



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

ESPECIALIZACIONES MÉDICAS

**“DISMINUCIÓN DEL INICIO DE ACCIÓN DEL ROCURONIO A TRAVÉS DE LA
EFEDRINA: METANÁLISIS”**

TESIS

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:

MÉDICO ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

JULIETH LORENA MERCHÁN HAMÓN

Nº DE REGISTRO DE PROTOCOLO 226.2019

HOSPITAL GENERAL DR FERNANDO QUIROZ GUTIÉRREZ, ISSSTE, D.F.

CIUDAD DE MÉXICO

AGOSTO 2019



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.

Vo. Bo.

DRA. LOURDES NORMA CRUZ SANCHEZ
Directora del Hospital

Vo. Bo.

DR. EMMANUEL MELGAREJO ESTEFAN
Coordinador de enseñanza

Vo. Bo.

DRA. ADRIANA VELAZQUEZ FUENTES
Jefe del servicio de anestesiología

Vo. Bo.

DR. ALBERTO ANDRADE CABALLERO
Profesor titular del curso de anestesiología

Vo. Bo.

DR. EMMANUEL MELGAREJO ESTEFAN
Director de Tesis

Vo. Bo.

DR. DANIEL LÓPEZ HERNÁNDEZ
Asesor de Tesis

DRA. JULIETH LORENA MERCHÁN HAMÓN
Presentadora de Tesis

ÍNDICE

Página

Resumen.....	4
Abstract	5
Introducción.....	6
Antecedentes	7
Objetivos.....	8
Metodología.....	8
Consideraciones éticas.....	8
Resultados.....	9
Discusión.....	12
Referencias.....	13

RESUMEN

Metodología

Se realizó una búsqueda vía medios electrónicos de información primaria y terciaria usando los buscadores Sciencedirect, PubMed, Scopus, Lilacs bajo los siguientes términos: ("rocuronium"[MeSH Terms] OR "rocuronium"[All Fields]) AND ("ephedrine"[MeSH Terms] OR "ephedrine"[All Fields]) AND (("time"[All Fields] AND "onset"[All Fields]) OR "onset time"[All Fields] OR "onset"[All Fields]) AND ("time"[MeSH Terms] OR "time"[All Fields]); encontrándose varios estudios clínicos realizados en pacientes con calidad metodológica variada y un amplio rango de número de pacientes estudiados. Adicionalmente se encontraron una revisión sistemática con meta análisis y un consenso de evidencia para responder la pregunta clínica planteada.

Resultados

Utilizando criterios establecidos, se encontraron 117 artículos potencialmente relevantes mediante la búsqueda en Sciencedirect, PubMed, Scopus, Lilacs, de los cuales 112 fueron excluidos; por no ser aleatorizados (32 estudios), duplicados (45 estudios), resumen (14 estudios) no comparaban intervención (11 estudios), no registran eventos de interés (10 estudios).

El cebamieto del relajante muscular no despolarizante es la intervención más comunmente usada para evaluar el inicio de acción del rocuronio y éste por si sólo es el cebador más comunmente usado.

La diferencia significativa del pretratamiento con efedrina fue de -22.3 s (-29.1 a -15.5 s, $p < 0.01$). Los estudios fueron heterogéneos y el pretatamiento con efedrina fue significativamnte alto 83%.

El pretatamiento con efedrina fue efectivo para disminuir el inicio de acción del rocuronio, sin efectos adversos significativos con el uso de efedrina.

Conclusiones

La administración de efedrina antes de la inducción anestésica reduce el inicio de acción y el periodo de latencia de rocuronio. La asociación de rocuronio y efedrina puede ser una alternativa a la succinilcolina en una inducción de secuencia rápida con intubación orotraqueal.

Palabras clave: Rocuronio, efedrina, inicio de acción, intubación orotraqueal, anestesia.

ABSTRACT.

