



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL CENTER I.A.P.

DEPARTAMENTO DE MEDICINA CRÍTICA

**“COMPARACIÓN DE LA DOSIS DE CISATRACURIO
EMPLEADA EN PACIENTE CON SÍNDROME DE DISTRES
RESPIRATORIO AGUDO (SIRPA) GRAVE”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA A:

DRA. NORMA ELIZABETH CARRILLO MOLINA

ASESOR DE TESIS

DR. ENRIQUE MONARES ZEPADA

CIUDAD DE MÉXICO 2018



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.

“COMPARACIÓN DE LA DOSIS DE CISATRACURIO EMPLEADA EN
PACIENTE CON SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO
(SIRPA) GRAVE”

Dirigida por:

Dr. Enrique Monares Zepeda.

Profesor Titular del Curso de Medicina Crítica

Dr. Juvenal Franco Granillo.

Jefe del Departamento de Enseñanza e investigación:

Dr. Aquiles Ayala Ruíz.

AUTORIZACIONES

DR. AQUILES AYALA RUÍZ

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación Centro Médico ABC
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. JUVENAL FRANCO GRANILLO

Jefe del Departamento de Medicina Crítica
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DRA. JANET SILVIA AGUIRRE SÁNCHEZ.
Subjefe del Departamento de Medicina Crítica
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Anestesiología
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. GILBERTO CAMARENA ALEJO.
Subjefe del Departamento de Medicina Crítica
Profesor Adjunto del Curso de Especialización en Anestesiología
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. ENRIQUE MONARES ZEPEDA

Médico Adscrito del departamento de medicina crítica

Asesor de tesis.

INDICE

Contenido

INTRODUCCIÓN	10
MARCO TEROTICO	13
Agentes bloqueadores neuromusculares	13
Síndrome de dificultad respiratoria aguda	19
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
HIPÓTESIS	26
Hipótesis primaria:	26
Hipótesis secundaria	26
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	27
JUSTIFICACIÓN	28
OBJETIVO PRIMARIO	30
OBJETIVO SECUNDARIO	30
ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN Y DISEÑO METODOLÓGICO PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS DISEÑO DEL ESTUDIO:	31
LÍMITES GEOGRÁFICOS:	31
LÍMITES CRONOLÓGICOS:	31
UNIVERSO Y MUESTRA:	31
ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN Y DISEÑO METODOLÓGICO PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS	32
DISEÑO DEL ESTUDIO:	32
LÍMITES GEOGRÁFICOS	32
LÍMITES CRONOLÓGICOS	32
UNIVERSO Y MUESTRA:	32
CRITERIOS DE SELECCIÓN	33
Criterios de inclusión:	33
VARIABLES A ESTUDIAR:	34
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	35
RECURSOS PARA LA INVESTIGACIÓN	36
RECURSOS HUMANOS	36
RECURSOS FÍSICOS	36
RECURSOS INSTITUCIONALES	36

CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	37
RESULTADOS.....	38
.....	38
.....	39
DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN	40
LIMITACIONES.....	42
BIBLIOGRAFIA	44

Agradecimientos:

A mis padres por todo el apoyo que me han dado al largo de los años, por la paciencia que han tenido, por tolerar la distancia y el poco tiempo compartido. A Tania por despertarme cuando no podía más y por su compañía. A Brenda por su paciencia como amiga, hermana y confidente, quien a pesar de todo cree en mí. A Diego por alimentarme, guiarme y permitir los medios para que esto sea posible. A Axel por escucharme, explicarme y motivarme a continuar sin mirar atrás, sin ti esto no hubiera sido igual. A mis maestros y ex compañeros de residencia que sin ellos no habría tomado la fuerza y ganas de finalizar este proyecto. A mis compañeros de generación gracias por enseñarme tanto y aprender de cada uno todos de ustedes.

Título: Comparación de la dosis de cisatracurio empleada en paciente con síndrome de distres respiratorio agudo (SIRPA) grave.

Alumno: Norma Elizabeth Carrillo Molina.

Asesor: Dr. Enrique Monares Zepeda.

Resumen: A pesar de más de 50 años de investigación, la mortalidad asociada a Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) permanece alta. En pacientes con riesgo de SDRA, el bloqueo neuromuscular puede ser empleado con la finalidad de mejorar la oxigenación, eliminar interacciones con el ventilador, disminución de asincronías, y reducir la lesión pulmonar asociada a la ventilación mecánica. Estudios recientes realizados en unidades de medicina crítica, emplearon 48 horas de infusión continua de cisatracurio, lo cual ha demostrado disminución en la mortalidad en pacientes con SDRA moderado y grave. En conjunto a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del cisatracurio, éste ha tomado relevancia en el manejo de hipoxemia refractaria en pacientes en estado crítico.

Antecedentes: Las guías clínicas recomiendan el uso de agentes bloqueadores neuromusculares en pacientes adultos, como adyuvante en el manejo de la ventilación mecánica. Cuyo empleo no ha sido circunstancial en el área de terapia intensiva, diversos estudios han comprado la utilidad de los bloqueadores neuromusculares para mejora de oxigenación y mejorar las propiedades visco elásticas de la pared torácica. Diversos estudios como el del grupo ACURASYS ha demostrado dichos beneficios al iniciar su manejo de manera temprana en SDRA grave, por un periodo de tiempo no mayor de 48 horas.

Objetivo: Determinar que dosis de cisatracurio se asocia con mejora en los resultados en pacientes con SDRA.

Métodos: empleando base de datos del Centro Médico ABC, de aquellos pacientes admitidos al departamento de medicina crítica, bajo el diagnóstico de SDRA grave, bajo ventilación mecánica, y que fueran manejados con infusión continua de cisatracurio por al menos dos días, y al menos 24 horas de admisión, fueron incluidos. Los resultados incluyen mortalidad hospitalaria, duración de la ventilación mecánica y días de hospitalización en terapia intensiva.

Resultados: Los pacientes tratados con dosis mayores de 30 mg presentaron menos días de ventilación y estancia en terapia intensiva ($p=0.005$).

Palabras clave: cisatracurio, infusión, 48 horas, dosis, síndrome de dificultad respiratoria aguda grave.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se caracteriza por presentar edema pulmonar inflamatorio no cardiogénico con hipoxemia grave¹. A pesar de más de 50 años de investigación, la mortalidad del SDRA continúa siendo inaceptablemente alta, del 35 al 40%². Siendo la ventilación mecánica (VM) la terapia de reemplazo órgano principal en los pacientes que presentan SDRA, es importante destacar que la VM puede causar lesión pulmonar en pacientes con y en riesgo de SDRA. En aquellos pacientes con riesgo, la lesión pulmonar inducida por el ventilador puede incrementar la probabilidad de desarrollar SDRA y, en última instancia aumentar la mortalidad.

La lesión pulmonar inducida por el ventilador puede ser causada tanto por niveles altos de volumen como de presión³. Se han empleado opciones terapéuticas con el fin de disminuir la lesión pulmonar inducida por el ventilador, como el manejo de la ventilación protectora que incluye la reducción del volumen corriente a 6 ml por kilogramo de peso corporal predicho y con limitación de la presión meseta, que no solo han mejorado el pronóstico de los pacientes con SDRA, pues también han comprobado reducir mortalidad y disminuir complicaciones pulmonares en aquellos con riesgo de desarrollarla⁴. Sin embargo, el manejo aislado de volúmenes corrientes bajos no elimina el desarrollo de la lesión pulmonar inducida por el ventilador y los pacientes pueden continuar generando niveles de alta presión o mayores volúmenes corrientes a través de esfuerzos espontáneos. En consecuencia, los métodos para prevenir tales interacciones entre el paciente y el ventilador se encuentran bajo investigación tanto para prevenir como para tratar el SDRA⁵.

