.5 min. El tiempo de retraso tras la administración de 1 DE fue de 1.7 ± 0.2 min, para 2 DE fue de 1.5 ± 0.1 min y para 3 DE fue de 0.34 ± 0.4 min.

Palabras clave: tiempo de inicio de acción, cisatracurio, índice máximo de bloqueo.

Determinación del índice de bloqueo neuromuscular máximo a tres dosis diferentes de cisatracurio en el hospital General de México

DESARROLLO DEL PROYECTO.

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) es un grupo de fármacos que actúan en la placa neuromuscular evitando la unión de la acetil colina al receptor nicotínico provocando parálisis muscular. El uso actual de los bloqueadores neuromusculares en la práctica anestésica es muy importante ya que permiten al anestesiólogo realizar una intubación orotraqueal, facilita la ventilación y proporciona adecuada condición quirúrgica. ¹

Antecedentes

En año de 1942 Griffiths y Johnson introdujeron la d-tubocurarina a la anestesia y desde ese entonces se han ido desarrollando muchos bloqueadores neuromusculares sintéticos para el uso en la práctica clínica.

En 1989, D A Hill y G L Turner sintetizaron cisatracurio como una molécula isómera. La investigación del cisatracurio y otros isómeros fue llevado a cabo después por R Brandt y William B. (ambos farmacólogos de la compañía Burroughs Wellcome) en colaboración con John J. Saverence (anestesiólogo en el departamento de anestesia de la universidad de Harvard). el desarrollo clínico del cisatracurio se completó en 1994 por el grupo dirigido por J. Neal Weakly PhD, Martha M. Abou-Donia PhD, and Steve Quessy PhD en la división de neurociencia de la empresa Burroughs Wellcome Co. Su aprobación para el uso en humanos se llevo a cabo en el año de 1995 por la Federal drug administration de Estados Unidos.

Fisiología de la unión neuromuscular.

La neurona motora.

La neurona motora es la neurona que controla la actividad del musculo esquelético. Ella se origina en las astas ventrales de la medula espinal y viajan hasta un metro al musculo que inervan. El cuerpo dela neurona está en su terminación proximal y los impulsos viajan desde aquí a través del axón. El axón mide 10-20 μm de diámetro y están rodeados de una capa de mielina, producida por las células de Schwann. Esto actúa como un aislante para aumentar la velocidad de conducción.

La capa de mielina es interrumpida por los nodos de Ranvier entre los cuales los potenciales de acción saltan, permitiendo rápida conducción del impulso nervioso (conducción saltatoria).

Cada neurona motora se conecta a muchas fibras musculares para formar una unidad motora. El número de fibras musculares dentro de la unidad motora varia, desde unas cuantas para control motor fina, hasta cientos para acciones gruesas

Así como entra la neurona motora al musculo, el axón se divide en telodendria, el cual termina en botones terminales, hace sinapsis con la placa motora. Las dos están separadas aproximadamente por 20 nm de la unión o hendidura sináptica. Es aquí donde hay liberación del neurotransmisor acetilcolina con la consecuente unión a los receptores de la placa motora.

Placa motora es una región altamente especializada del sarcolema en las fibras musculares. Es de forma oval y cubre un área de 3000 μm^2 . Su superficie es profundamente plegada con múltiples crestas y hendiduras. Los receptores de acetilcolina están localizados en las crestas de los pliegues en grandes números (1-10 millones) y concentraciones (10,000-20000 por mcm^2) para asegurar el éxito de este sistema efector. La hendidura de la placa motora contiene acetilcolinesterasa.

El área del musculo alrededor de la placa motora se llama zona peri unión. Aquí el potencial desarrollado en la placa es convertido en potencial de acción que se propaga a través del musculo para iniciar la contracción. La zona peri unión tiene una habilidad amplificadora para producir una ola de despolarización a través del musculo desde aquel que se produjo por los receptores postsinapticos.

Farmacodinamia

Los BNM tienen en su estructura amonio cuaternario, que les confiere la propiedad de ser paralizantes musculares. La estructura bis-cuaternaria, les confiere selectividad para los receptores colinérgicos nicotínicos. Los receptores colinérgicos nicotínicos postsinápticos, presentes en adulto normal están compuestos por cinco subunidades de proteínas: dos alfa (α), una beta (β), una delta (δ) y una épsilon (ϵ). Los sitios de unión a la acetilcolina y a los bloqueadores neuromusculares son las dos subunidades alfa.

Hay dos clases de bloqueadores neuromusculares.

- Despolarizantes y
- no despolarizantes.

Bloqueadores neuromusculares despolarizantes.

El único agente bloqueador despolarizante en uso actualmente es la Succinilcolina, son dos moléculas de acetilcolina unidas en las fracciones acetil, y simula el efecto de la acetilcolina en el receptor colinérgico nicotínico postsináptico, en la superficie extracelular del receptor en las subunidades alfa, causa una despolarización, que se evidencia clínicamente por contracciones musculares (fasciculaciones), y son secundarias a la acción sobre los receptores presinápticos, produciendo finalmente una parálisis flácida, llamado bloqueo despolarizante ó bloqueo fase. Entre los agentes bloqueantes neuromusculares, la succinilcolina tiene la ventaja de tener una latencia corta (60 segundos), no se revierte por anticolinesterásicos como la neostigmina, y al contrario de la acetilcolina, la succinilcolina no se degrada por la acetilcolinesterasa, sino por la colinesterasa plasmática, por lo que mantiene su efecto por un tiempo mayor. Entre sus efectos indeseables es que puede desencadenar Hipertermia Maligna, hiperkalemia, arritmias, aumento de la presión intraocular, entre otros.