Methodology

A search was made by electronic means of primary and tertiary information using the search engines Scienedirect, PubMed, Scopus, Lilacs under the following terms: ("rocuronium" [MeSH Terms] OR "rocuronium" [All Fields]) AND ("ephedrine" [MeSH Terms] OR "ephedrine" [All Fields]) AND (("time" [All Fields] AND "onset" [All Fields]) OR "onset time" [All Fields] OR "onset" [All Fields]) AND ("time" [MeSH Terms] OR "time" [All Fields]); found several clinical studies conducted in patients with varied methodological quality and a wide range of number of patients studied. Additionally, a systematic review with meta-analysis and a consensus were found of evidence to answer the clinical question posed.

Results

Using established criteria, 117 potentially relevant articles were found using the vessel in Scienedirect, PubMed, Scopus, Lilacs, of which 112 were excluded because they were not randomized (32 studies), duplicates (45 studies), summary (14 studies) did not compare intervention (11 studies), do not record events of interest (10 studies).

The cebamieto of the non-depolarizing muscle relaxant is the most commonly used intervention to evaluate the onset of action of rocuronium and this in itself is only the most commonly used primer.

The significant difference of pretreatment with ephedrine was -22.3 s (-29.1 to -15.5 s, p0.01). The studies were heterogeneous and pretreatment with ephedrine was significantly high 83%.

Pretreatment with ephedrine was effective in reducing the onset of action of rocuronium, no significant adverse effects with the use of ephedrine.

Conclusions

The administration of ephedrine before anesthetic induction reduces the onset of action and the latency period of rocuronium. The association of rocuronium and ephedrine may be an alternative to succinylcholine in a rapid sequence induction with orotracheal intubation.

Keywords: Rocuronium, ephedrine, onset of action, orotracheal intubation, anesthesia.

INTRODUCCIÓN

El manejo anestésico de los pacientes quirúrgicos cuando requieren anestesia general, habitualmente se inicia con la administración de narcosis basal, relajante muscular e inductor. Durante el tiempo que transcurre desde la pérdida de la conciencia hasta la intubación traqueal, el paciente puede sufrir de hipoxia y broncoaspiración, por lo que lo ideal sería reducir este tiempo, para evitar complicaciones.

Intuitivamente se podría pensar que la cinética del relajante muscular pudiera depender del gasto cardiaco y del flujo sanguíneo al músculo, Muñoz y colaboradores encontraron que la efedrina disminuía el tiempo de latencia en 28 segundos.

La efedrina es un agente simpaticomimético relativamente débil, con acciones directas e indirectas; produce vasoconstricción, que supera a la constricción arterial, provocando una redistribución de la sangre centralmente, lo cual significa que aumenta el retorno venoso y, por ende, el gasto cardiaco; la moderada acción beta que tiene restituye la frecuencia cardiaca simultáneamente con el aumento del retorno venoso.

El rocuronio es un agente bloqueador no despolarizante de acción corta, compite con la acetilcolina por el receptor nicotínico en la unión neuromuscular. Es administrado vía intravenosa, la duración de su efecto es de 30 a 110 minutos y posee una vida media de eliminación de aproximadamente 70 minutos. La redistribución de tejidos se da hasta en un 80% en el momento de su administración. Su metabolismo es hepático por lo que se debe tener precaución en administrarlo a pacientes con insuficiencia hepática, su dosis intravenosa es de 0.6 a 1.2 mg/kg. (Miller, 2016, p.967).

La succinilcolina es un relajante muscular despolarizante cuyo tiempo de inicio de acción es el más corto, por lo que es considerado el estándar de oro contra el cual se comparan los relajantes no despolarizantes; sin embargo, produce eventos adversos como hipercalemia y aumento de las presiones intraocular e intracraneana; lo anterior estimuló el diseño de nuevos relajantes no despolarizantes con tiempos de latencia más cortos, los cuales no igualan a la succinilcolina en cuanto al tiempo de acción.

La función neuromuscular generalmente es monitorizada mediante la estimulación del nervio cubital en la muñeca usando electrodos de superficie. Se monitoriza el tren de cuatro (TOF) calibrado por estímulo supramáximo, la contracción resultante del músculo aductor del pulgar es recogida por determinados programas informáticos.

