

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL GENERAL

“DR. DARÍO FERNÁNDEZ FIERRO”

I.S.S.S.T.E.

**EVALUACION DE LA ACTIVIDAD DE 3 RELAJANTES NEUROMUSCULARES NO
DESPOLARIZANTES A DOSIS EFECTIVA 50 Y 95 MEDIANTE VIDEOLARINGOSCOPIA A
LOS 60 SEGUNDOS.**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:

ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Ingrid Patricia Uasapud Enriquez

ASESORES:

Dr. Juan José Espinoza Espinosa

Dra. Norma Lozada Villalón

Número de registro:

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.



ISSSTE

UNIDAD MEDICA:

HOSPITAL GENERAL DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO

N° De Registro

REALIZADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. INGRID PATRICIA UASAPUD ENRIQUEZ

RESIDENTE DE 3ER AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA

INVESTIGADORES ASOCIADOS

DRA. NORMA MARIA LOZADA VILLALON

DR. JUAN JOSE ESPINOZA ESPINOSA

DRA. CLAUDIA XIMENA ROBLEDO JARAMILLO



DATOS DE IDENTIFICACION

Nombre: Dra. **INGRID PATRICIA UASAPUD ENRIQUEZ**

Cargo: Médico Residente De Tercer Año de Anestesiología.

Unidad de Adscripción: Hospital General ISSSTE "DR. DARIO FERNANDEZ FIERRO ".

Localidad: MEXICO DISTRITO FEDERAL



TITULO DE TRABAJO

**EVALUACION DE LA ACTIVIDAD DE 3 RELAJANTES
NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES A DOSIS
EFECTIVA 50 Y 95 MEDIANTE VIDEOLARINGOSCOPIA A LOS
60 SEGUNDOS.**



INDICE GENERAL

| | Pagina |
|----------------------------------|--------|
| DEFINICION DEL PROBLEMA..... | 1 |
| JUSTIFICACION | 2 |
| OBJETIVO DE LA INVESTIGACION | |
| Objetivo General | 3 |
| Objetivos Específicos..... | 4 |
| RESUMEN..... | 5 |
| MARCO TEORICO..... | 10 |
| CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES..... | 15 |
| PRESUPUESTO | 16 |
| METODOLOGIA..... | 17 |
| RESULTADOS..... | 18 |
| DISCUSION..... | 24 |
| CONCLUSIONES..... | 26 |
| ASPECTOS ETICOS..... | 27 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... | 28 |
| ANEXOS | |
| HOJA DE RECOLECCION DATOS | |
| HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO | |



| INDICE DE CUADROS | Página |
|--------------------------|---------------|
| Cuadro N° 1..... | 18 |
| Cuadro N° 2..... | 18 |
| Cuadro N° 3..... | 19 |
| Cuadro N° 4..... | 19 |
| Cuadro N° 5..... | 20 |



DEFINICION DE PROBLEMA

El bloqueo neuromuscular es uno de los objetivos y componentes de la anestesia general, que nos permite realizar una intubación endotraqueal atraumática, además de facilitar al cirujano la exposición del campo quirúrgico. aunque no lo consideramos indispensable, el uso de BNM puede optimizar las condiciones de intubación y disminuye los efectos adversos de medicamentos utilizados durante la inducción al disminuir sus requerimientos.

De lo anterior surge la PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Qué tan efectiva es una DE50 y una DE95 para brindar a los 60 segundos de su aplicación, unas condiciones óptimas para una intubación (cuerdas vocales abiertas)?.



JUSTIFICACION

El objetivo deseado de la administración del relajante muscular es conseguir condiciones ideales para realizar la intubación endotraqueal por laringoscopia directa atraumática (mandíbula relajada, cuerdas vocales abiertas e inmóviles, ausencia de movimientos diafragmáticos). La determinación de la dosis de intubación para lograr estas condiciones clínicas excelentes o buenas plantea problemas.

Dosis eficaz 95 (DE95) es la dosis media de fármaco que produce una depresión del 95% de la respuesta al estímulo único. Su utilidad es doble ya que permite comparar la potencia de diferentes BNMs y calcular las dosis utilizadas clínicamente. La dosis de intubación, definida comúnmente como 2 ED95, es variable, imprecisa y puede prestarse a aseveraciones engañosas. La dosis de intubación puede fracasar en conseguir estas excelentes o buenas condiciones.

El bloqueo neuromuscular facilita la intubación traqueal para anestesia general y en emergencias extra hospitalarias y hospitalarias, siempre que la dosificación del fármaco sea la adecuada (DE) y que el lapso de tiempo entre la administración del relajante y la intubación sea suficiente para conseguir el grado de bloqueo máximo (60 segundos para succinilcolina y entre 1,5 y 4 minutos para los BNMND).

La utilización de bloqueantes neuromusculares disminuye los traumatismos laríngeos, faríngeos y dentarios, principales incidentes de la intubación endotraqueal, así como el dolor postoperatorio a nivel de las vías aéreas superiores. Además, no produce tanto deterioro hemodinámico inherente a la necesidad de administrar dosis mayores de hipnóticos y opiáceos cuando no se utilizan.

La sensibilidad frente a los relajantes musculares es muy variable entre los individuos y la sensibilidad extrema no es una respuesta infrecuente. La variabilidad de la respuesta tiene otra consecuencia. Si algunos individuos son absolutamente sensibles a los bloqueadores no depolarizantes, otros demuestran resistencia. Los bloqueantes neuromusculares en el ámbito de la cirugía se usan fundamentalmente con 3 propósitos:

1. Proveer condiciones de intubación buenas y atraumáticas
2. Proveer parálisis muscular cuando ésta es requerida por el cirujano durante una cirugía.
3. Facilitar el control de la ventilación.

En cuanto a su uso hay que enfrentar una amplia gama de detalles específicos que van desde el conocimiento de su cinética (transporte, metabolismo y excreción) y su dinámica (dosis, tipo de relajantes, potencia), así como también aquellas que precisan las mejores condiciones para su acción como es el pH sanguíneo y la temperatura.

Otras condiciones, pudieran ser su especificidad para utilizarlos en pacientes para procedimientos quirúrgicos electivos o de urgencia, en pediatría, obstetricia, en pacientes quemados, críticos, cardiopatas, nefrópatas, hepatopatas o con enfermedades neuromusculares.



OBJETIVO GENERAL

Correlacionar la actividad de 3 relajantes neuromusculares no despolarizantes y las condiciones óptimas de intubación a los 60 segundos de su aplicación a DE50 y DE 95.



OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Valorar la actividad del relajante.
- Determinar si existen diferencias en las condiciones de intubación logradas con la DE 50 y DE95, para los diferentes relajantes musculares utilizados.
- Evaluar el tiempo de latencia para brindar condiciones óptimas para una intubación.
- Correlacionar las condiciones de almacenamiento del relajante y su efectividad (temperatura, humedad, luz).
- Asociar tiempo de latencia con fármacos utilizados en inducción anestésica.



EVALUACION DE LA ACTIVIDAD DE 3 RELAJANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES A DOSIS EFECTIVA 50 Y 95 MEDIANTE VIDEOLARINGOSCOPIA A LOS 60 SEGUNDOS

Autor: Ingrid Patricia Uasapud Enriquez

Ciudad de Mexico D.F. Julio de 2019.

Palabras clave: Bloqueo neuromuscular, condiciones de intubación, tiempo de latencia, relajación efectiva.