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

Hay dos familias de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, según su estructura química: Los compuestos aminoesteroides y las benzilisoquinolinas.

El cisatracurio pertenece al grupo de las benzilisoquinolinas.

Actúan sobre el receptor colinérgico nicotínico postsináptico, compitiendo con la acetilcolina, bloqueando competitivamente el receptor en las dos subunidades alfa, impidiendo la acción de la acetilcolina y produciendo una parálisis muscular.

Una particularidad de los agentes bloqueadores no despolarizantes es el desvanecimiento tetánico y el desvanecimiento (fade) al estímulo de tren de cuatro.

Una cualidad deseable en un fármaco y concretamente en un bloqueador neuromuscular no despolarizante, es un inicio de acción rápido, que permita una intubación rápida, que tenga una duración breve, o terminación rápida del efecto al dejarlo de perfundir. La succinilcolina tiene las características de inicio y terminación rápida, con varios efectos colaterales. Las características básicas de los BNM como peso molecular, liposolubilidad, y unión a proteínas están relacionadas estrechamente a la cinética del fármaco y su efecto. Entre las variables que intervienen en el tiempo de inicio de acción, influye el volumen de distribución; al administrar un fármaco, a una dosis determinada, que por sus características farmacocinéticas se distribuya en un volumen de distribución mayor, su concentración en la hendidura sináptica, y por lo tanto en el receptor, será menor, con la consecuente manifestación clínica de un inicio de acción más lento. A inicio de acción más corto el fármaco es menos potente. El tiempo de inicio de acción es lento en los agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, a excepción del Rocuronio; en la práctica clínica duplicamos o triplicamos las dosis efectiva 95 (DE95%) para acortar el inicio de acción, y esta particularidad de cada agente debe de ser aplicada clínicamente, para realizar la intubación endotraqueal en el momento apropiado, según la dosis y el BNM usado.

Cisatracurio

Es uno de los 10 isómeros del atracurio químicamente designado [(1R, 1'R,2R,2'R)-2, 2'-(3, 11-DIOXO-4, 10-DIOXATRIDECAMETHILENO) bis (1, 2, 3, 4-TETRAHIDRO-6, 7-DIMETOXY-2-METIL-1-VERALISOQUINOLEINA) DIBENZENOSULFATO]. Es un bloqueador neuromuscular útil ya que es más potente que el atracurio pero tiene efectos similares en los efectos bloqueantes en términos de tiempo de inicio de acción, duración y tiempo de recuperación. De mayor importancia es que cuando se estudiaron los efectos cardiovasculares del cisatracurio en monos 21 dosis mayores a la DE₉₅ para bloqueo neuromuscular tiene efectos mínimos en la tensión arterial o en la frecuencia cardíaca.

Farmacodinamia:

El cisatracurio se une a los receptores nicotínicos de acetilcolina en la placa neuromuscular y antagoniza de forma competitiva la acción de la acetilcolina resultando en un bloqueo de la transmisión neuromuscular.

La DE 95 (dosis requerida para producir una depresión del 95% de la respuesta del abductor del pulgar a la estimulación del nervio ulnar) del cisatracurio es estimada de 0.5 mg/kg. La dosis recomendada para intubación en adultos es de 2 DE95.

Farmacocinética.

El cisatracurio sufre degradación por vía de Hofmann con la producción de laudanosina y acrilato monocuaternario. El acrilato monocuaternario es hidrolizado en alcohol monocuaternario el cual sufre degradación por vía de Hofmann para formar laudanosina. El cisatracurio tiene mínima hidrólisis por esterases. Debido a la mayor potencia del cisatracurio las cantidades de laudanosina producidas mediante la eliminación de Hofmann son 5-10 veces menores que en el caso del atracurio, lo que determina que este no sea un problema en la práctica clínica. En pacientes sanos, la vía de Hofmann contribuye al 77% del aclaramiento del cisatracurio. La excreción renal es del 16% del 23% del aclaramiento órgano-dependiente.²² el 11 al 24% se excreta sin cambio a través de la orina.

Se estima que el volumen de distribución en estado estable (V_{ss}) del cisatracurio es de 0.11 a 0.16 l/kg.^{23, 24} El aclaramiento del cisatracurio va desde 0.27 a 0.34 L/h/kg y es dependiente de la dosis.²⁴ la vida media β ($t_{1/2\beta}$) del cisatracurio en adultos sanos va de 22 a 35 minutos, la cual es más larga que la del atracurio (21min).

La $t_{1/2 \beta}$ del cisatracurio es significativamente mayor que los grupos cis-cis, cis-trans o trans-trans que incluye al atracurio y son 22, 18 y 15 minutos respectivamente²⁵.