La sedación es necesaria para iniciar la VM, cuyo objetivo es proporcionar una mejor adaptación al ventilador durante la ventilación controlada y por lo tanto permitir una reducción del volumen corriente y limitar la presión meseta por debajo de 28 a 30 cmH₂O.

En los casos de SDRA moderado a grave, la sedación profunda permite incluso el empleo de la posición prono. Sin embargo, incluso niveles de sedación profunda a menudo llegan a ser insuficientes para inhibir la unidad respiratoria central.

En pacientes con y en riesgo de SDRA, el bloqueo neuromuscular puede usarse para mejorar oxigenación, eliminar interacciones paciente-ventilador, disminuir asincronía ventilatoria y reducir la lesión pulmonar inducida por el ventilador. Los agentes bloqueadores neuromusculares (BNM) son parte del arsenal farmacológico utilizado en SDRA. Sin embargo, dado el riesgo de debilidad muscular, especialmente asociados al empleo concomitante de corticoesteroides, su uso ha sido controversial sin una recomendación clara hasta hace poco tiempo. Las guías de práctica clínica publicadas en el año 2002 advirtieron contra el uso de agentes BNM, sugiriendo que sólo debían ser utilizados en el contexto en el cual todas las intervenciones empleadas hubieran sido probadas sin éxito. Sin embargo, la evidencia empleada en el desarrollo de las guías fue en gran parte observacional. Posteriormente el estudio ACURASYS mostró beneficio del uso temprano del cisatracurio en infusión continua, el cual permitió renovar el debate sobre el empleo de los BNM en el tratamiento del SDRA, ya que este ensayo clínico sugiere que el bloqueo neuromuscular puede mejorar los resultados en pacientes con SDRA⁶. En general, se ha considerado que el bloqueo neuromuscular mejora los resultados al reducir la lesión pulmonar inducida por el ventilador.

Los mecanismos mediante los cuales los agentes BNM permiten alcanzar niveles de ventilación pulmonar protectora ocurren mediante la prevención de esfuerzos respiratorios espontáneos, la reducción del consumo de oxígeno mediante la disminución del trabajo respiratorio y la abolición del tono muscular en reposo. Pueden prevenir sobre inflamación pulmonar regional, hiperinflación dinámica, disparo reverso y reducen la liberación de mediadores inflamatorios tanto pulmonares como sistémicos. Estos beneficios potenciales deben sopesarse frente a las preocupaciones predominantes sobre la terapia con BNM.

Respecto al cisatracurio tanto su estructura química como su metabolismo, puede incrementar su uso en pacientes críticamente enfermos e incluso reducir el riesgo de debilidad asociada al paciente en estado crítico⁷. En comparación a otros BNM que pueden no presentar los mismos efectos beneficiosos en esta población de pacientes.

MARCO TEROTICO

Agentes bloqueadores neuromusculares

Los agentes bloqueadores neuromusculares (BNM) causan relajación del musculo esquelético al bloquear la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular.¹ En la unión neuromuscular la acetilcolina (ACh) es liberada desde la terminal presináptica del nervio motor, la cual difunde a través de la hendidura sináptica, donde posteriormente a nivel de la placa motora postsináptica se une al receptor nicotínico de ACh. La unión de la ACh aumenta la permeabilidad de la membrana a los iones, lo cual disminuye el potencial transmembrana y permite alcanzar el umbral y desencadenar el potencial de acción, propagado sobre la superficie de las células del músculo esquelético, dando como resultado una contracción. La acción de la ACh es rápida y finalizada por la enzima acetilcolinesterasa.²

Todos los agentes BNM disponibles son compuestos de amonio cuaternario, los cuales se encuentran estructuralmente relacionados con la ACh, que contiene un grupo de nitrógeno cuaternario ($N^+(CH_3)_3$). Al igual que la ACh, los átomos de nitrógeno positivos de los BNM son atraídos por las subunidades alfa del receptor nicotínico postsináptico. Muchos agentes BNM (ejemplo succinilcolina, pancuronio y atracurio) contienen dos cationes de amonio cuaternario. Estas aminas bicuaternarias son más potentes que las aminas monocuaternarias (por ejemplo: rocuronio, tubocuranina y vecuronio), que tienen solo un catión permanente y una amina terciaria. Sin embargo, en condiciones de pH ácido, la amina terciaria puede protonarse y, por lo tanto, cargarse positivamente, aumentando la potencia de los BNM monocuaternarios. Este factor tiene significancia clínica; el efecto de dichos BNM se potencia en pacientes con acidosis. Los dos grupos de amonio cuaternario están separados por una estructura puente que es lipófila y varía en tamaño. La estructura del puente varía con diferentes series de BNM y es un determinante principal de su potencia. ^A

Se pueden clasificar a los agentes BNM en despolarizantes (imitan acción de la ACh) y no despolarizantes (interfieren con las acciones de la ACh), estos a su vez se subdividen en medicamentos de acción prolongada, intermedia y corta. De igual manera se pueden clasificar como compuestos aminoesteroides o bensilisoquinolinas. Los BNM producen bloqueo neuromuscular despolarizante fase I, bloqueo neuromuscular despolarizante fase II, o bloqueo neuromuscular no despolarizante.³

Los agentes BNM despolarizantes se unen y activan al receptor nicotínico de ACh a diferencia de la acción competitiva de los BNM no despolarizantes. Dentro de los agentes BNM despolarizantes, la succinilcolina es el único agente empleado clínicamente. Su rápido inicio de acción y su extremadamente corta duración lo hacen el agente ideal para la intubación de secuencia rápida, cuyos efectos adversos limitan el empleo en los pacientes críticamente enfermos.⁴

Los agentes BNM no despolarizantes, son altamente ionizados, compuestos hidrosolubles que antagonizan de manera competitiva a los receptores nicotínicos de ACh y previenen la despolarización.² Estos no producen cambios conformacionales en el receptor. La unión a una o ambas subunidades alfa impide el acceso de la ACh para despolarizar el receptor. En el caso que la concentración de ACh aumente, ésta tiene mayor probabilidad de ocupar los receptores que el antagonista. Con el bloqueo antagonista, hay una reducción gradual y un potencial de membrana que no llega a ser alcanzado para disparar la propagación del potencial y así producir la contracción muscular.

Los compuestos bensilisoquinolínicos incluyen al atracurio, mivacurio, doxacurio y cisatracurio; la tubocuranina y otros derivados de la toxiferina (alcuronio) son también clasificados dentro de las bensilisoquinolinas. Como se ha mencionado consisten en dos grupos de amonio cuaternario unido por una delgada cadena de grupos metilo. Siendo más propensos a descomposición en el plasma que los compuestos aminoesteroides. Carecen de efecto vagolítico, aunque presentan mayor liberación de histamina. La cadena de metilo contiene uno o más átomos quirales, lo que conduce a la existencia de varios estereoisómeros de esta droga.