RESUMEN

INTRODUCCION: El objetivo deseado de la administración del relajante muscular es conseguir condiciones de intubación excelentes. Las condiciones de intubación excelentes se definen como las condiciones ideales para realizar la intubación endotraqueal por laringoscopia directa: mandíbula relajada, cuerdas vocales abiertas e inmóviles, ausencia de movimientos diafragmáticos. La determinación de la dosis de intubación para lograr estas condiciones clínicas excelentes o buenas plantea problemas. La dosis de intubación, definida comúnmente como 2 ED95, es variable, imprecisa y puede prestarse a aseveraciones engañosas, ya que puede fracasar en conseguir estas excelentes o buenas condiciones. Además malas condiciones de intubación aumentan el riesgo de daño en cuerdas vocales y laringe. En la práctica habitual, cuando no se monitoriza el bloqueo de forma rutinaria en la inducción de la anestesia, una gran cantidad de pacientes son intubados, sin haber esperado el tiempo necesario. También puede realizarse una intubación endotraqueal sin el uso de relajantes neuromusculares, al inducir un mayor grado (profundidad) de hipnosis y analgesia aunque hay que tener en cuenta las dificultades inherentes a la intubación en estas circunstancias y los posibles incidentes que puedan aparecer. Sin embargo el empleo de bloqueantes neuromusculares proporciona mejores condiciones de intubación en un intervalo de tiempo menor.

OBJETIVOS: El objetivo de este estudio es comparar las condiciones de intubación con DE50 Y DE95 , de 3 relajantes neuromusculares, al correlacionar su efectividad y las condiciones óptimas de intubación a los 60 segundos de su aplicación, utilizando criterios clínicos según videolaringoscopia, teniendo en cuenta el tipo de procedimientos que se realizan en el Hospital Dr. Dario Fernandez Fierro ISSSTE, los cuales son susceptibles de aplicación de Anestesia General y por ende de uso de relajantes neuromusculares.



MÉTODOS: Es un estudio observacional, transversal, descriptivo, prolectivo y analítico, muestreo simple aleatorizado (probabilístico) para población finita, dando una muestra mínima de 90 pacientes para tener significancia estadística y evitar errores estadísticos. A todos los pacientes que se sometían a cirugía bajo anestesia general, en el Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro que cumplan los criterios de inclusión y hasta que se junte la muestra (Muestreo Simple Aleatorizado), se les dividirá aleatoriamente con ciego simple en tres grupos para realizar inducción anestésica con 3 tipos de relajantes musculares (cisatracurio, vecuronio y rocuronio) y mediante estimación visual mediante videolaringoscopia se determinará las condiciones óptimas de intubación (cuerdas vocales abiertas), a los 60 segundos de su aplicación. La información se recabará mediante hoja de recolección de datos, donde se vaciarán las variables a estudiar, para posterior realizar base de datos en Excel 2018, para posterior análisis en SPSS versión 23 para PC. Pruebas Estadísticas: Prueba de Normalidad (Kolmogorov-Smirnov) Medidas de Tendencia Central Correlación de Pearson. Chi cuadrada como estadístico de Prueba

RESULTADOS: Se incluyeron en este estudio 45 pacientes, con un promedio de edad de 39.6 años, de los cuales el 75.55% era de género femenino (34 pacientes) y el 24.44% era de género masculino (11 pacientes), con un IMC promedio 28.6. Los pacientes que recibieron Rocuronio representaron el 44.44% (20 pacientes), los que recibieron Vecuronio representaron el 17.77% (8 pacientes), los que recibieron Cisatracurio representaron el 37.77% (17 pacientes). En los casos que recibieron Rocuronio la dosis usadas fueron DE 50 (0.3 mg/kg) y DE 95 (0.6 mg/kg), de los casos que recibieron Vecuronio la dosis promedio usada fue 0.04 mg/kg, y de los casos que recibieron Cisatracurio la dosis promedio usada fue 0.04 mg/kg. (Cuadro 2 y 3). De los pacientes analizados en el presente estudio se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas con relación al género (Cuadro 1). Las condiciones de intubación pueden ser apreciadas en el cuadro 4 donde la mayor respuesta se obtuvo condiciones excelentes y buenas al momento de la laringoscopia; sin embargo 8 pacientes del grupo tuvieron malas condiciones para la intubación.

DISCUSION: La primera consideración del trabajo es en referencia a las condiciones de intubación. Si bien, la muestra fue distribuida aleatoriamente, se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos, por ejemplo Vecuronio a DE50 (0.04 mg/kg), no ofrece adecuadas condiciones de intubación en el grupo de estudio, y Cisatracurio a DE50 (0.04 mg/kg) solo provee buenas condiciones de intubación en un 58% del grupo estudiado. El 90% de nuestros pacientes que se relajaron con dosis de rocuronio 0,6 mg/kg fueron intubados a los 60 segundos, con excelentes y buenas condiciones de intubación (cuerdas vocales abiertas). Hubo diferencias significativas en las condiciones de intubación entre los grupos de dosis : Un porcentaje significativo (40%) de los pacientes del grupo de intubación tratados con 0.3 mg/kg de Rocuronio presentaron regulares condiciones de intubación, un 10% de los pacientes del grupo de intubación tratado con 0.6 mg/kg de Rocuronio igualmente presentaron regulares condiciones de intubación, en este último grupo el 60 % de los pacientes presentaron condiciones de intubación excelentes. En el grupo de



Vecuronio, 75 % de los pacientes presentaron malas condiciones de intubación y ninguno de los pacientes estudiados obtuvo condiciones excelentes para ello. En cuanto a Cisatracurio, el 59% de los pacientes del grupo de intubación con dosis 0.04 mg/kg presentaron buenas condiciones de intubación.

CONCLUSIONES: No existen criterios uniformes para definir la dosis de intubación clínica de un medicamento. En nuestro estudio la intubación endotraqueal se presentó con buenas y excelentes condiciones, con Rocuronio a dosis 0.6 mg/kg, Cisatracurio 0.04 mg/kg en un tiempo de 60 segundos. La dosis de 0.04 mg/kg de Vecuronio no provee buenas ni excelentes condiciones a la hora de intubación, presentando malas condiciones un porcentaje significativo, no se recomienda emplear estas dosis en situaciones en las que exista la posibilidad de vía aérea difícil predicha, dadas las malas condiciones para intubación endotraqueal exitosa. La dosis de 0.04 mg/kg de Cisatracurio provee condiciones buenas y excelentes de intubación endotraqueal, pero también condiciones regulares de intubación e incluso malas condiciones.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The desired goal of muscle relaxant administration is to achieve excellent intubation conditions. Excellent intubation conditions are defined as the ideal conditions for performing endotracheal intubation by direct laryngoscopy: relaxed jaw, open and immobile vocal cords, absence of diaphragmatic movements. The determination of the dose of intubation to achieve these excellent or good clinical conditions poses problems. The dose of intubation, commonly defined as 2 ED95, is variable, imprecise and can lend itself to misleading assertions, as it may fail to achieve these excellent or good conditions. In addition, poor intubation conditions increase the risk of damage to the vocal cords and larynx. In routine practice, when the blockade is not monitored routinely in the induction of anesthesia, a large number of patients are intubated, without waiting for the necessary time. Endotracheal intubation can also be performed without the use of neuromuscular relaxants, by inducing a greater degree (depth) of hypnosis and analgesia, although the inherent difficulties of intubation in these circumstances and the possible incidents that may arise must be taken into account. However, the use of neuromuscular blockers provides better intubation conditions in a shorter time interval.