La eliminación por vía de Hofmann es una descomposición espontánea dependiente de temperatura resultando en la formación de laudanosina, además la eliminación de Hofmann es también un proceso de catalización. En gatos, un incremento de pH de 0.32-0.40, con hiperventilación o infusión de bicarbonato de sodio, disminuye la profundidad del bloqueo neuromuscular aproximadamente 2 veces.²⁴

La concentración plasmática pico (Cmax) de la laudanosina después de la administración de cisatracurio de 0.1 mg/kg en pacientes sanos va desde 20 a 38 $\mu\text{g/L}$.²⁴ la concentración plasmática pico del alcohol monocuaternario (Cmax) después de una administración de cisatracurio 0.1 mg/kg de 82 $\mu\text{g/L}$. (tabla 1)
 Características: es un bloqueador neuromuscular de acción intermedia y que por su forma de metabolizarse (tabla1) es ideal para la relajación neuromuscular en pacientes con enfermedades hepáticas y renales ya que no afecta ninguno de estos dos sistemas. Las características farmacodinámicas se resumen en la tabla 1.

Tabla 1

Dosis Mg/kg	Múltiplo DE 95	Onset (Min)	Tiempo de retraso	Duración (min)	Recuperación 25% (min)	Recuperación 75% (min)	Recuperación 95% (min)	Recuperación tras la reversión *	T 1/2 β	Supresión del estímulo (%)	CL	Referencia
0.05	1	7.6±1.4	-	30±5	-	-	-	----	-	93 ±1.7	-	26
0.1	2	5.2 ±0.3	0.7±0.6	45±2	45±4	37.3	64±3.8	11.9±1.2	24.8±2.1	100	5.09±0.84	24, 26,27, 28
0.15	3	2.4± 0.6	-	54.5±3.1	58.9±10.4	71.5±14.2	-	10±0.9	-	100	5.24±1.05	23, 27
fármaco	duración	Metabolismo	Eliminación	Metabolitos								
cisatracurio	intermedia	Hofmann 77%	Renal 16%	Laudanosina, acrilatos								

*reversión mediante neostigmina

- no hay referencias al respecto

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al cisatracurio y al atracurio.

EFFECTOS ADVERSOS

Los efectos adversos que posiblemente se le pueden atribuir ocurrieron con una frecuencia menor al 0.5%. Estos consistieron en exantema o rubefacción, bradicardia, hipotensión y broncoespasmo.

En la experiencia posterior a su comercialización, se han observado reacciones anafilácticas, de intensidad variable, después de la administración de agentes bloqueadores neuromusculares.

Existen algunas comunicaciones de debilidad muscular o miopatía, o de ambos trastornos, posteriores al uso prolongado de relajantes musculares en pacientes severamente enfermos que se encuentran en la UCI.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Se ha demostrado que muchos fármacos influyen en la magnitud o duración de la acción, o ambos, de los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, incluyendo los siguientes:

Aumento del efecto

Anestésicos:

- Agentes volátiles como el enflurano, isoflurano y halotano.
- Ketamina.
- Otros agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.

Otros fármacos:

- Antibióticos: Incluyendo aminoglucósidos, polimixinas, espectinomicina, tetraciclinas, lincomicina y clindamicina.
- Fármacos antiarrítmicos: Incluyendo propranolol, bloqueadores del canal de calcio, lidocaína, procainamida y quinidina.
- Diuréticos: Incluyendo furosemida y, posiblemente, tiazidas, manitol y acetazolamida.
- Sales de magnesio.
- Sales de litio.
- Fármacos bloqueadores ganglionares: Trimetafán, hexametonio.

Disminución del efecto

- Previa administración crónica de fenitoína o carbamazepina.
- La previa administración de suxametonio no posee efecto alguno sobre la duración del bloqueo neuromuscular, después de la administración en bolo de la dosis de cisatracurio, ni sobre los requerimientos de velocidad de infusión.

Monitorización neuromuscular

Se ha encontrado que la medición de la fuerza de una contracción muscular isométrica evocada por una estimulación de un nervio motor es más precisa que aquella medida con un potencial de acción que es asociada con la contracción (Botelho, 1955), la medición de la fuerza de contracción de esta forma es el mejor método para asesorar el bloqueo neuromuscular en situaciones clínicas (Katz, 1965).

TOF (train of four) tren de cuatro.

En la actualidad para el monitoreo de la actividad neuromuscular se utiliza el tren de cuatro o TOF por sus siglas en inglés (train of four).

Es un estímulo que genera un patrón de contracción muscular. El patrón conlleva la estimulación del nervio ulnar con un tren de cuatro estímulos de contracciones supramaximas, con una frecuencia de 2 HZ, que son cuatro estímulos separados por 0.5 s y el TOF se repite cada 10 seg.

Proporción del TOF: Es la comparación de T1 con T4 (primera y cuarta contracción del TOF)

La dosis efectiva 95 (DE₉₅) es la dosis media para producir una depresión de la respuesta muscular del 95% (bloqueo neuromuscular) en el músculo aductor del pulgar.

Periodo de estabilización. Desde el inicio de la monitorización hasta que se obtiene un control estable. Es de 2 a 5 minutos antes de la administración de cisatracurio.

Tiempo de inicio de acción: tiempo desde el inicio de la inyección hasta la supresión del 95% de T1 o el máximo grado de supresión de esta respuesta cuando el bloqueo no es completo.

Este periodo comprende Comienzo del inicio de acción, que es el tiempo en que el cisatracurio se comienza a inyectar hasta el final de inicio de acción, que es la supresión del 95% de T1 o el máximo grado de supresión de esta respuesta cuando el bloqueo no es completo.