ANTECEDENTES

La intubación orotraqueal se convirtió más sofisticada en un intento de salvar vidas durante la primera guerra mundial, diversas lesiones de cabeza y cuello durante el conflicto armado causaron muertes durante la anestesia por pérdida de la vía aérea e hipoxia, tubos traqueales metálicos fueron reemplazados por catéteres, la introducción de tubos orotraqueales de plástico mejoró la intubación y redujo el trauma en la vía aérea, la introducción del inductor intravenoso Propofol en 1980 mejoró las condiciones de intubación, la relajación de la faringe y laringe fue mejor con propofol.

Históricamente, se han descrito diferentes técnicas para acortar el tiempo de latencia de los relajantes musculares no despolarizantes, como puede ser un cebamiento en pequeñas dosis del relajante muscular, seguido de uno a dos minutos de la administración de múltiplos de la dosis efectiva 95 (DE 95) o bien, aumentando la dosis del relajante; estas alternativas pueden reducir el tiempo de inicio y suelen acompañarse de efectos adversos, como debilidad muscular, dificultad respiratoria, pérdida de los reflejos protectores de la vía aérea y broncoaspiración.

Muñoz y sus colaboradores de la Universidad Católica de Chile realizaron una investigación en la cual utilizaron una sola dosis de efedrina de 70 µg/kg por vía intravenosa, administrada en el momento de inducción anestésica, que se llevó a cabo con tiopental, se empleó como relajante muscular el rocuronio, y encontraron que la amina efedrina disminuye el tiempo de latencia en 28 segundos.

Posteriormente, Ezri y su grupo realizaron un estudio donde compararon los efectos de la efedrina 70 µg/kg, con el esmolol (beta-bloqueador de acción muy rápida y duración muy corta que disminuye de manera significativa el gasto cardiaco) y de un placebo. Estos fármacos y el placebo también se administraron durante la inducción anestésica. Los investigadores encontraron que el tiempo de latencia del rocuronio, cuando se usó esmolol, era de 114 segundos; cuando se usó placebo, de 87 segundos, y cuando se utilizó efedrina, de 52 segundos. En este estudio de Ezri, el esmolol fue el que produjo una disminución significativa del gasto cardiaco, y el que mantuvo más elevado este fue el grupo de efedrina, seguido por el de placebo.

OBJETIVOS

Objetivo General

Establecer la diferencia en el tiempo de inicio de acción del rocuronio con y sin la administración de efedrina.

Objetivo Específico

Comparar y analizar las diferentes variables de cada estudio clínico.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda vía medios electrónicos de información primaria y terciaria usando Sciencedirect, PubMed, Scopus, Lilacs bajo los siguientes términos: ("rocuronium"[MeSH Terms] OR "rocuronium"[All Fields]) AND ("ephedrine"[MeSH Terms] OR "ephedrine"[All Fields]) AND (("time"[All Fields] AND "onset"[All Fields]) OR "onset time"[All Fields] OR "onset"[All Fields]) AND ("time"[MeSH Terms] OR "time"[All Fields]), se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que evaluaron la latencia del rocuronio con el uso de efedrina, se comparó la intervención mediante el programa estadístico SPSS 22, el resultado principal fue el inicio del bloqueo muscular por el rocuronio, Los valores estadísticos se presentaron como la diferencia significativa con un intervalo de confianza del 95%.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Ley General de Salud

ARTICULO 17

Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Para efectos de este Reglamento, las investigaciones se clasifican en las siguientes categorías:

I. Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta

RESULTADOS

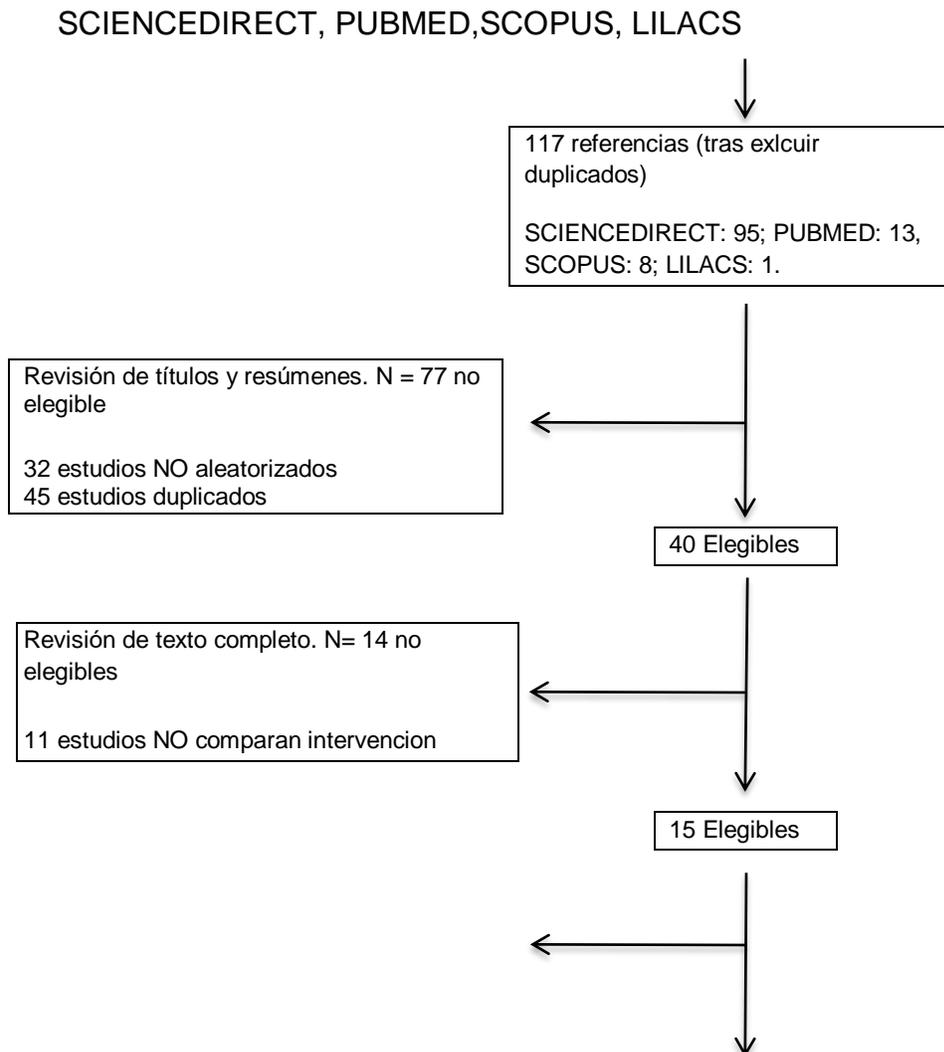
Utilizando criterios establecidos, se encontraron 117 artículos potencialmente relevantes mediante la búsqueda en Sciencedirect, PubMed, Scopus, Lilacs, de los cuales 112 fueron excluidos por no ser aleatorizados (32 estudios), duplicados (45 estudios), resumen (14 estudios) no comparaban intervención (11 estudios), no registran eventos de interés (10 estudios).

El cebamieto del relajante muscular no despolarizante es la intervención más comunmente usada para evaluar el inicio de acción del rocuronio y éste por si sólo es el cebador más comunmente usado.

La diferencia significativa del pretatamiento con efedrina fue de -22.3 s (-29.1 a -15.5 s, $p < 0.01$). Los estudios fueron heterogéneos y el pretatamiento con efedrina fue significativamnte alto 83%.

El pretatamiento con efedrina fue efectivo para disminuir el inicio de acción del rocuronio, sin efectos adversos significativos con el uso de efedrina.