OBJECTIVES: The objective of this study is to compare the conditions of intubation with DE50 and DE95, of 3 neuromuscular relaxants, by correlating their effectiveness and optimal conditions of intubation within 60 seconds of their application, using clinical criteria according to videolaryngoscopy, taking into account the type of procedures performed in the Dr. Dario Fernandez Fierro ISSSTE Hospital, which are susceptible to the application of General Anesthesia and therefore the use of neuromuscular relaxants.



METHODS: This is an observational, cross-sectional, descriptive, prolective and analytical study, simple randomized (probabilistic) sampling for a finite population, giving a minimum sample of 90 patients to be statistically significant and avoid statistical errors. All patients who undergo surgery under general anesthesia, at the Dr. Darío Fernández Fierro General Hospital who meet the inclusion criteria and until the sample is collected (Randomized Single Sampling), will be randomly divided with a single blind into three groups to perform anesthetic induction with 3 types of muscle relaxants (cisatracurium, vecuronium and rocuronium) and through visual estimation by videolaryngoscopy the optimal conditions of intubation (open vocal cords), 60 seconds after its application, will be determined. The information will be collected by means of a data collection sheet, where the variables to be studied will be emptied, to later perform the database in Excel 2018, for later analysis in SPSS version 23 for PC. Statistical Tests: Normality Test (Kolmogorov-Smirnov) Measures of Central Trend Pearson correlation. Square Chi as a Test statistic.

RESULTS: 45 patients were included in this study, with an average age of 39.6 years, of which 75.55% were female (34 patients) and 24.44% were male (11 patients), with an average BMI. 28.6. The patients who received Rocuronium represented 44.44% (20 patients), those who received Vecuronium represented 17.77% (8 patients), those who received Cisatracurium accounted for 37.77% (17 patients). In the cases that received Rocuronium, the doses used were ED 50 (0.3 mg / kg) and ED 95 (0.6 mg / kg), of the cases that received Vecuronium the average dose used was 0.04 mg / kg, and of the cases that received Cisatracurium the average dose used was 0.04 mg / kg (Table 2 and 3). Of the patients analyzed in the present study, significant differences were found in the demographic variables in relation to gender (Table 1). The conditions of intubation can be seen in Table 4, where the best response was excellent and good conditions at the time of laryngoscopy; however, 8 patients in the group had poor conditions for intubation.

DISCUSSION The first consideration of the work is in reference to the conditions of intubation. Although the sample was randomly distributed, significant differences were found among the three groups, for example Vecuronium at ED50 (0.04 mg / kg), did not offer adequate intubation conditions in the study group, and Cisatracurium at ED50 (0.04 mg / kg) only provides good intubation conditions in 58% of the group studied. 90% of our patients who were relaxed with doses of rocuronium 0.6 mg / kg were intubated at 60 seconds, with excellent and good intubation conditions (open vocal cords). There were significant differences in intubation conditions between dose groups: A significant percentage (40%) of patients in the intubation group treated with 0.3 mg / kg of Rocuronium had regular intubation conditions, 10% of patients in the group of intubation treated with 0.6 mg / kg of Rocuronium also presented regular intubation conditions, in this last group 60% of the patients presented excellent intubation conditions. In the Vecuronio group, 75% of the patients presented poor intubation conditions and none of the patients studied obtained excellent conditions for this. As for Cisatracurio, 59% of the patients in the intubation group with a dose of 0.04 mg / kg had good intubation conditions.

CONCLUSIONS There are no uniform criteria to define the dose of clinical intubation of a drug. In our study, endotracheal intubation was presented with good and excellent conditions, with Rocuronium at a dose of 0.6 mg / kg, Cisatracurium 0.04 mg / kg in a time of 60 seconds. The 0.04 mg / kg dose of Vecuronium does not provide good or excellent conditions at the time of



intubation, with a significant percentage presenting poor conditions. It is not recommended to use these doses in situations in which there is a possibility of a difficult airway predicted, given the poor conditions for successful endotracheal intubation. The 0.04 mg / kg dose of Cisatracurium provides good and excellent endotracheal intubation conditions, but also regular conditions of intubation and even poor conditions.



MARCO TEORICO

El problema inherente a los bloqueantes neuromusculares es un tema apasionante. Son sustancias inicialmente naturales, hoy sintéticas, capaces de producir parálisis muscular cuando actúan en la unión neuromuscular, donde bloquean la transmisión del impulso nervioso y por tanto la contracción muscular. Son fármacos de uso indispensable para la realización de diferentes procedimientos quirúrgicos, sobretodos aquellos que requieran adecuada relajación muscular.

Muchas son las controversias relacionadas con su uso. ¿Cuál de ellos utilizar? ¿Qué dosis? ¿Los de acción corta, intermedia o prolongada? ¿En qué forma administrarlos? ¿En bolos o en infusión continua? ¿Qué estímulos aplicar? ¿Qué monitores utilizar? ¿Cuándo utilizar dosis de mantenimiento? ¿Cuándo descurarizar? ¿En qué momento extubar? Sin lugar a dudas, constituyen una de las drogas más controvertidas en la práctica Anestesiológica.

En cuanto a su uso hay que enfrentar una amplia gama de detalles específicos que van desde el conocimiento de su cinética (transporte, metabolismo y excreción) y su dinámica (dosis, tipo de relajantes, potencia), así como también aquellas que precisan las mejores condiciones para su acción como es el pH sanguíneo y la temperatura. Otras condiciones, pudieran ser su especificidad para utilizarlos en pacientes para procederes quirúrgicos electivos o de urgencia, en pediatría, obstetricia, en pacientes quemados, críticos, cardiópatas, nefrópatas, hepatópatas o con enfermedades neuromusculares

El bloqueo neuromuscular es uno de los objetivos y componentes de la anestesia general, permitiendo realizar una intubación endotraqueal atraumática, además de facilitar al cirujano la exposición del campo quirúrgico.

El bloqueo neuromuscular facilita la intubación traqueal para anestesia general (grado A)¹ y en emergencias extrahospitalarias y hospitalarias (grado B)^{2,3}, siempre que la dosificación del fármaco sea la adecuada (2 x DE₉₅) y que el lapso de tiempo entre la administración del BNM y la intubación sea suficiente para conseguir el grado de bloqueo máximo (60 segundos para succinilcolina y entre 1,5 y 4 minutos para los BNMND)^{1, 15}

También se puede realizar la intubación sin BNM, induciendo un mayor grado (profundidad) de hipnosis y analgesia aunque hay que tener en cuenta las dificultades inherentes a la intubación en estas circunstancias y los posibles incidentes que puedan aparecer^{1,4}.

Salvo en casos especiales, en manos medianamente expertas una gran mayoría de los pacientes pueden ser intubados sin requerir la ayuda de BNM, especialmente cuando se usa una inducción pesada con propofol y opioides. Sin embargo se ha demostrado que se requieren altas dosis de agentes inductores, que pueden causar efectos colaterales y, a pesar de todos, hasta en un 20% de los pacientes no se obtienen condiciones aceptables. ^{7,8,9} Además, malas condiciones de intubación aumentan el riesgo de daño en cuerdas vocales y laringe, por lo que este tipo de inducción no debe ser considerada como una alternativa al uso de BNM.



La utilización de BNMs disminuye los traumatismos laríngeos, faríngeos y dentarios (grado C y Revisiones)^{1,5}, principales incidentes de la intubación endotraqueal, así como el dolor postoperatorio a nivel de las vías aéreas superiores (grado A)^{1,5} Además, no produce tanto deterioro hemodinámico (grado C) inherente a la necesidad de administrar dosis mayores de hipnóticos y opiáceos cuando no se utilizan BNMs ¹⁴

El objetivo deseado de la administración del relajante muscular es conseguir condiciones de intubación excelentes. Las condiciones de intubación excelentes se definen como las condiciones ideales para realizar la intubación endotraqueal por laringoscopia directa: mandíbula relajada, cuerdas vocales abiertas e inmóviles, ausencia de movimientos diafragmáticos. Las condiciones de intubación buenas se definen por: mandíbula relajada, cuerdas vocales abiertas e inmóviles, pero con presencia de movimientos diafragmáticos.