Planteamiento del problema.

El cisatracurio es un medicamento que se utiliza cotidianamente en el área de quirófanos y en las unidades de cuidados intensivos, se utiliza con el fin de proporcionar una buena relajación y realizar una adecuada laringoscopia durante la intubación y/o una adecuada visualización del campo quirúrgico durante la cirugía, la dosis necesaria para obtener estos fines fue descrita en población europea y de estados unidos por el Dra Lien y cols. En el año de 1996. Estas dosis fueron descritas en poblaciones con características diferentes a las de México, es importante el estudio de estos fármacos en la población mexicana y en su caso ajustar las dosis y con esto evitar la infradosificación o la sobredosificación.

Justificación

El cisatracurio es uno de los BNM que se utilizan diariamente en cada anestesia general. Su ventaja es un inicio de acción corto, una duración intermedia, una eliminación no dependiente del sistema hepático, por lo que es el BNM de elección en pacientes hepatópatas y nefróticas, no altera la estabilidad hemodinámica y no produce liberación de histamina a dosis bajas.

El estudio los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y las dosis E95 en pacientes mexicanos nos permitirá adecuar la dosis administrada:

Ajustar la ventana terapéutica evitaría la infradosificación con esto podemos obtener mejores resultados a la hora de la laringoscopia como son facilidad para realizarla, ausencia de tos y cuerdas vocales abiertas,

disminuiríamos el riesgo de lesiones en el momento de la intubación.

Conociendo la farmacodinamia de este medicamento evitaríamos la sobredosificación, esta repercute en una disminución en el retraso del despertar de los pacientes después de la cirugía. El cuidadoso manejo de la profundidad del bloqueo neuromuscular en la sala de operaciones puede reducir la incidencia de parálisis residual en el área de cuidados postanestésicos como lo demuestra el Dr Sorin y sus cols.

No hay investigaciones recientes acerca de la farmacodinamia de los relajantes musculares a nivel mundial aplicados a la anestesia y a nivel nacional no se han hecho estudios para conocer el perfil farmacodinámico del cisatracurio.

Hipótesis

Si administramos una, dos o tres dosis efectiva 95 en pacientes mexicanos entonces la población estudiada alcanzara un índice máximo de bloqueo del aductor del pulgar más tiempo del establecido por estudios previo 7.6 ± 1.4 , 5.2 ± 0.3 y 2.4 ± 0.6 respectivamente.

Objetivos

Generales:

Medir bloqueo neuromuscular utilizando TOF watch sx en la población mexicana después de administrar una DE_{95} .

Específicas:

Medir el tiempo que tarda en alcanzar el 95% de bloqueo neuromuscular o el máximo índice de depresión después de administrar una DE_{95} de cisatracurio.

Medir el tiempo que tarda en alcanzar el 95% de bloqueo neuromuscular o el máximo índice de depresión después de administrados dos DE_{95} de cisatracurio.

Medir el tiempo que tarda en alcanzar el 95% de bloqueo neuromuscular o el máximo índice de depresión después de administrar tres DE_{95} de cisatracurio.

Metodología

Ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego.

Población y tamaño de la muestra.

El tamaño de la muestra se calculó mediante el programa Epidat con el método de comparación de medias para muestras independientes asumiendo varianzas desconocidas pero iguales con una diferencia de medias estandarizadas de 0.7 con un nivel de confianza de 95% y una potencia del 80%. Resultando 35 pacientes para cada grupo dando un total de 105 pacientes.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

Pacientes entre 18 y 65 años de edad

Pacientes ASA I

Pacientes que van a ser sometidos a anestesia general balanceada

Pacientes que pertenezcan al universo de trabajo del hospital general de México.

Peso ideal 20 %

Temperatura central 36°C a 36.9°C

Temperatura periférica >32°C

Criterios de exclusión.

Pacientes con antecedentes de alergia a cisatracurio.

Pacientes con antecedentes de convulsiones.

Pacientes que estén tomando medicamentos que interfieran con la transmisión neuromuscular

Pacientes con enfermedades neuromusculares.

Posición restringida de los brazos.

Pacientes con alteraciones del estado ácido base.

Administración previa de aminoglicosidos.

Pacientes embarazadas o en lactancia

Antecedentes familiares de hipertermia maligna

Criterios de eliminación.

Alergia al cisatracurio o algún fármaco administrado durante la inducción.

Hipotermia o hipertermia.

Movimiento de la extremidad monitorizada mediante TOF-watch sx durante la medición.

Incapacidad para ventilar mediante mascarilla facial.

Definición de las variables a evaluar y forma de medirlas

Variable dependiente.

Dosis administrada de cisatracurio.

Variable independiente.

Tiempo que tarda en alcanzar el Índice máximo de bloqueo máximo. Se medirá mediante cronometro

Porcentaje de bloqueo neuromuscular. Se medirá mediante TOF watch sx

Variable.	Tipo.	Definición.	Medición.	estadística
Dosis efectiva 95 (DE ₉₅)	Variable independiente cuantitativa y continua	Dosis necesaria para generar una depresión de la respuesta neuromuscular en un 95% del aductor del pulgar.		