El atracurio es un agente BNM de duración intermedia. Es presentado como una mezcla racémica de 10 esteroisómeros e isómeros geométricos. No posee efectos cardiovasculares directos, pero puede liberar histamina. El daño renal o hepático no prologan el tiempo de acción. Debido a su metabolismo el fármaco sufre degradación a través de la vía de Hofmann (45%) e hidrólisis del éster por estereosomas no específicas en el plasma. Sólo el 10% se excreta a través de la orina. La laudosina, metabolito de la degradación de la vía Hofmann, del cual se ha descrito que, en altas concentraciones, posee propiedades epileptogénicas, aunque dicha complicación no ha sido reportada en humanos durante procedimientos bajo anestesia general.

El mivacurio es un fármaco de acción de corta, con duración de acción dos veces más que la succinilcolina. Es útil durante procedimientos cortos y puede ser administrado en infusión continua durante tiempos prolongados. Posee poco efecto cardiovascular. Sin embargo, causa liberación de histamina, que conduce a hipotensión significativa en dosis mayores de 0.2 mg/kg de peso, situación que puede ser disminuida al administrar el medicamento lentamente durante 15 a 30 segundos. Éste fármaco es una mezcla racémica de tres isómeros. Los isómeros más potentes cis-trans y trans-trans formar el 95% del fármaco, que son rápidamente hidrolizados por colinesterasas plasmáticas. El isómero cis-cis, tiene 10 a 15 veces menos actividad neuromuscular que los otros dos, se hidroliza lentamente, y su excreción principal es a través de la orina. La duración de acción aumenta en pacientes con colinesterasas plasmáticas atípicas. La acción del fármaco puede también prolongarse en pacientes con enfermedad hepática o renal, sí presenta disminución en la actividad de la colinesterasa plasmática.

El doxacurio es el agente BNM no despolarizante más potente, la dosis de intubación es de 0.05 mg/kg, únicamente disponible en Estados Unidos de América. No produce liberación de histamina ni efectos cardiovasculares sobre el rango de dosis clínica. Su inicio de acción es largo y la duración posee efecto prolongado. Su excreción se da principalmente a través de la orina y la bilis.

El cisatracurio es el isómero 1R-cis y 1'R-cis, y constituye el 15% de la mezcla del atracurio. Es cuatro veces más potente y, tiene un inicio y duración ligeramente más largos. No libera histamina y no tiene efecto cardiovascular directo. Cerca del 77% del fármaco sufre degradación por la vía de Hofmann, y 15% es excretado sin cambios en la orina. La falla renal se ha asociado con una discreta reducción en el aclaramiento plasmático, sin llegar a prolongar su tiempo de acción. A menores dosis administradas, produce menos laudosina en dosis equipotentes del atracurio.

Los compuestos aminoesteroides contienen un esqueleto de androstano, los cuales no llegan a presentar liberación de histamina. La mayoría dependen de una adecuada función renal y/o hepática para su excreción. Algunos sufren degradación hepática y los metabolitos desacetilados pueden poseer propiedades de BNM.

El pancuronio fue el primer agente BNM utilizado en la clínica. Posee larga duración de acción, la cual se ve prolongada en presencia de lesión renal, dado que el 60% del fármaco se excreta sin cambios a través del riñón. Una pequeña cantidad sufre desacetilación hepática. El 3-hidroxi metabolito es aproximadamente la mitad de potente que el fármaco principal. No llega a liberar histamina, pero tiene efecto vagolítico directo y propiedades simpaticomiméticas, llegando a incrementar la frecuencia cardíaca, presión arterial y el gasto cardíaco.

El vecuronio es inestable en la solución, por lo que se suministra como polvo liofilizado, a una dosis de intubación de 0.1 mg/kg de peso, posee un inicio de acción de tres minutos y duración cerca de 30 minutos. Comparado con el pancuronio, es más liposoluble; esto promueve ser captado de manera significativa por el hígado y presentar excreción biliar. Cerca del 30 al 40% del fármaco sufre desacetilación hepática, mientras que el 3-desacetilvecuronio es tan potente (80%) como el vecuronio. En pacientes con falla renal, dicho metabolito llega a acumularse y contribuir a bloqueo neuromuscular prolongado durante infusiones con vecuronio. Éste BNM no libera histamina y no posee efectos directos en el sistema cardiovascular.

El rocuronio, amina monocuaternaria de rápido inicio e intermedia duración de acción. Requiere como dosis de intubación 0.6 mg/kg de peso, lo cual produce adecuadas condiciones de intubación en 60 a 90 segundos, por lo cual puede ser empleado como alternativa a la succinilcolina. Agente BNM más lipofílico que el vecuronio; la mayor parte del fármaco es metabolizado por la vía hepática y eliminado a través de la bilis. El único metabolito detectado en plasma (17-desacetilrocuronio) es 20 veces menos potente que el rocuronio y no llega a contribuir con el bloqueo neuromuscular. El rocuronio no tiene efecto simpaticomimético, pero en dosis altas, posee leve propiedad vagolítica. Es más probable que cause reacciones anafilactoides que el pancuronio o vecuronio. ^A

La farmacodinamia de los agentes BNM se determina midiendo la velocidad inicio y la duración del bloqueo neuromuscular. La igualdad de potencia entre los agentes BNM se determina midiendo la dosis necesaria para producir la supresión del 95% de una sola contracción (ED_{95}). Estos fármacos, debido a sus grupos de amonio cuaternario, son compuestos altamente ionizados e hidrosolubles a un pH fisiológico, cuya solubilidad en lípidos es limitada. Como resultado de estas dos características, el volumen de distribución (V_d) es limitado. Además, los BNM no pueden cruzar fácilmente la barrera hematoencefálica, el epitelio tubular renal, gastrointestinal o la placenta. Por lo tanto, no producen efectos en el sistema nervioso central, la reabsorción tubular renal es mínima, la administración por vía oral es ineficaz y la administración materna no afecta al producto. ³

La farmacocinética y farmacodinamia de los agentes BNM se encuentra influenciada por el empleo concomitante de otros fármacos, y otras características del enfermo en estado crítico, como la disfunción orgánica, que pueden afectar la duración o la profundidad del bloqueo. Fármacos específicos como los anticonvulsivos (fenitoína, carbamazepina), ranitidina, cafeína y teofilina, pueden causar resistencia a la acción de los agentes BNM. Otros fármacos pueden prolongar la acción de los BNM, incluyendo a los antibióticos (aminoglucósidos, clindamicina, vancomicina), agentes cardiovasculares (furosemida, beta bloqueadores, antagonistas de los canales de Calcio), inmunosupresores

(esteroides, ciclosporina), litio, y agentes anestésicos tanto locales como inhalados.⁵ Se ha documentado taquifilaxia con el empleo de agentes BNM, pero puede ser menos común al ser administrados en bolos contra infusión continua, las guías clínicas recomiendan que en los pacientes que desarrollan taquifilaxia a un BNM, se debe probar otro medicamento si el empleo del agente BNM aún es requerido.⁶

El principal empleo de los agentes BNM son: proveer relajación muscular para facilitar la intubación endotraqueal, mejorar condiciones quirúrgicas durante anestesia general.