Condiciones de intubación: excelentes, buenas y malas según Viby-Mogensen ⁶

| Variable | Excelente | Buena | Mala |
|--|----------------------|-----------------------------|----------------------------------|
| Laringoscopia (relajación mandíbula) | Fácil (Total) | Aceptable (No total) | Difícil (Pobre, resistencia) |
| Cuerdas Vocales Posición Movimientos | Abducción Ninguno | Intermedia En movimiento | Cerradas Cerradas |
| Reacción a la intubación y/o al inflado del manguito Movimiento extremidades Tos | Ninguno Ninguna | Débil Diafragmática | Vigorosa Mantenida (>10 seg.) |

La determinación de la dosis de intubación para lograr estas condiciones clínicas excelentes o buenas plantea problemas. La dosis de intubación, definida comúnmente como 2 ED95: Dosis media de fármaco que produce una depresión del 95% de la respuesta al estímulo único. Su utilidad es doble ya que permite comprenderla potencia de diferentes BNMs y calcular las dosis utilizadas clínicamente. Por ejemplo, la dosis de intubación de un BNM suele ser dos o más veces la DE95 (2xDE95)

La dosis de intubación puede fracasar en conseguir estas excelentes o buenas. Por ejemplo, la dosis comúnmente administrada de cisatracurio para intubación es 0,15 a 0,20 mg/kg. Debido a que el ED95 del cisatracurio se aproxima a 0,05 mg/kg, el 10% de la dosis de intubación de este fármaco constituye 30%-40% de la ED95. Incluso el 10% de la recomendación menor darían lugar a



la depresión del 25% contracción muscular en uno de cada 10 pacientes. Se ha descrito que el vecuronio dado a dosis de 0,005 mg/kg (el 10% del ED95) produce depresión del 75% contracción muscular. Es decir, la sensibilidad frente a los relajantes musculares es muy variable entre los individuos y la sensibilidad extrema no es una respuesta infrecuente.

Aunque las concentraciones plasmáticas de los bloqueantes neuromusculares comienzan a caer inmediatamente después de su administración, el efecto de bloqueo tarda por lo menos 1 minuto en comenzar, aumenta y se mantiene a pesar de que las concentraciones plasmáticas siguen descendiendo. Esta especie de contradicción ocurre porque el sitio efector es la unión neuromuscular y no el plasma. Además debe considerarse la potencia del bloqueo y definir con precisión, el tiempo de inicio de acción, y duración de acción.

Concentración plasmática 50 (CP50), es la concentración plasmática de bloqueante neuromuscular en la unión neuromuscular que produce un 50% de disminución de la amplitud de la fuerza contráctil, medida mediante electromiografía del musculo aductor del pulgar después de una estimulación del nervio cubital. Siendo este la expresión de la potencia de un relajante neuromuscular. En términos generales, mientras menor es su valor, más potente es el fármaco.

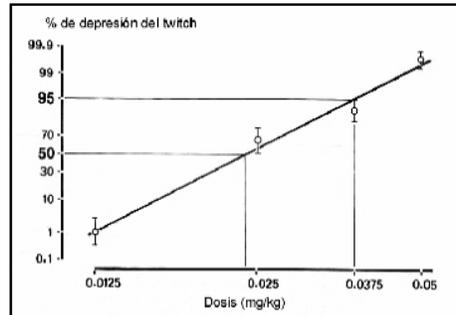
Constante de transferencia (k_{e0}), en la constante de velocidad para el equilibrio de la droga entre el plasma y la unión neuromuscular, es un valor teórico, pero que permite tener un indicador de la velocidad de instalación del bloqueo. Depende fundamentalmente de los parámetros circulatorios y del coeficiente de partición. En términos generales, cuanto mayor es su valor, con más rapidez se inicia el efecto del bloqueante neuromuscular.

| BNM | C_{pss50} (ng/ml) | k_{e0} (/min) |
|----------------|------------------------|--------------------|
| Atracurio | 357 | 0,119 |
| Vecuronio | 154 | 0,110 |
| Rocuronio | 1287 | 0,220 |
| Rapacuronio | 4700 | 0,449 |
| Pancuronio | 180 | 0,160 |
| d-Tubocurarina | 370 | 0,130 |

Resumen de los parámetros farmacodinámicos derivados de modelos farmacocinéticos/farmacodinámicos de algunos BNM en adultos sanos.

La intensidad del bloqueo neuromuscular es dependiente de la dosis, pero esta relación no es lineal. La curva obtenida al administrar un bloqueante neuromuscular y medir su efecto, se llama "curva dosis –respuesta". Los resultados son muy variables, según el grupo estudiando, los agentes anestésicos usados, el instrumento utilizado (mecanomiografía, electromiografía o acelerografía) y el modelo de estimulación (frecuencia y duración del estímulo). La potencia de un relajante muscular se mide mediante la dosis efectiva 50 (DE 50), que corresponde a la dosis que produce una depresión del 50% de la respuesta al estímulo único.

La curva dosis-respuesta de los relajantes musculares en una curva sigmoidea, en la cual la DE 50 se sitúa en su porción media que es lineal.



Curva dosis respuesta del vecuronio. DE₅₀: 0,023 mg/kg. DE₉₅: 0,0375 mg/kg.

Otro punto importante de la curva dosis-respuesta es la dosis efectiva 95 (DE95), que es más útil desde el punto de vista clínico, pues corresponde a la dosis que produce una depresión del 95% de la respuesta al estímulo único, lo que es más concordante con las necesidades de la relajación clínica.

Se puede observar la potencia relativa de los diferentes bloqueantes neuromusculares de uso actual, basándose en la DE 50. El doxacurio es el más potente, y el rocuronio el menos potente. El vecuronio, el pancuronio, el pipecuronio y el cisatracurio tienen una potencia similar, así como el atracurio con la succinilcolina. 10

| BNM | DE ₅₀ (mg/kg) | DE ₉₅ (mg/kg) | RELACION DE POTENCIA |
|----------------|-----------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| Doxacurio | 0,012 | 0,024 | 1 |
| Pipecuronio | 0,021 | 0,042 | 2 |
| Vecuronio | 0,027 | 0,043 | 2 |
| Cisatracurio | 0,029 | 0,048 | 2 |
| Pancuronio | 0,036 | 0,067 | 3 |
| Mivacurio | 0,039 | 0,075 | 3 |
| Alcuronio | 0,110 | 0,220 | 9 |
| Atracurio | 0,120 | 0,210 | 10 |
| Succinilcolina | | 0,200 | 10 |
| Metocurina | 0,140 | 0,300 | 11 |
| Rocuronio | 0,147 | 0,305 | 12 |
| d-Tubocurarina | 0,230 | 0,480 | 19 |
| Rapacuronio | 0,330 | 0,520 | 27 |
| Galamina | 1,300 | 2,820 | 108 |

Dosis Efectiva 50 y Dosis Efectiva 95 de los diferentes relajantes musculares y su relación de potencia con respecto al relajante más potente: el doxacurio.