Dos DE ₉₅	Variable independiente cuantitativa continua y	2 DE ₉₅ generalmente utilizadas para intubación orotraqueal		
Tren DE ₉₅	Variable independiente cuantitativa continua	3 DE ₉₅ utilizadas para intubación de secuencia rápida		
Tiempo de inicio de acción	Variable dependiente cuantitativa continua	Tiempo desde el inicio de la inyección hasta la supresión del 95% de T1 o el máximo grado de supresión de esta respuesta cuando el bloqueo no es completo.	Minutos y segundos se medirá con un cronometro	T de student
Índice de bloqueo máximo	Variable dependiente cuantitativa continua	Máximo grado de depresión neuromuscular del aductor del pulgar.	Porcentaje de bloqueo neuromuscular, será medido mediante un TOF-watch SX	T de student

Procedimiento:

Se realizara la valoración preanestésica, teniendo especial atención en los factores que puedan influir en el estudio. Durante la valoración preanestésica se explicara de forma coloquial el procedimiento anestésico y el estudio. Se entregaran las cartas de consentimiento informado explicando estas de forma detallada.

Se aleatorizara a los pacientes mediante programa random.org para asignarlos a uno de tres grupos.

Al ingresar a sala se canalizara el dorso de la mano con un catéter endovenoso corto 18G o 16 G, se recibirá goteo de mantenimiento con solución salina al 0.9%.

Se monitorizara signos vitales con oximetría de pulso colocado en el dedo índice de la mano previamente canalizada, pletismografía, se monitorizara la tensión arterial mediante un dispositivo automático de presión arterial no invasiva basado en oscilometría, el cual se colocara en la pierna con un tamaño de maguito adecuado para esta extremidad, electrocardiografía a 5 derivaciones

El brazo a monitorizar debe estar de forma perpendicular al cuerpo, se fijara la mano a monitorizar dejando libre el pulgar

Se Limpiara y secura la zona del antebrazo en el cual vaya a ser colocado los electrodos, evitando colocar el manguito insuflador y evitando canalizar la zona requerida.

Colocar los electrodos en el antebrazo, en la región de la muñeca a la altura del nervio ulnar, con una medida de 7-11

mm y una distancia de su centro de 3-6 cm y colocar el electrodo negativo de forma distal, el electrodo positivo de forma medial y monitorizar el aductor del pulgar fijando el acelerómetro con la parte plana hacia el pulgar, fijándolo con tela adhesiva.

Monitorización de la temperatura central manteniéndola por arriba de 36°C y periférica > 32°C durante todo el procedimiento.

Se administrará ansiolisis con midazolam 1-2 mg. Opiode basal se utilizara fentanil 5-4 mcg/kg, inducción se realizara con propofol 2 mg/kg. Se asistirá la ventilación mediante mascarilla facial adecuada para la cara del paciente, se monitorizara el CO2 mediante capnografía y capnometria manteniendo valores 30 ± 2 mEq/L

Mantenimiento de la hipnosis mediante perfusión de propofol ajustando la velocidad para mantener índice de BIS entre 60-40

Calibración del equipo. presionando el botón de calibración del equipo de TOF-watch sx.

Se comenzara con la estimulación de TOF 2 Hz por 1.5 seg cada 10 seg

Periodo de estabilización. Obtener una Respuesta control se debe obtener al menos por 2 minutos antes de la administración del bloqueador neuromuscular y con una variación del 5%, con el mismo modo de estimulación que va ser usado subsecuentemente.

Al haber obtenido la respuesta control y verificando la capacidad para ventilar mediante mascarilla facial, se administrara cisatracurio .05 mg/kg, 0.1 mg/kg o 0.15 mg/kg para cada grupo respectivamente en 5 segundos.

Medir desde este punto el inicio de acción hasta el final del tiempo de inicio de acción.

Registrar cuando se alcance el 25, 50 75, 95% o el máximo índice depresión.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

Determinación del índice de bloqueo neuromuscular máximo a tres dosis diferentes de cisatracurio en el hospital General de México

	junio	julio	agosto	sept	oct	nov	dic	Planeación
Planeación del protocolo, recopilación bibliográfica.	1-28							Planeación
Revisión del protocolo por Dra.Lourdes Tripp y por el Dr. Yañez		1 - 31						
Trámite para autorización de Protocolo			1-30					
Fase Clínica			1-30	1-31				
Recolección y organización								
Procesamiento de los datos				1-31				
Análisis e interpretación de los datos					1-30			
Elaboración de las conclusiones					1-30			
Elaboración de recomendaciones.						1-30		
Elaboración del informe final y presentación						1-30		
Presentación de la investigación						30		

Análisis estadístico:

Estadística descriptiva para variables demográficas. Para estadística analítica se utilizará t de student para comparar cada uno de nuestros grupos con los datos referidos por la literatura y ANOVA para comparación de los tres grupos si cumple con requisitos de normalidad sino se utilizarán pruebas no paramétricas.

Aspecto ético y bioseguridad:

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Este protocolo ha sido diseñado en base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada:

18ª Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio 1964

Y enmendada por la

29ª Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre 1975

35ª Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre 1983

41ª Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre 1989

48ª Asamblea General Somerset West, Sudáfrica, October 1996

52ª Asamblea General, Edimburgo, Escocia, octubre 2000

Nota de Clarificación del Párrafo 29, agregada por la Asamblea General de la AMM, Washington 2002

Nota de Clarificación del Párrafo 30, agregada por la Asamblea General de la AMM, Tokio 2004

59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008

Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud

En base a lo descrito en los artículos número 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22 de este reglamento.