Las guías clínicas recomiendan el uso de agentes BNM en pacientes adultos como adyuvante en el manejo de la ventilación mecánica, control en los casos de aumento de presión intracraneal y manejo de espasmo muscular.⁶ También han sido empleados en el manejo del incremento de la presión intraabdominal e hipotermia terapéutica posterior a arresto cardiaco. Un ensayo clínico de intensivistas canadienses mostró que las indicaciones más comunes son intubación endotraqueal, modalidades de ventilación mecánica no convencional (ventilación oscilatoria de alta frecuencia, ventilación en jet), pobre distensibilidad en el sistema respiratorio e hipoxemia grave.⁷

La elección del agente BNM en el área de terapia intensiva depende tanto de la indicación como de las comorbilidades del paciente (enfermedad renal, falla hepática). El Atracurio o Cisatracurio son los agentes preferidos para infusión continua, debido a su metabolismo.³

En el SDRA, las estrategias de ventilación con protección pulmonar ayudan a mitigar la lesión pulmonar inducida por el ventilador y se han asociado con significativa disminución en la mortalidad.⁸ Los agentes BNM pueden ayudar a facilitar las medidas de protección pulmonar, se ha reportado infusiones continuas de BNM en el 22% de pacientes con SDRA y 38% en aquellos con SDRA grave.⁹ Los mecanismos a través de los cuales los agentes BNM pueden ayudar a alcanzar las metas de protección pulmonar ocurren a través de la prevención del esfuerzo respiratorio espontáneo, al reducir el consumo de oxígeno a través de la disminución del trabajo respiratorio y al abolir el tono muscular en reposo.

Pueden prevenir la sobre inflación pulmonar regional, disminución del disparo reverso como asincronía, disminución de marcadores inflamatorios pulmonares y sistémicos.^{10, 11}

Síndrome de dificultad respiratoria aguda

Se define al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) como aquella condición hipóxica progresiva, de inicio agudo, caracterizada por la infiltración pulmonar bilateral en la radiografía de tórax o en la tomografía computarizada.¹² El SDRA se desarrolla rápidamente después de varias condiciones, trauma o insulto. Sin embargo, es necesario confirmar, que dichas condiciones no sean de origen cardiogénico, secundario a falla renal o sobrecarga hídrica. Se designa al daño alveolar difuso (DAD) como hallazgo patológico específico del SDRA.

Por más de dos décadas, la definición propuesta por “La Conferencia del Consenso Americano-Europeo” (por sus siglas en inglés AECC), ha sido empleada para el diagnóstico clínico del SDRA,¹³ actualmente existe una nueva definición con mayor especificidad. En el 2011, se presentó ante la Sociedad Europea de Medicina Crítica en el marco del 24th congreso en la ciudad de Berlín, un borrador con la nueva definición, cuya última versión fue publicada en mayo del 2012.¹⁴ La definición preliminar propuso tres categorías mutuamente excluyentes del SDRA basado en el grado de hipoxemia: leve ($200 \text{ mmHg PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300 \text{ mmHg}$), moderado ($100 \text{ mmHg PaO}_2/\text{FiO}_2: \leq 200 \text{ mmHg}$) y grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2: \leq 100 \text{ mmHg}$) más 4 variables auxiliares para el SDRA grave: gravedad radiográfica, distensibilidad del sistema respiratorio ($\leq 40 \text{ ml/cmH}_2\text{O}$), presión positiva al final de la espiración (PEEP) $\geq 10 \text{ cmH}_2\text{O}$, y volumen espirado corregido por minuto ($\geq 10 \text{ l/min}$). Estas 4 variables, no contribuyeron en la predicción de mortalidad en casos de SDRA grave y fueron eliminadas de la definición. La cual fue revisada y mejorada mediante la inclusión del tiempo, las condiciones subyacentes y la determinación obligatoria de la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ bajo el efecto de la presión positiva en la vía aérea.¹⁴

La fisiopatología esencial del SDRA incluye el aumento de la permeabilidad microvascular pulmonar. El proceso por el cual el agua atraviesa desde los capilares pulmonares hacia los alvéolos, se presenta a través de diversas barreras físicas, que incluyen al endotelio y capas de células epiteliales, la membrana basal, y la matriz extracelular. Este incremento en la permeabilidad vascular es el resultado de varios mecanismos independientes. Primero, la lesión tisular y la destrucción resultante de la arquitectura de la microvasculatura pulmonar contribuye de manera directa a la fuga de componente sanguíneos desde los capilares alveolares. Además, la permeabilidad endotelial y epitelial, se encuentran dinámicamente reguladas por un conjunto de moléculas inter e intracelulares, cuya degradación puede inducir al aumento de la permeabilidad vascular. El sistema linfático pulmonar y los canales de agua epiteliales, juegan un papel importante en la prevención del edema pulmonar al extraer el agua fuera del espacio extravascular. Existen múltiples mecanismos mediante los cuales la permeabilidad vascular está regulada. La Esfingosina-1fosfato (S1P) se une al receptor, S1P1, y regula la permeabilidad vascular a través de la cinasa de cadena ligera de miosina no muscular (nmMLCK) y la vía de la Rho GTPasa. Además, la angiopoyetina-1 (Ang-1) se une a su receptor, tie-2, para estabilizar la vasculatura a través de la activación del Syx y Rho A. Por el contrario, la angiopoyetina-2 (Ang-2) es producida por las células endoteliales activadas y compite con la Ang-1 para desestabilizar la unión vascular. La desregulación de cualquiera de estos mecanismos puede conducir a cambios en la permeabilidad vascular, por lo tanto, estos factores pueden representar biomarcadores potenciales para SDRA.^{15, 16}

La inflamación aguda y acumulación de neutrófilos en los pulmones se observa comúnmente en pacientes con SDRA y en modelos animales de la enfermedad. Se han realizado extensos estudios que han revelado el rol patogénico de los neutrófilos como mediadores de la respuesta inflamatoria aguda en el desarrollo del SDRA.¹⁷ Los neutrófilos liberan moléculas citotóxicas, que incluyen enzimas granulares, metabolitos reactivos del oxígeno, lípidos bioactivos y citocinas.

Estas moléculas citotóxicas, además de causar necrosis tisular, inducen a apoptosis y autofagia, cada una de las cuales causa lesión tisular y muerte celular, que son características del SDRA.¹⁸

Numerosas citocinas pro inflamatorias desempeñan un papel importante en el desarrollo de inflamación pulmonar aguda, y el desarrollo de enfermedades pulmonares, incluido el SDRA. Entre estos encontramos al factor de necrosis tumoral alfa ($TNF\alpha$), interleucina 1beta ($IL-1\beta$) lo cuales pueden inducir a lesión pulmonar aguda, y sus niveles han sido encontrados elevados en los pulmones de pacientes con SDRA. Por lo tanto, se cree que son citocinas clave en la patogénesis del SDRA. Otras citocinas y quimiocinas involucradas en el desarrollo del SDRA, incluyen $IL-18$ e $IL-33$, estas citocinas representan potenciales biomarcadores de SDRA, así como objetivos terapéuticos contra el SDRA. Recientemente, se demostraron los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) que juegan un papel clave en la inmunidad innata. Los PRR son proteínas de la superficie celular o citosólicas expresadas por células inmunitarias, y cada una es activada por una molécula específica (S). Los ligandos de PRR se dividen en dos categorías, a saber, patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) y patrones asociados a daño (DAMP). PAMP son moléculas extrínsecas derivadas de diversos microorganismos, mientras que los DAMP son moléculas intrínsecas derivadas de células lesionadas o moléculas extracelulares. Cuando estas PRR se activa, el factor nuclear (NF)- κB se transloca al núcleo. La activación de los PRR también conduce a la transcripción de citocinas pro inflamatorias tales como el $TNF\alpha$, $IL-1\beta$ e $IL-8$. La Tabla 1 enumera las principales PRR y sus contrapartes PAMP y DAMP.