Aunque la potencia de los bloqueantes neuromusculares puede ser afectada por muchos factores, en la práctica clínica, los anestésicos volátiles son los que pueden aumentar en mayor proporción el efecto de los relajantes musculares, desplazando la curva dosis-respuesta hacia la izquierda en forma proporcional a su concentración. La curva dosis-respuesta se desplaza a la izquierda cuando hay potenciación del bloqueo y a la derecha cuando hay resistencia al bloqueo.

El inicio de acción de un bloqueante neuromuscular, se define como el tiempo transcurrido entre el comienzo de la administración endovenosa (que debe hacerse en 5 segundos), hasta que se logra el mayor bloqueo (cuando es menor de 95%), o hasta que se logra un bloqueo de 95% (cuando se llega a un bloqueo de 95% o más). El tiempo requerido para producir 100% de depresión de la respuesta a un estímulo no se relaciona con el bloqueo máximo, que se produce antes, cuando ocurre la máxima ocupación de receptores en la unión neuromuscular. Depende



principalmente de las características propias del paciente como el débito cardiaco, el tiempo circulatorio y el flujo sanguíneo muscular. Características propias del relajante, como la potencia (DE50), la afinidad por el musculo y la difusión (K_e0) son menos importantes.

El tiempo de acción de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes varía dependiendo de su tipo (esteroideos, benzilisoquinolinas), y es proporcional a su potencia: a menor potencia, menor tiempo de inicio de acción y viceversa. Debe haber más de 75% de receptores ocupados para producir signos clínicos de bloqueo, por lo que el número de moléculas de un bloqueante neuromuscular que tienen que llegar a la hendidura sináptica, para producir cierto grado de bloqueo es relativamente constante. Un medicamento menos potente como el rocuronio, es administrada en una dosis relativamente alta (DE95 0.3mg/kg), sin embargo hay un gran número de moléculas disponibles para difundir más rápidamente hacia la unión neuromuscular, que el menor número de moléculas aportadas por una droga más potente (doxacurio) que es administrada en dosis más bajas (DE 50 0.025 mg/kg). De este modo es más probable que un bloqueante neuromuscular menos potente tenga un tiempo de inicio de acción más corto.

Así como la potencia tiene relación con el tiempo de inicio de acción, también es importante el tiempo en que la droga alcanza el equilibrio entre el plasma y la unión neuromuscular (k_e0): un equilibrio rápido, acorta el tiempo de inicio.

Con dosis subparalizantes, el tiempo hasta el bloqueo máximo es independiente de la dosis, de modo que el tiempo de inicio es función del agente y no de la dosis administrada. Sin embargo si la dosis es capaz de abolir totalmente la respuesta al estímulo único, el tiempo de inicio pasa a depender de la dosis. El tiempo hasta el bloqueo máximo disminuye marcadamente con dosis comprendidas entre 1 y 3 DE95, con dosis mayores de 3 DE95, el tiempo hasta el bloqueo máximo no disminuye significativamente con el aumento de la dosis.¹¹.

El aumento de la dosis ha sido utilizado para disminuir los tiempos de inicio de acción en bloqueo neuromuscular, sin embargo algunos pueden presentar efectos secundarios que no aparecen con dosis habituales y todos prolongan el bloqueo. Se ha usado hasta 8 DE95 de vecuronio,¹² bajando el tiempo de inicio de acción en 1 minuto (2.5 a 1.5 minutos) y 4 DE95 de rocuronio,¹³ bajando el tiempo de inicio a niveles de la succinilcolina (de 1.5 a 1 minuto), pero en ambos casos a expensas de una larga y variable duración del bloqueo, que convierte un útil y versátil bloqueante neuromuscular de duración intermedia , en un relajante de larga duración con un espectro reducido de indicaciones, agregando en el caso del rocuronio un moderado efecto vagolítico.

La velocidad con que los bloqueantes neuromusculares alcanzan el sitio efector depende del débito cardiaco y el flujo sanguíneo muscular. La disminución del débito cardiaco que ocurre con el envejecimiento es responsable del aumento del tiempo de inicio de acción de la mayoría de los bloqueantes neuromusculares. El aumento del débito cardiaco producido por pequeñas dosis de efedrina, produce una disminución del tiempo de inicio de rocuronio. Por otra parte, los músculos más perfundidos (como el diafragma), se relaja antes que los menos perfundidos (como el aductor del pulgar).



CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

| ACTIVIDADES/ MES | ABRIL | MAYO | JUNIO | JULIO | AGOSTO | SEPT |
|--|----------|------|-------|-------|--------|------|
| PRESENTACION Y AUTORIZACION DE PROTOCOLO | 23 ABRIL | | | | | |
| RECOLECCION DE MUESTRA | | X | X | | | |
| CREACION DE BASE DE DATOS | | | X | X | | |
| ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS | | | | X | | |
| AVANCE DE TESIS | | | | X | | |
| TERMINACION DE ESTUDIO | | | | | X | |
| ENVIO PROCESO EDITORIAL | | | | | | X |



PRESUPUESTO

INFRAESTRUCTURA DIDACTICA

| <i>CONCEPTO DEL GASTO</i> | <i>IMPORTE</i> |
|---------------------------|----------------|
| BIBLIOTECA VIRTUAL | SIN COSTO |

INFRAESTRUCTURAL TECNOLOGICA

MATERIAL Y EQUIPO MEDICO

| <i>CONCEPTO DEL GASTO</i> | <i>IMPORTE</i> |
|----------------------------------|----------------|
| COMPUTADORA E IMPRESORA PERSONAL | SIN COSTO |
| VIDEOLARINGOSCOPIO | SIN COSTO |
| MEDICAMENTOS | ISSSTE |



MATERIALES Y METODOS

Es un estudio observacional, transversal, descriptivo, prolectivo y analítico, muestreo simple aleatorizado (probabilístico) para población finita, dando una muestra mínima de 90 pacientes para tener significancia estadística y evitar errores estadísticos.

A todos los pacientes que se sometan a cirugía bajo anestesia general, en el Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro que cumplan los criterios de inclusión y hasta que se junte la muestra (Muestreo Simple Aleatorizado), se les dividirá aleatoriamente con ciego simple en tres grupos para realizar inducción anestésica con 3 tipos de relajantes musculares (cisatracurio, vecuronio y rocuronio) y mediante estimación visual mediante videolaringoscopia se determinara las condiciones óptimas de intubación (cuerdas vocales abiertas), a los 60 segundos de su aplicación.

Criterios de Inclusión

- Pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general.
- Pacientes 20-65 años de edad.
- Paciente de su consentimiento para participar
- Cirugía menor a 2 horas.

Criterios De Exclusión

- Vía aérea difícil.
- Inducción de secuencia rápida.
- Paciente pediátrico, gestantes, obesos.
- Pacientes con enfermedad hepática y/o renal.
- Cirugía de urgencia
- Cambio de técnica

La información se recabará mediante hoja de recolección de datos, donde se vaciarán las variables a estudiar, para posterior realizar base de datos en Excel 2018, para posterior análisis en SPSS versión 23 para PC

Pruebas Estadísticas:

Prueba de Normalidad (Kolmogorov-Smirnov)

Medidas de Tendencia Central

Correlación de Pearson

Chi cuadrada como estadístico de Prueba

RESULTADOS

Se incluyeron en este estudio 45 pacientes, con un promedio de edad de 39.6 años, de los cuales el 75.55% era de género femenino (34 pacientes) y el 24.44% era de género masculino (11 pacientes), con un IMC promedio 28.6.