RELEVANCIAS Y EXPECTATIVAS.

El área de aplicación del conocimiento generado en este estudio se espera sea utilizado en el área de quirófanos para alentar al anestesiólogo para realizar una correcta monitorización neuromuscular y

Recursos disponibles:

El estudio se realizara con los recursos disponibles en el hospital general de México "Eduardo Liceaga". El investigador asociado Dr. Manuel Islas Alvarez realizara las valoraciones y un grupo de residentes de primer año y segundo año de la especialidad de anestesiología realizaran el procedimiento.

Recursos materiales: cisatracurio, TOF watch sx y hoja de recolección de datos.

No requiere financiamiento.

Resultados:

En el estudio se incluyeron 90 pacientes de los cuales 51 fueron del género femenino y 39 del género masculino (tabla 1). De los cuales el rango de edad fue para 1 DE de 39 ± 13 años, para 2 DE fue de 40 ± 12 años y para 3 DE fueron 41 ± 13 años. Los pacientes ASA 1 fueron 38 pacientes en total y ASA 2 fueron 52 en total.

El tiempo de inicio de acción para 1 DE en promedio fue de 8.29 ± 1.8 min, para 2 DE fue de 3.8 ± 0.58 min y para 3 DE fue de 1.9 ± 0.5 min. El tiempo de retraso tras la administración de 1 DE fue de 1.7 ± 0.2 min, para 2 DE fue de 1.5 ± 0.1 min y para 3 DE fue de 0.34 ± 0.4 min.

tabla 1. Datos demográficos.				
	Dosis 1	Dosis 2	Dosis 3	Valor p
Edad (años)	39.83 ± 13.80	40.53 ± 12.73	41.73 ± 13.82	0.85
Sexo	n=30	n=30	n=30	
Masculino(%)	5 (16.6)	13 (43.3)	21(70)	--
Femenino(%)	25 (83.3)	17 (56.6)	9(30)	--
Estado físico				
ASA I	10	12	16	--
ASA II	20	18	14	--

Tabla II. Comparación entre 3 DE 95 de ¿Rocuronio?				
	1 dosis	2 dosis	3 dosis	Valor p
Tiempo de retraso (mins)	1.773 ± 0.225	1.527 ± 0.157	0.34 ± 0.049	<0.0001
Índice de inicio de acción (mins)	8.29 ± 1.80	3.811 ± 0.586	1.998 ± 0.5	<0.0001
Receptores ocupados (%)		100	100	ND

Prueba de comparación entre 3 o más variables: one-way ANOVA con una prueba de comparación múltiple de Tukey

Discusión.

El cisatracurio es un bloqueador neuromuscular que se utiliza frecuentemente en la práctica clínica, ya que por sus características farmacocinéticas como son un tiempo de latencia corto, una duración intermedia y una

eliminación que no es hepática lo convierte en un fármaco útil en escenarios clínicos, como son cirugías trasplantes hepáticos, renales, en donde la función hepática se vea comprometida.

Los resultados que encontramos en este estudio son los primeros realizados en la población mexicana, nunca se había realizado estudios de esta naturaleza en la población mexicana y es importante ya que las dosis administradas están basadas en los estudios realizados en personas europeas.

El Dr Chen et al. Utilizaron 3 DE95 y encontraron que el tiempo de inicio de acción para estas dosis fue de 2.4 ± 0.48 min en este estudio encontré que en la población mexicana el tiempo de inicio de acción para 3 DE95 era de 1.9 ± 0.5 min por lo podemos concluir que con menos dosis la población mexicana puede alcanzar un tiempo de inicio de acción.

Conclusiones.

Se requieren estudios con una población más extensa para determinar adecuadamente el porcentaje que se necesita disminuir de la dosis de cisatracurio y así poder adecuar las dosis de este medicamento a la población mexicana.

Bibliografía.

- 1.- Churchill-Davidson, H. C. M.D., D.A. neuromuscular block in man. *Anesthesiology*: January 1956 - Volume 17 - Issue 1 - ppg 88-94
- 2.- HASSAN H. ALI, M.D., J. E. UTTING, Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in human. *Br. J. Anaesth.* (1970) 42 (11):967-978.
- 3.- Martyn, J. A. J., Fagerlund, M. J. and Eriksson, L. I. (2009), Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia*, 64: 1–9. doi: 10.1111/j.1365-2044.2008.05865.x
- 4.-Sieburth D, Ch'ng Q, Dybbs M, et al. Systematic analysis of genes required for synapse structure and function. *Nature* 2005; 436: 510–7.
- 5.-Wang X, Engisch KL, Li Y, Printer MJ, Cope TC, Rich MM. Decreased synaptic activity shifts the calcium dependence of release at the mammalian neuromuscular junction in vivo. *The Journal of Neuroscience* 2004; 24: 10687–92.
- 6.-Cohen-Cory S. The developing synapse: construction and modulation of synaptic structures and circuits. *Science* 2002; 298: 770–6.
- 7.- Martyn JAJ, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology* 2006; 104: 158–69.