Búsqueda Inicial



10 excluidos (no registran eventos de interés)

5 Incluidos

Figura 1. Diagrama de flujo

Autor	Año de publicación	Diseño de estudio	Aprobación ética	Consentimiento informado	Tiempo de inicio de acción de Rocuronio con efedrina y sin efedrina	País, Ciudad de estudio	Cumple criterios de inclusión
Muñoz	1997	Ensayo Clínico	Si	Si	Si	No referido	Si
Szmuk	2000	Ensayo Clínico	Si	Si	Si	No referido	Si
Ezri	2003	Ensayo Clínico	Si	Si	Si	No referido	Si
Santi veri	2003	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego	Si	Si	Si	No referido	Si
Claderón	2008	Ensayo Clínico	Si	Si	Si	No referido	Si
Han	2008	Ensayo Clínico	Si	Si	Si	No referido	No
Etemadi	2008	Ensayo Clínico	Si	Si	No	No referido	No
Leykin	2005	Ensayo Clínico	Si	Si	No	No referido	No
Dong	2014	Metánesis	Si	No Aplica	Si	No referido	No
Smith	1999	Ensayo Clínico	Si	Si	No	No referido	No
Won	2010	Ensayo Clínico	Si	Si	No	No referido	No
Gopalakrishna	2007	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego	Si	Si	No	No referido	No
Tan	2002	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego	Si	Si	No	No referido	No
Belyamani	2007	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego	Si	Si	No	No referido	No

Adamus	2007	Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, doble ciego	Si	Si	No	No referido	No
--------	------	--	----	----	----	-------------	----

Tabla 1. Lista de artículos relevantes.

Se encontraron 15 artículos relevantes, todos fueron aprobados por el comité de ética, todos fueron realizados utilizando el consentimiento informado, 5 de los cuales compararon el inicio de acción del rocuronio con efedrina y sin efedrina, cumpliendo los criterios de inclusión.

Autor	Tiempo de inicio de acción del rocuronio con efedrina	Tiempo de inicio de acción del rocuronio sin efedrina	Valor absoluto de la diferencia entre grupo de intervención menos el grupo control	Número de pacientes	Edad promedio	Porcentaje de hombres	Porcentaje de mujeres	Peso	ASA	Placebo	Combinación con otro relajante
Muñoz	72	98	26	60	39	70	30	62	I-II	Placebo	No
Calderón	53	85	32	20	32	50	50	67	I-II	Solución salina	Si
Santiveri	90	123	19.3	80	49	40	60	70	I-II	Solución salina	No
Szmuk	64	93	29	40	39	50	50	74	I-II	Solución salina	No
Ezri	52	87	35	33	34	50	50	75	I-II	Placebo	No
Total	66	97	31	233	38	52	48	69	I-II		

Tabla 2. Tiempo de inicio de acción del rocuronio con y sin efedrina.

En los artículos seleccionados el promedio de edad fue de 38 años, el promedio de pacientes en cada estudio fue de 46 con un total de 233, con un peso promedio de 69 kilogramos, en todos los estudios fueron pacientes ASA I-II, sólo un artículo utilizó dos relajantes musculares en combinación.

Estudio	Mínimo	Máximo	Promedio
Calderón	-35,90	-28,00	-32,00
Santiveri	-23,40	-14,00	-19,30
Szmuk	-29,70	-28,30	-29,00
Muñoz	-14,00	-38,00	-26,00
Ezri	-45,00	-25,00	-35,00
Total	-35,40	-26,60	-31,00

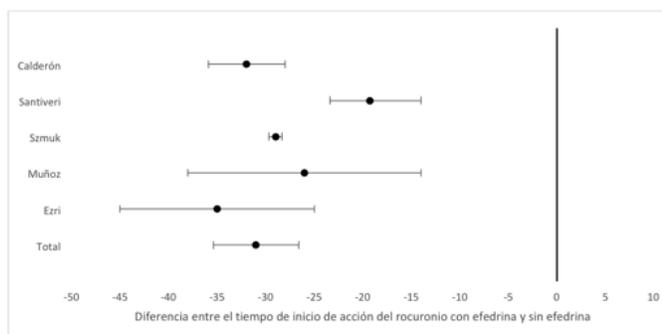


Tabla 3. Comparación de tiempos de inicio de acción del rocuronio con efedrina.

El tiempo mínimo de inicio de acción del rocuronio fue de 14.0 segundos en el estudio de Muñoz y el tiempo máximo fue de 35.0 segundos en el estudio de Ezri, con un promedio total de 31 segundos.