Los pacientes que recibieron Rocuronio representaron el 44.44% (20 pacientes), los que recibieron Vecuronio representaron el 17.77% (8 pacientes), los que recibieron Cisatracurio representaron el 37.77% (17 pacientes). En los casos que recibieron Rocuronio la dosis usadas fueron DE 50 (0.3 mg/kg) y DE 95 (0.6 mg/kg), de los casos que recibieron Vecuronio la dosis promedio usada fue 0.04 mg/kg, y de los casos que recibieron Cisatracurio la dosis promedio usada fue 0.04 mg/kg. (Cuadro 2 y 3).

CUADRO N° 1

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS DE LOS PACIENTES

| | |
|-------------------|--------|
| Edad media (años) | 39.6 |
| IMC promedio | 28.6 |
| GENERO | |
| Femenino | 75.55% |
| Masculino | 24.44% |

CUADRO N° 2

PACIENTES QUE RECIBIERON RELAJANTE NEUROMUSCULAR

| Relajante | N° Pacientes |
|--------------|--------------|
| Rocuronio | 20 |
| Vecuronio | 8 |
| Cisatracurio | 17 |
| Total | 45 |

CUADRO N° 3**DOSIS PROMEDIO DE RELAJANTE MUSCULAR**

| Relajante | Promedio de DOSIS (mg/kg) |
|--------------|---------------------------|
| Rocuronio | 0.5 |
| Vecuronio | 0.04 |
| Cisatracurio | 0.04 |

CUADRO N° 4**CONDICIONES DE INTUBACION**

| | 60 Seg | % |
|-----------|--------|-------|
| Excelente | 13 | 28.88 |
| Buena | 15 | 33.33 |
| Regular | 9 | 20 |
| Mala | 8 | 17.77 |

De los pacientes analizados en el presente estudio se encontraron diferencias significativas en las variables demográficas con relación al género (Cuadro 1). Las condiciones de intubación pueden ser apreciadas en el cuadro 4 donde la mayor respuesta se obtuvo como condiciones excelentes y buenas al momento de la laringoscopia; sin embargo 8 pacientes del grupo tuvieron malas condiciones para la intubación.

CUADRO N° 5

TIEMPO DE LATENCIA PARA ADECUADAS CONDICIONES DE INTUBACION

| Relajante | 60 seg. | % | (+)60 seg. | % |
|--------------|---------|-------|------------|-------|
| Rocuronio | 15 | 33.33 | 4 | 8.88 |
| Vecuronio | 1 | 2.22 | 7 | 15.55 |
| Cisatracurio | 13 | 28.88 | 4 | 8.88 |

FIGURA N°1

ADECUADAS CONDICIONES DE INTUBACION A LOS 60 SEG DE APLICACIÓN DE RNM

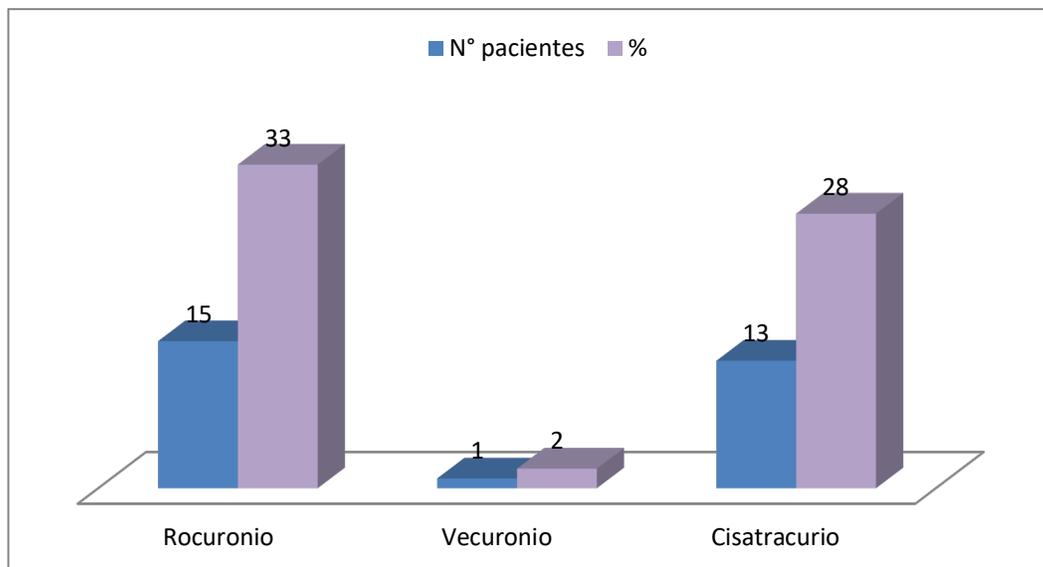


FIGURA N° 2

FRECUENCIA DE GENERO

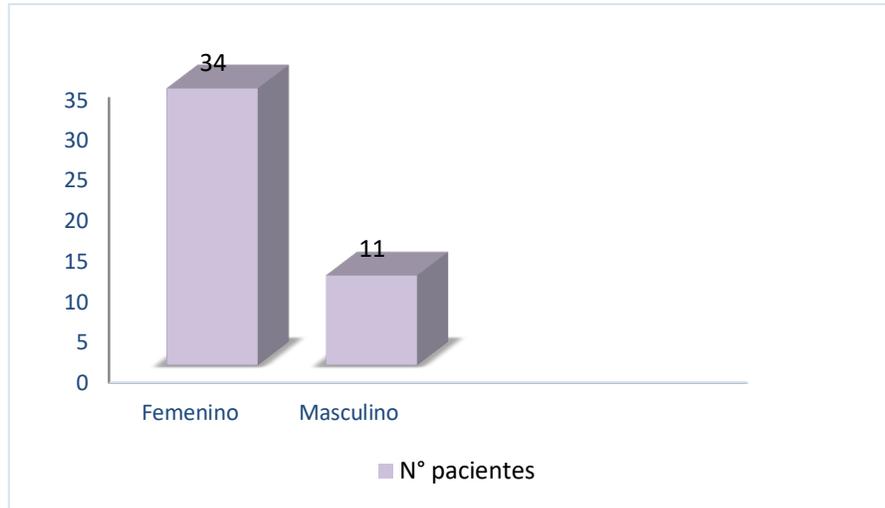


FIGURA N°3

DOSIS PROMEDIO SEGUN RELAJANTE NEUROMUSCULAR (Mg/Kg)