- 8.-Escher P, Lacazette E, Courtet M, et al. Synapses form in skeletal muscles lacking neuregulin receptors. *Science* 2005; 308: 1920–3.
- 9.- Ashraf A. Dahaba, MD, MSc, Fedor von Klobucar, MD*, The Neuromuscular Transmission Module Versus the Relaxometer Mechanomyograph for Neuromuscular Block Monitoring. *Anesth Analg* 2002;94:591–6.
- 10.-Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS. Good Clinical Research Practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 59–74.
11. Viby-Mogensen J, Ostergaard D, Donati F, Fisher D, Hunter J, Kampmann JP. Pharmacokinetic studies of neuromuscular blocking agents: Good Clinical Research Practice (GCRP). *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1169–1190.
- 12.- José Antonio García-García, Arturo Reding-Bernal. Cálculo del tamaño de la muestra en investigación en educación Médica; *Inv Ed Med* 2013;2(8):217-224
- 13.- C. Fuentelsaz Gallego. Cálculo del tamaño de la muestra: *Matronas Profesión* 2004; vol. 5, n.º 18.
- 14.- Dominic O’Connor, Carl Gwinnutt: *Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs and Anticholinesterases*; update in anesthesia. 2007, 108-110.
- 15.- Alfred W. Doenicke, MD, Elke Czeslick, MD. Onset Time, Endotracheal Intubating Conditions, and Plasma Histamine After Cisatracurium and Vecuronium Administration: *Anesth Analg* 1998;87:434-8
- 16.- *Luc Bergeron, B.Pharm., David R. Bevan, M.B; Concentration–Effect Relationship of Cisatracurium at Three Different Dose Levels in the Anesthetized Patient: Anesthesiology* 2001; 95:314–23
- 17.- Geoffrey K. Lighthall, MD, PhD, Mark A. Jamieson, MD. A Comparison of the Onset and Clinical Duration of High Doses of Cisatracurium and Rocuronium; *Journal of Clinical Anesthesia* 11:220 –225, 1999.
- 18.- Tuong-Vi Tran, BPharm, Pierre Fiset, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Cisatracurium After a Short Infusion in Patients Under Propofol Anesthesia; *Anesth Analg* 1998;87:1158&3
- 19.- C. Chen, N. Yamaguchi and F. Varin* Dose-dependency of pharmacokinetic/pharmacodynamics parameters after intravenous bolus doses of cisatracurium; *British Journal of Anaesthesia* 101 (6): 788–97 (2008)
- 20.- You-jing Dong , Xu Li. Comparative study on the pharmacodynamics of cisatracurium: Continuous infusion or intermittent bolus injection; *Contemporary Clinical Trials* 33 (2012) 482–485
- 21.-WAastila WB, Maehr RB: The pharmacological profile of 51w89, the R, Cis-R, Cis isomer of atracurium in cats. *Anesthesiology* 79:A946. 1993.
- 22.- Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, et al. Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesth Analg* 1996 Nov; 83: 1065-71

- 23.- Bergeron L, Varin F, Berrill A, et al. Kinetics and dynamics of cisatracurium at 3 doses in anaesthetized patients. *Anesthesiology* 1996 Sep; 85 Suppl. 3A: A324
- 24.- Lien CA, Schmith VD, Belmont MR. Pharmacokinetics of cisatracurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*. 1996 Feb;84(2):300-8
- 25.- Smith CE, van Miert MM, Parker CJ, et al. A comparison of the infusion pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium, the 1*R*-cis 1'*R*-cis isomer of atracurium, with atracurium besylate in healthy patients. *Anaesthesia* 1997.
- 26.- Belmont MR1, Lien CA, Quessy S, The clinical neuromuscular pharmacology of 51W89 in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology*. 1995 May;82(5):1139-45.
- 27.- Linda S. Bluestein MD, Lawrence W. Stinson Jr MD. Evaluation of cisatracurium, a new Neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *CAN J ANAESTH* 1996 /43:8 /pp925-31.
- 28.- Kim KS¹, Chung CW, Shin WJ. Cisatracurium neuromuscular block at the adductor pollicis and the laryngeal adductor muscles in humans. *Br J Anaesth*. 1999 Sep;83(3):483-4.
- 29.- *TOF-Watch®SX* Operator manual.
- 30.- Dominic O'Connor, Carl Gwinnutt. Pharmacology of Neuromuscular Blocking Drugs and Anticholinesterases. Update in anesthesia. *Anaesthesia Tutorial of the Week (2007)*.
- 31.- Wastila WB¹, Maehr RB, Turner GL, Hill DA, Savarese JJ. Comparative pharmacology of cisatracurium (51W89), atracurium, and five isomers in cats. *Anesthesiology*. 1996 Jul;85(1):169-77.
- 32.- Sorin J. Brull, MD, and Glenn S. Murphy, MD. Residual Neuromuscular Block: Lessons Unlearned. Part II: Methods to Reduce the Risk of Residual Weakness. *Anesth Analg* 2010;111:129–40
- 33.- Glenn S. Murphy, MD and Sorin J. Brull, MD. Residual Neuromuscular Block: Lessons Unlearned. Part I: Definitions, Incidence, and Adverse Physiologic Effects of Residual Neuromuscular Block. *Anesth Analg* 2010;111:120–8

México, D. F. a 22 de julio del 2014

Dr. Juan Carlos López Alvarenga

Director de Investigación
Hospital General de México

Presente

A través de este conducto estoy presentando a Ud. el protocolo titulado "**Determinación del índice de bloqueo neuromuscular máximo a tres dosis diferentes de cisatracurio en el Hospital General de México**" y la relación de documentos respectivos (carta de información y consentimiento, enmiendas, eventos adversos, etc) para ser sometidos a evaluación por las Comisiones de Investigación, Ética y en caso necesario Bioseguridad. Tanto el protocolo y la carta de consentimiento se encuentran apegados a la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación, y a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre la Buena Práctica Clínica (GCP).