DISCUSIÓN

Existen diferentes técnicas de cebamiento previo a la administración del relajante muscular para reducir el inicio de acción de éste, también se puede realizar aumentando la dosis del rocuronio o aumentando el flujo sanguíneo muscular.

Dadas las características de rápido inicio de acción y reversión completa del bloqueo neuromuscular por el sugamadex, el rocuronio se ha convertido en una alternativa útil de la succinilcolina facilitando la intubación orotraqueal de secuencia rápida. Sin embargo el inicio de acción del rocuronio para producir adecuadas condiciones de intubación aun es más lento que el de succinilcolina, el promedio de inicio de acción del rocuronio sin ninguna intervención es de 102.4 segundos.

Los estudios demostraron que la administración de efedrina 70mcg/kg, 30 segundos antes de la administración del rocuronio disminuye el tiempo de inicio de acción en un 22-26%.

REFERENCIAS

1. Miller, RD. Miller's Anesthesia. 8th ed. Churchill Livingstone; 2016. P. 958-991.
2. Ezri y cols. Changes in onset time of rocuronium in patients pretreated with ephedrine and esmolol — the role of cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1067—1072
2. Calderón HC y cols. Efedrina en bloqueo neuromuscular producido mediante rocuronio/mivacurio. *An Med* 2008; 53 (3): 132-137
3. Miller, RD. Miller's Anesthesia. 8th ed. Churchill Livingstone; 2016. P. 958-991.
4. Martyn JA, Richtsfeld M. Succinylcholine-induced hyperkalemia in acquired pathologic states: etiologic factors and molecular mechanisms. *Anesthesiology*. 2006; 104 (1): 158-169.
5. Han D. W. et al. Significance of the injection timing of ephedrine. *Anaesthesia*, 2008, 63, P. 856–860.
6. Szmuk et al. Onset time of rocuronium is slowed by esmolol. *Anesth analg* 2000;90:1217–9.
7. Santiveri et al.– La efedrina acorta el inicio de acción del rocuronio pero no del atracurio. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* Vol. 50, Núm. 4, 2003.
8. Lima LR y cols. Tiempo de inicio de acción del rocuronio mediante la administración de efedrina durante la inducción anestésica. *An Med (Mex)* 2018; 63 (3): 184-187.
9. L. Belyamani et al. Effect of ephedrine on the intubation conditions using rocuronium versus succinylcholine. *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation* 27 (2008) 292–296.
10. Muñoz HR, González AG, Dagnino JA, González JA, Pérez AE. The effect Of ephedrine on the onset time of rocuronium. *Anesth Analg*. 1997; 85 (2): 437-440.
11. Kuipers JA, Boer F, Olofsen E, Bovill JG, Burm AG. Recirculatory pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients: the influence of cardiac output. *Anesthesiology*. 2001; 94 (1): 47-55.
12. Hartley EL, Alcock R. Rocuronium versus suxamethonium: a survey of first-line muscle relaxant use in UK prehospital rapid sequence induction. *Prehosp Disaster Med*. 2015; 30 (2): 184-186
13. Sun R, Tian JH, Li L, Tian HL, Jia WQ, Yang KH et al. Effect of ephedrine on intubating conditions created by propofol and rocuronium: a meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2012; 5 (4):209-215.
14. Na HS, Hwang JW, Park SH, Oh AY, Park HP, Jeon YT et al. Drug administration sequence of target-controlled propofol and remifentanil influences the onset of rocuronium. A double-blind, randomized trial. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012; 56 (5): 558-564.
15. Sun R, Tian JH, Li L, Tian HL, Jia WQ, Yang KH et al. Effect of ephedrine on intubating conditions created by propofol and rocuronium: a meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2012; 5 (4):209-215.
16. Dong J, Gao L, Lu W, Xu Z, Zheng J. Pharmacological interventions for

acceleration of the onset time of rocuronium: a meta-analysis. PLoS One. 2014; 9 (12): e114231.

17. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación, Diario Oficial de la Federación 1984, última reforma DOF 4/junio/14, México, D.F. [Revisado 3/Agosto/2014]
Disponible en: http://www.diputados.gob.mx/LeyesBiblio/pdf/142_040614.pdf