La infección, incluida la sepsis grave y la neumonía, son el principal factor predisponente para SDRA. A este respecto, los papeles patógenos del lipopolisacárido (LPS) han sido examinados a fondo. Porque otros PAMP pueden inducir reacciones pro inflamatorias, es razonable especular que también juegan un papel importante en el desarrollo y progresión de SDRA. En adición, debido a que la destrucción del tejido (trauma múltiple y quemaduras) es un importante factor predisponente para el SDRA, podemos especular que los DAMP desempeñan

papeles críticos en su inicio y/o progresión La proteína de caja 1 de grupo de alta movilidad (HMGB1) fue uno de los primeros enlaces nucleares descubiertos, de las cuales demostraron ser proteínas que funcionan como un DAMP. Esta proteína no solo se filtra de las células dañadas, sino que la producción también se induce en células dendríticas activadas y macrófagos. HMGB1 puede inducir de manera potente la inflamación a través de su interacción con múltiples receptores, incluyendo el receptor para productos finales de glicación avanzada (RAGE), toll-like receptor 2 (TLR2) y toll-like receptor 4 (TLR4). Inicialmente, se informó un papel patogénico de HMGB1 en asociación con la sepsis; posteriormente, su participación en SDRA también fue revelado. Histona, otra nuclear proteína de unión, se libera a la circulación después del trauma y puede inducir inflamación y lesión pulmonar aguda en modelos animales. Además, el ADN mitocondrial puede inducir producción de IL-8 y, por lo tanto, puede desempeñar un papel en el SDRA como DAMP. En la actualidad, sin embargo, se sabe poco sobre roles patógenos de los PRR, PAMP y DAMP en SDRA, y su participación debe ser aclarada con futuros estudios.¹⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El empleo de los agentes BNM en la unidad de cuidados intensivos (UCI), especialmente en pacientes con SDRA no es un hecho circunstancial. Un ensayo clínico realizado en Estados Unidos en 1995, mostró que el vecuronio fue empleado de manera rutinaria en un 18.6% y frecuentemente utilizado (30.5%) en pacientes de terapia intensiva. En Europa, un estudio danés observó que los BNM fueron empleados en el 20% de los pacientes ventilados. En el estudio ARMA del *NIH ARDS Network*, 25% de 902 pacientes con SDRA recibieron BNM al entrar al estudio. Arroggia et al. Reportaron la administración de BNM por al menos un día en 13% de 5183 pacientes adultos ventilados y 38% de 231 pacientes con SDRA. Éste mismo autor, en un estudio más reciente, demostró que en 549 pacientes con SDRA incluidos en el estudio ALVEOLI, se emplearon en 45% y 33% de los pacientes incluidos en los grupos con PEEP bajo y alto, respectivamente. Sin embargo, varios estudios han reportado variaciones en el empleo del bloqueo neuromuscular. (56-58)

Frecuentemente, los agentes BNM son empleados por cortos periodos de tiempo (aproximadamente 1 ± 2 días) con re evaluación diaria. (52-55-57). Las causas más comunes de administración de agentes BNM por los médicos intensivistas son hipoxemia, facilitar el control de la ventilación mecánica y controlar las asincronías ventilador/paciente. Factores que se han asociado con el empleo de agentes BNM, están relacionados principalmente a la gravedad de la enfermedad, valorado por alto puntaje de APACHE II y lesión pulmonar causada por trauma, sepsis y transfusión múltiple.⁵⁵ Además el uso de la posición prono, la hipercapnia permisiva, niveles altos de PEEP, y el empleo de la membrana de circulación extra corpórea (ECMO),⁶¹ o la ventilación de alta frecuencia, llegan a requerir el uso de agentes BNM.⁶² En el 2016, las guías de práctica clínica para el uso sostenido de BNM en pacientes críticamente enfermos⁵⁶ recomienda (Grado 2C) periodos cortos (48 horas) el bloqueo neuromuscular en pacientes con SDRA bajo ventilación mecánica, con una relación $PaO_2/FiO_2 < 150$ mmHg.

En el 2017, la campaña de sobrevivir a la sepsis recomendó nuevamente (Grado 2C) periodos de infusión cortos de BNM en SDRA con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 150 mmHg. 63 Esta recomendación para SDRA está basada en tres estudios clínicos con 413 pacientes. (2,50,51) Estrategia que ha demostrado reducción de la mortalidad SDRA temprano. En un estudio prospectivo, controlado, multicentrico y aleatorizado en 56 pacientes con SDRA en cuatro unidades de cuidados intensivos de adultos, Gainnier et al. 50 mostraron efecto benéfico significativo en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en el grupo tratado con BNM comparado al grupo control. Comparaciones individuales indicaron mayor ratio de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a las 48, 96 y 120 horas posteriores a la aleatorización. En un segundo estudio multicentrico, prospectivo, controlado, que fue diseñado para analizar los efectos inflamatorios en infusión continua temprana de 48 horas con cisatracurio en pacientes con SDRA, el mismo grupo confirmó el efecto benéfico de los BNM en la oxigenación en 36 pacientes con SDRA.

En un estudio más reciente diseñado por el grupo ACURASYS ² en el cual se investigó el efecto temprano de los agentes BNM en la mortalidad del SDRA, la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ fue más alta en el día 7 en pacientes que recibieron 48 horas continuas de cisatracurio en infusión que en el grupo control.

Uno de los límites del empleo de los agentes BNM en la UCI es la ocurrencia de debilidad adquirida en terapia intensiva. Cuya incidencia es de 34-60% en pacientes con SDRA. 66 La supuesta asociación entre la debilidad adquirida en la terapia intensiva y los agentes BNM es por lo regular responsable de la desconfianza en el empleo de dichos agentes. Sin embargo, existen factores de riesgo independientes para la debilidad adquirida en la terapia intensiva, han sido claramente identificados: sexo femenino, disfunción orgánica múltiple, días de duración de ventilación mecánica y la administración de corticoesteroides. 67 La duración del aporte vasopresor, duración de estancia en la UCI, hiperglicemia, niveles séricos de albúmina bajos y falla neurológica han sido también descritos como factores de riesgo. 68 Para los agentes BNM, varios estudios 69-70 han encontrado asociación dependientemente a la debilidad muscular. Sin embargo, hay tres circunstancias

que favorecen el desarrollo de la debilidad muscular adquirida en la UCI: el empleo concomitante de corticoesteroides, el uso de agentes BNM esteroideos e infusiones que excedan 48 horas. 71-72 Además, un reciente meta análisis de estudios controlados, aleatorizados, evaluó el uso de agentes BNM en SDRA 73, donde se evidenció que el cisatracurio no presentó incremento en el riesgo de desarrollar debilidad adquirida en la UCI. En resumen, no hay evidencia de que los agentes BNM no esteroideos, cuando son empleados por cortos periodos de duración y sin la administración concomitante de corticoesteroides, hayan llegado a incrementar el riesgo de debilidad adquirida en la UCI. De lo cual nos surge la siguiente pregunta:

¿Qué dosis de cisatracurio en infusión continua debe ser empleada en pacientes con SDRA grave?