El protocolo ahora presentado resulta de la iniciativa de un servidor y su grupo de colaboradores, Y será llevado al cabo en este centro hospitalario.

Además de su servidor el equipo de trabajo en esta institución estará integrado por: Dr Manuel Islas Alvarez, residente del servicio de Anestesiología. Las funciones de cada uno de los participantes se encuentran señaladas en la hoja frontal del protocolo.

Finalmente, ratifico a Ud. mi conocimiento e intención de apegarme a los reglamentos y normas científicas, éticas y administrativas vigentes en nuestra institución.

Atentamente

Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés
Nombre y firma del investigador principal

México, D. F. a 22 de julio del 2014

Dr. Juan Carlos López Alvarenga

Director de Investigación
Hospital General de México

Presente

A través de este conducto hago de su conocimiento que estoy de acuerdo en que el Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés conduzca el protocolo titulado **“Determinación del índice de bloqueo neuromuscular máximo a tres dosis diferentes de cisatracurio en el Hospital General de México”** en el servicio de anestesiología unidad 203 en el entendimiento que no interferirá con las actividades habituales de la misma y periódicamente recibiré información por parte del investigador acerca de su desarrollo y situación presupuestal (reporte técnico parcial, anual y final). Así mismo hago de su conocimiento que en este servicio, a mi cargo, se tienen 4 proyectos vigentes, y el número de pacientes que atendemos es suficiente para cubrir el nuevo proyecto presentado.

Como jefe de esta unidad/este servicio, me comprometo a otorgar las facilidades necesarias para el desarrollo del proyecto y a vigilar que éste se lleve conforme a la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación, a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre la Buena Práctica Clínica (GCP) y los Criterios para el Manejo de Recursos Externos destinados al Financiamiento de Proyectos Específicos de Investigación, Docencia y otras Actividades Académicas o Asistenciales.

Atentamente,

Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés
Jefe del servicio de anestesiología

México, D. F. a 28 abril 2014

Dr. Juan Carlos López Alvarenga

Director de Investigación
Hospital General de México

Presente

A través de este conducto hago de su conocimiento que estoy de acuerdo en que el Dr. Manuel Islas Alvarez conduzca el protocolo titulado **“Determinación del índice de bloqueo neuromuscular máximo a tres dosis diferentes de cisatracurio en el Hospital General de México”** en el servicio de anestesiología unidad 203 en el entendimiento que no interferirá con las actividades habituales de la misma y periódicamente recibiré información por parte del investigador acerca de su desarrollo y situación presupuestal (reporte técnico parcial, anual y final). Así mismo hago de su conocimiento que en este servicio, a mi cargo, se tienen 4 proyectos vigentes, y el número de pacientes que atendemos es suficiente para cubrir el nuevo proyecto presentado.

Como jefe de esta unidad/este servicio, me comprometo a otorgar las facilidades necesarias para el desarrollo del proyecto y a vigilar que éste se lleve conforme a la Ley General de Salud y su Reglamento en Materia de Investigación, a las Guías de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) sobre la Buena Práctica Clínica (GCP) y los Criterios para el Manejo de Recursos Externos destinados al Financiamiento de Proyectos Específicos de Investigación, Docencia y otras Actividades Académicas o Asistenciales.

Atentamente,

Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés
Jefe del servicio de anestesiología

México, D. F. a 28 abril del 2014

CARTA COMPROMISO

“Determinación del índice de bloqueo neuromuscular máximo a tres dosis diferentes de cisatracurio en el Hospital General de México”

TITULO DEL PROYECTO

Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Como investigador principal del proyecto me comprometo a cumplir con los siguientes lineamientos que establece la Dirección de Investigación:

1. Entregar por escrito la fecha de inicio real del proyecto de investigación.
2. Entregar por escrito cada 12 meses a partir de la fecha en que se aprobó el proyecto, el avance del mismo según lo dicta la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que para tal efecto establece la Secretaría de Salud. De no presentar los avances del proyecto en dos periodos consecutivos, el mismo será cancelado automáticamente por la Dirección de Investigación.
3. Informar por escrito el reporte de término o de cancelación del proyecto.
4. Si el proyecto genera algún artículo científico, capítulo de libro, libro o presentación en congreso deberé informarlo por escrito haciendo la citación en formato Vancouver.
5. En caso de que origine una Tesis indicar grado, título, autor y tutores, universidad, fecha de presentación y fecha de obtención del grado.
6. Supervisar que el proyecto se lleve a cabo en estricto apego al protocolo autorizado por las Comisiones de Ética e Investigación.
7. Permitir y responder adecuadamente en tiempo y forma a las auditorias que se realicen por parte de la Dirección de Investigación.

Dr. Erasmo Francisco Javier Yáñez Cortés
Nombre y firma del investigador principal