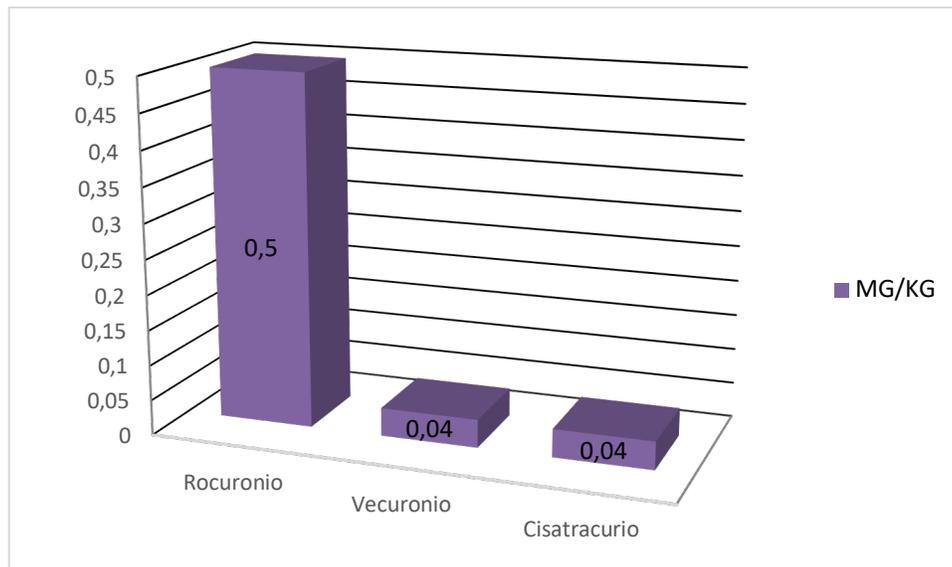


FIGURA N° 4

CONDICIONES DE INTUBACION

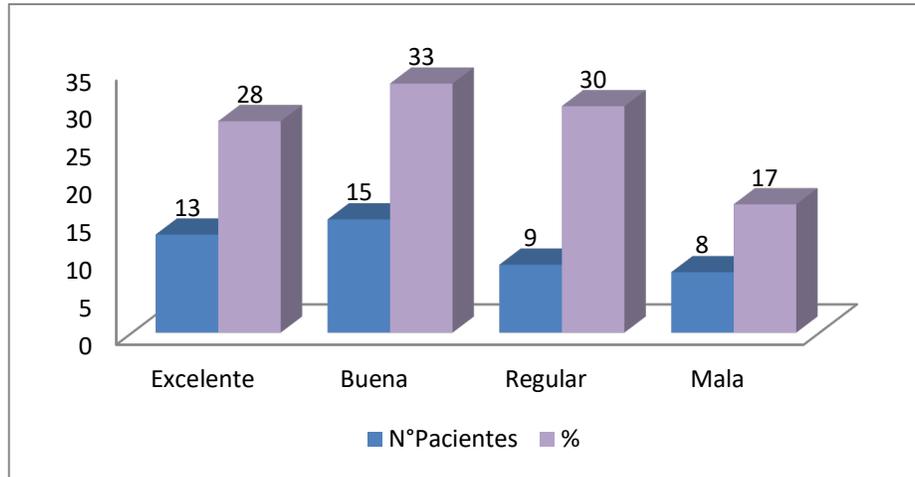


FIGURA N° 5

COMPARACION DE DOSIS DE ROCURONIO 0.3 Y 0.6 MG/KG

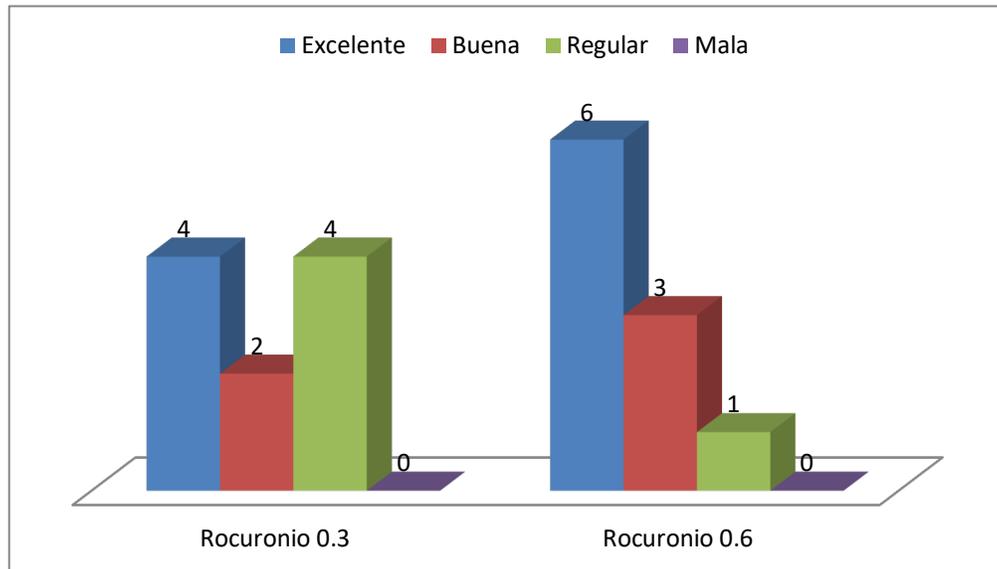
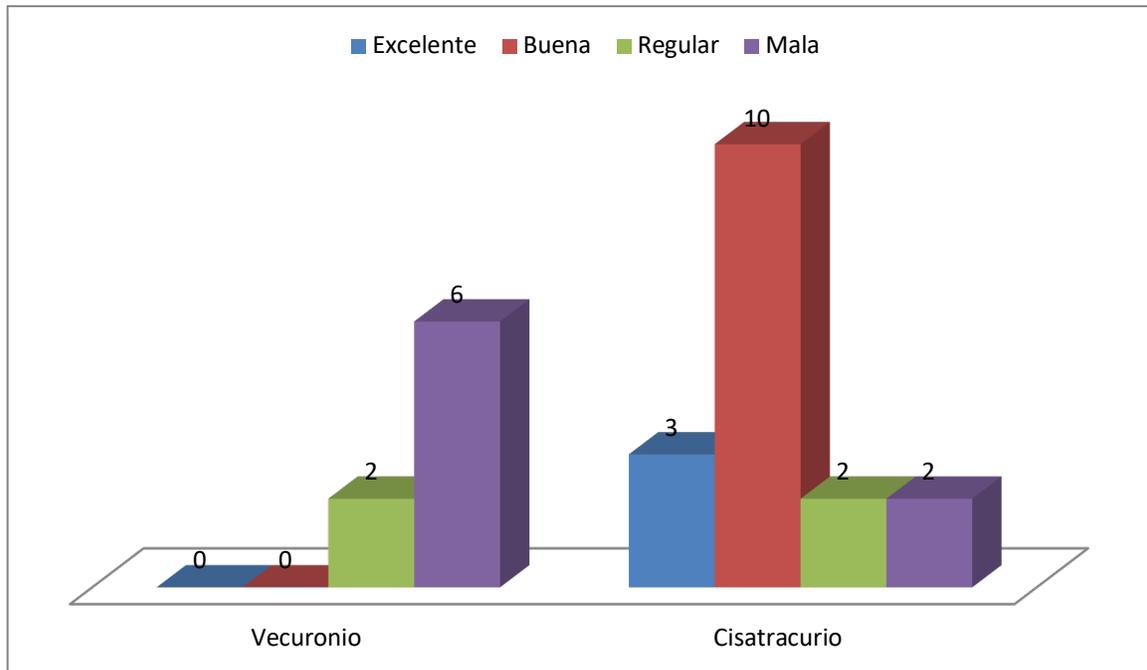


FIGURA N° 6

COMPARACION DE DE50 DE VECURONIO Y CISATRACURIO





DISCUSION

En el presente trabajo se buscó correlacionar las condiciones de intubación logradas con 3 diferentes relajantes neuromusculares (Rocuronio, Vecuronio, Cisatracurio), y determinar el tiempo de inicio de las dosis más utilizadas y tiempo mínimo para lograr las mejores condiciones de intubación en nuestra población de estudio.

La primera consideración del trabajo es en referencia a las condiciones de intubación. Si bien, la muestra fue distribuida aleatoriamente, se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos, por ejemplo Vecuronio a DE50 (0.04 mg/kg), no ofrece adecuadas condiciones de intubación en el grupo de estudio, y Cisatracurio a DE50 (0.04 mg/kg) solo provee buenas condiciones de intubación en un 58% del grupo estudiado.

El rocuronio tiene un tiempo de inicio de acción promedio de 58 segundos con una dosis de 0.6 mg/kg (2DE95). Se han obtenido buenas a excelentes condiciones de intubación orotraqueal en 60 – 90 segundos con dosis de rocuronio de 0.6 mg/kg. 15 En estas dosis tiene mayor selectividad de acción sobre la musculatura laríngea, provee estabilidad cardiovascular, moderada a escasa liberación de histamina y carece de riesgo para inducir hipertermia maligna. Las dosis de rocuronio que causan 50% (DE50), 90%(DE90) o 95% (DE95) del bloqueo neuromuscular son 0.170, 0.268 y 0.305 mg/kg respectivamente.