HIPÓTESIS

Hipótesis primaria:

Existe una dosis específica de cisatracurio que se relacione con menor mortalidad, días de estancia en UCI.

Hipótesis secundaria

La dosis de cisatracurio empleada en pacientes bajo ventilación mecánica con SDRA grave se asoció a disminución de marcadores inflamatorios.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Primera pregunta de investigación.

¿Cuál es la dosis de cisatracurio en infusión continua se relaciona a menor mortalidad y días de estancia en terapia intensiva en pacientes con SDRA grave bajo ventilación mecánica?

Segunda pregunta de investigación.

¿Las dosis de cisatracurio empleadas en el Centro Médico ABC poseen efecto sobre los marcadores inflamatorios?

JUSTIFICACIÓN

Los agentes BNM inducen parálisis muscular reversible. El empleo concomitante de estos agentes con sedación más la parálisis producida a nivel diafragmático pueden ser responsables del desarrollo de atelectasias pulmonares. Situación que ha sido estudiada en pacientes con pulmones sanos, en quienes se presentan atelectasias de forma temprana, posterior a técnicas anestésicas asociadas a parálisis muscular. Sin embargo, estos hallazgos no han sido observados en pacientes con SDRA, por el contrario, los agentes BNM mejoraron la oxigenación y probablemente favorecen al reclutamiento. Se puede llegar a suponer que la aplicación de suficientes niveles de PEEP pueden contraponer los efectos producidos por la disminución del tono diafragmático en pacientes con SDRA. 74

Los agentes bloqueadores neuromusculares mejoran las propiedades viscoelásticas de la pared torácica. 59 La abolición de la actividad ventilatoria espontánea, se acompaña de un incremento total de la distensibilidad toraco-pulmonar, secundario a la mejor adaptación del ventilador y a la reducción de la actividad en la musculatura espiratoria. 7 El cambio inducido en la ventilación/perfusión (V/Q) por los agentes BNM, puede también ser responsables de mejorar el intercambio gaseoso, en términos de oxigenación como de eliminación de dióxido de carbono (CO₂), reducción del espacio muerto anatómico y fisiológico. Además, el incremento en la distensibilidad toraco-pulmonar en SDRA puede incrementar la capacidad residual funcional (CRF) y disminuir los cortos circuitos intrapulmonares. 76 Finalmente, la modificación en la relación V/Q puede estar relacionada a una distribución más homogénea de la perfusión pulmonar, facilitado por la aplicación de presiones pulmonares más bajas, favoreciendo así la perfusión de las zonas ventiladas. La parálisis muscular, puede también cambiar la distribución ventilatoria, independientemente de la CRF y las modificaciones a la ventilación mecánica, al homogenizar el delta-CRF vinculada al PEEP y al volumen corriente.

Una hipótesis que explica los efectos benéficos de los agentes BNM durante las fases tempranas del SDRA, ésta se basa en la parálisis de los músculos respiratorios, los agentes BNM minimizan las manifestaciones de la lesión pulmonar inducida por el ventilador, con reducción en el barotrauma, volutrauma, atelectrauma y, subsecuentemente, el biotrauma. 77

La ventilación mecánica influye en la producción de mediadores inflamatorios y sistémicos, mientras que las estrategias de ventilación protectora están asociadas con reducción en la liberación de los agentes pro inflamatorios. 78-79. Esta hipótesis fue valorada en un estudio controlado aleatorizado por Forel et al. 51 en en dicho estudio se analizaron los efectos de los agentes BNM sobre la respuesta inflamatoria pulmonar y sistémica en pacientes con SDRA y que fueron ventilados con medidas de protección pulmonar. Sin embargo, el cisatracurio puede tener efecto antiinflamatorio directo al inhibir al receptor nicotínico de acetilcolina $\alpha 1$ (nAChR $\alpha 1$). 77 De hecho, es imposible diferencia entre los efectos benéficos de los agentes BNM y del propio efecto antiinflamatorio del cisatracurio.

La sedación y el bloqueo neuromuscular son dos colaboradores complementarios en el manejo del SDRA. En el manejo temprano del SDRA, las estrategias de ventilación protectora son esenciales y puede presentar beneficio significativo con la aplicación concomitantes de parálisis muscular en las primeras horas del SDRA. En este caso, debe aplicarse sedación profunda la cual puede ser monitorizado a través del sistema BIS. En la fase aguda del SDRA grave, una de las metas se basa en limitar la lesión pulmonar inducida por el ventilador y favorecer el reclutamiento pulmonar al emplear agentes BNM de acción corta. En la segunda fase del manejo, posterior al periodo inflamatorio, la progresión ventilatoria a una modalidad espontanea es prioritaria, y el empleo de sedación donde permita la cooperación del paciente, la cual puede ser de utilidad para la progresión ventilatoria, reduciendo los días de ventilación mecánica. Sin embargo, el tiempo de duración ideal de sedación profunda y mantenimiento de la parálisis muscular, continúa siendo desconocido.

OBJETIVO PRIMARIO

Evaluar y comparar las dosis de cisatracurio empleadas en infusión continua en pacientes con SDRA grave bajo ventilación mecánica, y su impacto en los días de ventilación mecánica y estancia en UCI.

OBJETIVO SECUNDARIO

De las dosis obtenidas valorar si estas presentaron impacto significativo sobre los marcadores inflamatorios.

ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN Y DISEÑO METODOLÓGICO PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS DISEÑO DEL ESTUDIO:

Estudio retrospectivo, observacional.

LÍMITES GEOGRÁFICOS:

Centro Médico ABC, Ciudad de México.

LÍMITES CRONOLÓGICOS:

Se realizó búsqueda de expedientes del 2010 al 2018, en un periodo de seis meses, en dicho tiempo se realizó la planeación, ejecución y la publicación de los resultados.

UNIVERSO Y MUESTRA:

El universo consistirá en los pacientes con SDRA grave que hayan sido sometidos a ventilación mecánica y empleo concomitante de bloqueador neuromuscular en infusión continua en el departamento de medicina crítica del Centro Médico ABC en un periodo del 2010 al presente año.

ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN Y DISEÑO METODOLÓGICO PARA ALCANZAR LOS OBJETIVOS

DISEÑO DEL ESTUDIO:

Transversal descriptivo: Se trata de un estudio descriptivo de corte transversal y la recolección de datos se hizo en forma retrospectiva.

LÍMITES GEOGRÁFICOS

Centro Médico ABC, México, D.F.

LÍMITES CRONOLÓGICOS

Se realizó del 01 de mayo del 2014 al 30 de enero del 2015; En dicho tiempo se realizó la planeación, ejecución y la publicación de los resultados

UNIVERSO Y MUESTRA:

El universo consistirá en los pacientes pediátricos que hayan sido intervenidos quirúrgicamente en el centro médico ABC y que requirieron intubación endotraqueal durante el periodo 01 mayo del 2014 al 28 de febrero del 2015.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión:

- Todos los pacientes pediátricos que hayan sido ingresados al Centro Médico ABC sometidos a procedimiento quirúrgico que requirieron intubación endotraqueal de 1 a 10 años de edad durante el periodo 01 mayo 2014 a 28 de febrero del 2015.
- Se encuentren los expedientes clínicos completos.
- Estado físico: ASA I y II.