En intubaciones a los 60 segundos, el rocuronio es comparable con la Succinilcolina en paciente en ayunas. Se ha reportado resultados que refieren condiciones de intubación excelentes en el 78% de los pacientes y condiciones de intubación buenas en el 20% de los pacientes que recibieron rocuronio en dosis de 1 mg/kg. Condiciones de intubación “malas” se obtienen solamente en el 2% de los pacientes con uso de rocuronio. La suma de los pacientes intubados en condiciones excelentes o buenas es de un 98% para el rocuronio.

El 90% de nuestros pacientes que se relajaron con dosis de rocuronio 0,6 mg/kg fueron intubados a los 60 segundos, con excelentes y buenas condiciones de intubación (cuerdas vocales abiertas). Los datos de la FDA, con respecto a rocuronio indican que el 80% se podría intubar con excelentes condiciones clínicas en menos de 60 segundos, lo que coincide con la literatura consultada previamente. El rocuronio logra condiciones adecuadas para una intubación suave entre 60 a 90 segundos. Esto se consigue con dosis 2 DE95, pero puede lograrse con dosis menores en un plazo de tiempo mayor.

Hubo diferencias significativas en las condiciones de intubación entre los grupos de dosis : Un porcentaje significativo (40%)de los pacientes del grupo de intubación tratados con 0.3 mg/kg de Rocuronio presentaron regulares condiciones de intubación, un 10% de los pacientes del grupo de intubación tratado con 0.6 mg/kg de Rocuronio igualmente presentaron regulares condiciones de intubación, en este último grupo el 60 % de los pacientes presentaron condiciones de intubación excelentes. En el grupo de Vecuronio, 75 % de los pacientes presentaron malas condiciones de



intubación y ninguno de los pacientes estudiados obtuvo condiciones excelentes para ello. En cuando a Cisatracurio, el 59% de los pacientes del grupo de intubación con dosis 0.04 mg/kg presentaron buenas condiciones de intubación.

En nuestro estudio se investigó las condiciones de intubación logradas con diferentes dosis de 3 diferentes relajantes neuromusculares, en pacientes programados para cirugía electiva. En esta situación el Rocuronio a dosis de 0.6 mg/kg y Cisatracurio a dosis 0.04 mg/kg mostraron ser eficaces en conseguir condiciones de intubación adecuadas. La comparación entre las dosis demostró la existencia de diferencia significativa en las condiciones de relajación muscular alcanzada y la facilidad de la intubación endotraqueal entre los grupos de pacientes estudiados. Se observó un número menor de condiciones de intubación adecuadas y un mayor número de condiciones malas entre pacientes tratados con Vecuronio 0.04 mg/kg.

Hubo una correlación significativa entre las condiciones de intubación y el sexo en todos los grupos de pacientes estudiados (coeficiente de Pearson de 0.3).



CONCLUSIONES

No existen criterios uniformes para definir la dosis de intubación clínica de un medicamento. En nuestro estudio la intubación endotraqueal se presentó con buenas y excelentes condiciones, con Rocuronio a dosis 0.6 mg/kg, Cisatracurio 0.04 mg/kg en un tiempo de 60 segundos.

La dosis de 0.04 mg/kg de Vecuronio no provee buenas ni excelentes condiciones a la hora de intubación, presentando malas condiciones un porcentaje significativo, no se recomienda emplear estas dosis en situaciones en las que exista la posibilidad de vía aérea difícil predicha, dadas las malas condiciones para intubación endotraqueal exitosa.

La dosis de 0.04 mg/kg de Cisatracurio provee condiciones buenas y excelentes de intubación endotraqueal, pero también condiciones regulares de intubación e incluso malas condiciones.



ASPECTOS ETICOS

El presente estudio se ajusta a la declaración de Helsinki para la investigación cuya última revisión fue el 19 de Octubre de 2013 en Fortaleza Brasil, sobre la investigación en seres humanos.

Se informó a los pacientes la finalidad del estudio, los efectos colaterales y los beneficios potenciales.

NOM Investigacion012-SSA3.

NORMATIVIDAD VIGENTE INAI.

PROTOCOLO EN PROCESO DE APROBACION POR LA COORDINACIÓN DE ENSEÑANZA Y POR EL COMITÉ DE ETICA E INVESTIGACION DEL HOSPITAL GENERAL “DR DARIO FERNÁNDEZ FIERRO” DEL ISSSTE.



BIBLIOGRAFIA

1. Duvaldestein P, Giraud A, Lejus C, Bourgain J.L, Feiss P, Fischer M et al. Indications de la curarisation en anesthésie. *Ann Fr Anest Réanim.* 2000; 19 (Suppl 1):337-472
2. Reynolds SF, Heffner J. Airway Management of the Critically ill Patient. *Chest.* 2005; 127:1397
3. Neillipovitz DT., Crosby Ed T.. No evidence for decreased incidence of aspiration after rapid sequence induction. *Can J Anesth.* 2007; 54(9) 748-64
4. Woods AW, Allam S. Tracheal intubation without the use of neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth.* 2005; 94: 150-8
5. Mencke T, Echternach M. Does the timing of tracheal intubation based on neuromuscular monitoring decrease laryngeal injury?, A randomized, prospective, controlled trial. *Anesth Analg.* 2006; 102:306-12
6. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LJ, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS et al. Good clinical research practise (GCRP) in pharmacodynamic studies with neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40:59-74
7. Stevens JB, Wheatley L. Tracheal intubation in ambulatory surgery patients: using remifentanil and propofol without muscle relaxants *Anesth analgs* 1998; 86:45
8. Scheller Ms. Zomow MH, Saidman LJ. Tracheal intubation without the use of muscle relaxants: a technique using propofol and varying doses of alfentanil. *Anesth Analg* 1992; 75: 788
9. McNeil IA, Culbert B, Russell 1. Comparison of intubating conditions following propofol and succinylcholine with propofol and remifentanil 2 micrograms kg or 4 micrograms kg. *Br J Anaesth* 2000; 85: 623
10. Miller RD, Savarese JJ. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. En: *Anesthesia* . RD Miller. Churchill livingstone; 5th edition (Enero 15, 2000): 427.
11. Donati F. Onset of actions of relaxants. *Can J Anaesth* 1988; 35:S52
12. Feldman S, Fauvel N, Harrop-Griffiths W. The onset of neuromuscular blockade. En Bowman WC, Denissen PAF, Feldman SA, eds. *Neuromuscular Blocking agents, past, present and future.* Amsterdam Excerpta Medica, 1990: 44.
13. Magnorian T, Flannery KB y Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid.sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993: 79: 913.
14. Martínez Torrente, F., Ariño Irujo, JJ, Álvarez Gómez, JA, Errando Oyonarte, CL, Roigé i Solé, J., y Gilsanz Rodríguez, F. (2013). Empleo clínico de bloqueantes neuromusculares y su reversión. Recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* . 56(10), 616 627. [https://doi.org/10.1016/s0034-9356\(09\)70478-](https://doi.org/10.1016/s0034-9356(09)70478-)
15. Galvao P, Machado Y, Ganem E, Takata E I, Braz J, Curi P. Tempo de latencia do rocuronio e da succinilcolina e condicoes de intubacao traqueal. *Rev Bras Anesthesiol* 1997; 46: 401-7