Criterios de exclusión:

- Aquellos expedientes de pacientes con diagnóstico de tumoración en vía aérea superior.
- Pacientes con antecedente de intubación endotraqueal prolongada en la unidad de cuidados intensivos (mayor a cinco días)
- Expedientes con información incompleta.
- Expedientes de pacientes con valoración pre anestésica en estado físico ASA III y IV.

VARIABLES A ESTUDIAR:

Dependientes: el número de laringoscopias; es una variable cuantitativa discreta, y corresponde al número de intentos de intubación endotraqueal.

Independientes:

- Edad
 - Mayores de 18 años
- Sexo:
 - Cualitativa dicotómica, correspondiente al sexo biológico hombre o mujer.
- Estado físico:
 - SOFA, APACHE II, SAPS II.
- Marcadores inflamatorios
 - PCT, PCR, Leucocitos, Bandas.
- Empleo de vasopresores
- Dosis de bloqueador neuromuscular.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva e inferencial de acuerdo a las variables utilizadas, concentraran las bases de datos con el programa Excel y el análisis estadístico se desarrollará con el programa STATA/SE 12.1 realizando análisis univariado explorando frecuencias para cada variable. Se realizará análisis bivariado por grupo etario y sexo con cada método (ultrasonido y fórmula). Así mismo se calculara el riesgo relativo para prevalencia y descripción gráfica será representada a través de gráficas de pasteles, polígonos de frecuencias e histogramas para hacer ilustrativo el estudio.

RECURSOS PARA LA INVESTIGACIÓN

RECURSOS HUMANOS

Primera línea:

Dra. Norma Elizabeth Carrillo Molina

Médico residente del tercer año de anestesiología

RECURSOS FÍSICOS

- Memoria USB
- Hojas blancas tamaño carta
- Computadora personal Laptop con paquetería.
- Ultrasonido Sonosite Micromaxxx.

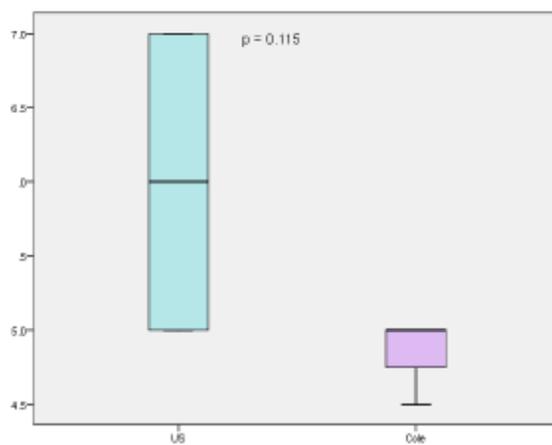
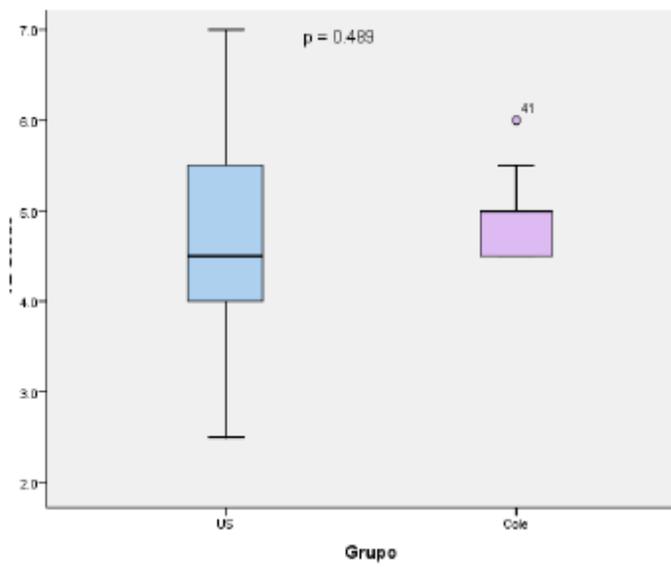
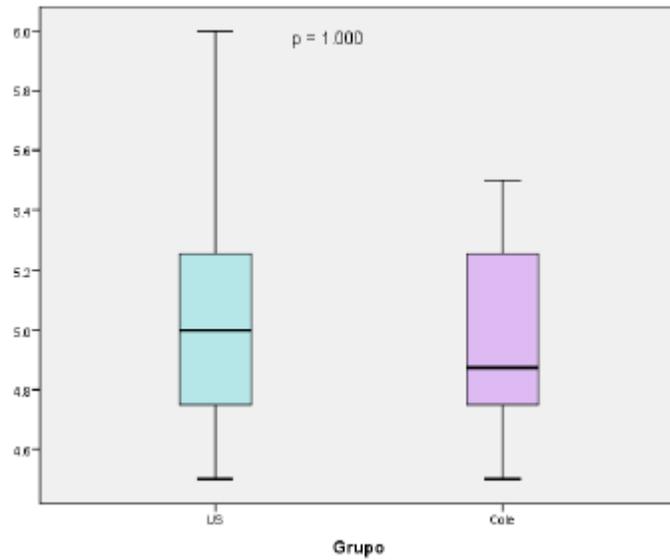
RECURSOS INSTITUCIONALES

The American British Cowdray Medical Center I.A.P.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

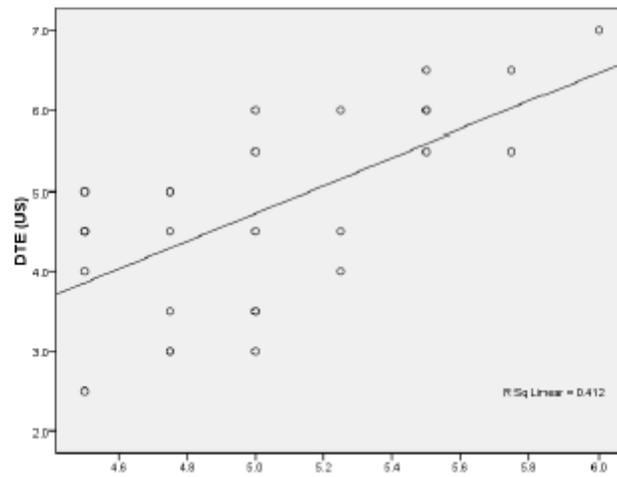
De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en un título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos, capítulo I, artículo 17, el estudio se engloba dentro de la categoría I Investigación sin riesgo para el sujeto de investigación. De acuerdo al artículo 23 de la misma Ley, dado que no existe riesgo algún para el paciente, el estudio puede realizarse sin necesidad de consentimiento informado.

RESULTADOS



Método	Coefficiente de Correlación	Coefficiente de Determinación (R ²)*	p†
Spearman	0.582	0.412	0.001

* Obtenido del coeficiente de correlación de Pearson (r=0.642). † Prueba de hipótesis del coeficiente de correlación de Spearman.



DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El empleo de los agentes BNM en la unidad de cuidados intensivos (UCI), especialmente en pacientes con SDRA no es un hecho circunstancial. Un ensayo clínico realizado en Estados Unidos en 1995, mostró que el vecuronio fue empleado de manera rutinaria en un 18.6% y frecuentemente utilizado (30.5%) en pacientes de terapia intensiva. En Europa, un estudio danés observó que los BNM fueron empleados en el 20% de los pacientes ventilados. En el estudio ARMA del *NIH ARDS Network*, 25% de 902 pacientes con SDRA recibieron BNM al entrar al estudio. Arroggia et al. Reportaron la administración de BNM por al menos un día en 13% de 5183 pacientes adultos ventilados y 38% de 231 pacientes con SDRA. Éste mismo autor, en un estudio más reciente, demostró que en 549 pacientes con SDRA incluidos en el estudio ALVEOLI, se emplearon en 45% y 33% de los pacientes incluidos en los grupos con PEEP bajo y alto, respectivamente. Sin embargo, varios estudios han reportado variaciones en el empleo del bloqueo neuromuscular. (56-58)

Frecuentemente, los agentes BNM son empleados por cortos periodos de tiempo (aproximadamente 1 ± 2 días) con re evaluación diaria. (52-55-57). Las causas más comunes de administración de agentes BNM por los médicos intensivistas son hipoxemia, facilitar el control de la ventilación mecánica y controlar las asincronías ventilador/paciente. Factores que se han asociado con el empleo de agentes BNM, están relacionados principalmente a la gravedad de la enfermedad, valorado por alto puntaje de APACHE II y lesión pulmonar causada por trauma, sepsis y transfusión múltiple.⁵⁵ Además el uso de la posición prono, la hipercapnia permisiva, niveles altos de PEEP, y el empleo de la membrana de circulación extra corpórea (ECMO),⁶¹ o la ventilación de alta frecuencia, llegan a requerir el uso de agentes BNM.⁶² En el 2016, las guías de práctica clínica para el uso sostenido de BNM en pacientes críticamente enfermos⁵⁶ recomienda (Grado 2C) periodos cortos (48 horas) el bloqueo neuromuscular en pacientes con SDRA bajo ventilación mecánica, con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg.

En el 2017, la campaña de sobreviviendo a la sepsis recomendó nuevamente (Grado 2C) periodos de infusión cortos de BNM en SDRA con una relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor de 150 mmHg. 63 Esta recomendación para SDRA está basada en tres estudios clínicos con 413 pacientes. (2,50,51) Estrategia que ha demostrado reducción de la mortalidad SDRA temprano. En un estudio prospectivo, controlado, multicentrico y aleatorizado en 56 pacientes con SDRA en cuatro unidades de cuidados intensivos de adultos, Gainnier et al. 50 mostraron efecto benéfico significativo en la relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ en el grupo tratado con BNM comparado al grupo control. Comparaciones individuales indicaron mayor ratio de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ a las 48, 96 y 120 horas posteriores a la aleatorización. En un segundo estudio multicentrico, prospectivo, controlado, que fue diseñado para analizar los efectos inflamatorios en infusión continua temprana de 48 horas con cisatracurio en pacientes con SDRA, el mismo grupo confirmo el efecto benéfico de los BNM en la oxigenación en 36 pacientes con SDRA.

LIMITACIONES

A pesar de más de 50 años de investigación, la mortalidad asociada a Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) permanece alta. En pacientes con riesgo de SDRA, el bloqueo neuromuscular puede ser empleado con la finalidad de mejorar la oxigenación, eliminar interacciones con el ventilador, disminución de asincronías, y reducir la lesión pulmonar asociada a la ventilación mecánica. Estudios recientes realizados en unidades de medicina crítica, emplearon 48 horas de infusión continua de cisatracurio, lo cual ha demostrado disminución en la mortalidad en pacientes con SDRA moderado y grave. En conjunto a las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas del cisatracurio, éste ha tomado relevancia en el manejo de hipoxemia refractaria en pacientes en estado crítico.

ACTIVIDAD	MESES																											
	SEPTIEMBRE														OCTUBRE													
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Elección de tema de investigación	■	■	■	■	■																							
Redactar proyecto de investigación						■	■	■	■	■	■	■	■															
Presentación de proyecto														■	■	■	■	■										
Entrega de protocolo de investigación																												
Recolección datos																												

ACTIVIDAD	MESES																												
	NOVIEMBRE														DICIEMBRE												ENERO		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	
Plan de recolección de datos	■	■																											
Elaboración de base de datos	■	■																											
Captura de en la base de datos																													
Análisis de datos																													
Redacción de la tesis																													
Entrega de borrador																													
Entrega de tesis																													

BIBLIOGRAFIA

1. Julian deBacker MSc. Neuromuscular Blockade in the 21st Century Management of the Critically Ill patient. CHEST 2017; 151(3):697-706.
[A. Jonas Appiah-Ankam. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. Brith J Anaesth. 2004;4: 2-7.](#)
2. Miller RD. Neuromuscular blocking drugs. In Miller RD, Pardo MC, eds. Basics of Anesthesia. Philadelphia, PA: Elsevier. 2011: 143-161
3. Stoelting RK, Hillier SC. Neuromuscular-blocking drugs. In: Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice, 4th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins, 2006: 208-250.
4. Tran DT. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction *intubation*. Cochrane Databe Syst. Rev. 2015;(10):CD002788.
5. Greenberg SB. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU: Where are we now? Crit Care Med. 2013;41(5)132-1344.
6. Murray MJ. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. Crit Care Med. 2002;(1):142-156.
7. Mehta S. Canadian survey of the use of sedatives, analgesics, and neuromuscular blocking agents in critically ill patients. Crit Care Med. 2006;34(2):374-380.
8. Amato MB, Meade MO. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. N Engl j Med. 2015;372 (8):747-755.
9. Bellani G. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress síndrome in intensive care units in 50 countries. JAMA. 206;315(8):788.
10. Akoumianaki E. Mechanical ventilation-induced reverse.triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. Chest. 2013; 143(4): 927-938.

11. Forel JM. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2006; 34 (11):2749-2757.
12. Koh Y: Update in acute respiratory distress syndrome. *J Intensive Care* 2014, 2:2.
13. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, Lamy M, Legall JR, Morris A, Spragg R: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 149(3 Pt 1):818–824.
14. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS: Acute respiratory distress syndrome. The Berlin definition. *JAMA* 2012, 307(23):2526–33.
15. Wang L, Dudek SM: Regulation of vascular permeability by sphingosine 1-phosphate. *Microvasc Res* 2009, 77(1):39–45.
16. Eklund L, Saharinen P: Angiopoietin signaling in the vasculature. *Exp Cell Res* 2013, 319(9):1271–80.
17. Narasaraju T, Yang E, Samy RP, Ng HH, Poh WP, Liew AA, Phoon MC, Van Rooijen N, Chow VT: Excessive neutrophils and neutrophil extracellular traps contribute to acute lung injury of influenza pneumonitis. *Am J Pathol* 2011, 179(1):199–210.
18. Martin TR: Interactions between mechanical and biological processes in acute lung injury. *Proc Am Thorac Soc* 2008, 5(3):291–6.
19. Seitaro Fujishima. Pathophysiology and biomarkers of acute respiratory distress syndrome. *J of Intensive Care*. 2014, 2:32