



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad De Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación

HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO

TESIS

“COMPARACIÓN DEL REQUERIMIENTO DE ROCURONIO EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA NEUROLÓGICA EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO, CON TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO VS PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO”

PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO SUBESPECIALISTA EN **NEUROANESTESIOLOGÍA.**

PRESENTA:

DRA. WILMA ANDREA BERMAN MORATO.

ASESOR:

DR. LUIS MOCTEZUMA RAMÍREZ.

CD. MX., 2021.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE AUTORIZACIÓN DE TESIS

DRA. ERIKA GÓMEZ ZAMORA
SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA DEL
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

DR. ERICK EFRAIN SOSA DURAN
JEFE DE POSGRADO
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

DR. LUIS MOCTEZUMA RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

DR. LUIS MOCTEZUMA RAMÍREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEUROANESTESIOLOGÍA
ASESOR DE TESIS
HOSPITAL JUAREZ DE MÉXICO

NÚMERO DE REGISTRO: HJM 021/21-R

Agradecimientos

A mis padres: Sra. Irene Morato e Ing. Guillermo Berman; quienes siempre han creído en mí y su apoyo incondicional se ha hecho presente, afortunada y orgullosa de ser su hija y de poder llamarlos mamá y papá.

A mi hermano Memo, quien con su excelencia académica y profesional siempre ha sido mi ejemplo a seguir y como hermano mayor se ha desempeñado como el mejor.

A mi familia, quienes siempre hacen llegar su estima y amor hacia mi persona; con particular importancia a mis primos quienes se han convertido en un pilar excepcional.

A ti Nueli, gracias por escuchar y vivir conmigo esta experiencia, por los consejos no pedidos, por la paciencia, por creer en mí y siempre mostrarte orgulloso de mis logros.

A mis profesores de esta hermosa subespecialidad, con especial atención a quienes me brindaron su apoyo y comprensión en tiempos difíciles; por sus consejos, enseñanzas así como tiempo y espíritu invertido en mí y en cada paciente.

A mis nuevos amigos que se convirtieron en mi familia foránea: Oswaldo, Gema, Kerly, Eduardo, Nelson, Conchita, Mariangel y Raisa; porque somos personas además de ser médicos, sin ustedes no hubiese sido tan divertido y especial.

A mis compañeros de residencia: “Juani, Katha y Deni” mis hermanos en esta aventura, los mejores co-residentes con los que pude compartir este reto.

Se culmina una etapa; dos años difíciles para todos aquellos que decidimos iniciar un nuevo curso de posgrado, enfrentar una pandemia y personalmente tolerar tu partida...

“Vive y disfruta de ello, a mí me falta salud para hacerlo, tú ¿qué excusa pones?”

-Laila Andrea Berman Cruz

Gracias todos por estar presente en mi vida.

INDICE

1. Introducción.	5
2. Marco Teórico.....	6
3. Justificación.....	12
4. Pregunta de Investigación.	13
5. Hipótesis.....	13
6. Objetivos.	14
7. Metodología.	15
8. Análisis e interpretación de los resultados.	18
9. Recursos.	18
10. Aspectos Éticos.	19
11. Aspectos de Bioseguridad.....	19
12. Cronograma de actividades.	19
13. Resultados.	20
14. Discusión.	23
15. Limitaciones del estudio.	25
16. Conclusión.	26
17. Anexos.	27
18. Referencias.....	28

1. Introducción.

El uso de relajantes neuromusculares en la cirugía neurológica, provee un estado óptimo para la realización de dicho procedimiento, sin embargo, muchos de los pacientes sometidos a este tipo de cirugías, tienen el antecedente del uso de fármacos antiepilépticos, los cuales alteran el efecto inducido por la mayoría de los agentes bloqueadores neuromusculares (NMBA). Por lo tanto, para lograr un nivel definido de efecto, la dosis de NMBA debe aumentarse en presencia de terapia antiepiléptica crónica. Se ha estudiado la influencia de los fármacos antiepilépticos sobre el rocuronio, pero hasta ahora no se ha demostrado si el aumento observado de los niveles de rocuronio necesarios para mantener un cierto grado de efecto de bloqueo neuromuscular es atribuible a un fármaco particular, ni las características de las dosis subsecuentes requeridas.

2. Marco Teórico.

ANTECEDENTES GENERALES.

El uso de relajantes neuromusculares en los pacientes neuroquirúrgicos es una práctica común. constituye un tópico importante en la anestesia general². Existen 3 razones principales para el uso de relajantes musculares:¹

- Proveer una condición adecuada para la intubación.³
- Control de la ventilación pulmonar mecánica.
- Facilitar el trabajo del cirujano (inmovilidad, accesibilidad del sitio quirúrgico y facilitación del procedimiento).²

En el paciente neuroquirúrgico el bloqueo neuromuscular otorga múltiples beneficios: evitar la tos, los movimientos y sus consecuencias potencialmente desastrosas; y disminuir la presión intracraneal (PIC) al disminuir las presiones venosa central (PVC) e intratorácica.¹ Para la neurocirugía de emergencia, la intubación de secuencia rápida a menudo se realiza como condiciones de ayuno desconocidas en pacientes con hemorragias subaracnoideas, traumatismo craneoencefálico grave o hemorragia intracerebral, siendo requerida una intubación de secuencia rápida, en donde el agente de elección es el Rocuronio. El rocuronio es un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante con un inicio más rápido (acercándose a la del suxametonio) que todos los agentes no despolarizantes actualmente disponibles y proporciona condiciones de intubación de buenas a excelentes.

Rocuronio.

El bromuro de Rocuronio es un relajante de tipo esteroideo, siendo el derivado 2 morfolino, 3-desacetil, 16-n-alil-pirrolidino del Vecuronio (figura 1), diferenciándose del mismo entres posiciones del núcleo esteroideo, y con una potencia seis veces menor.³

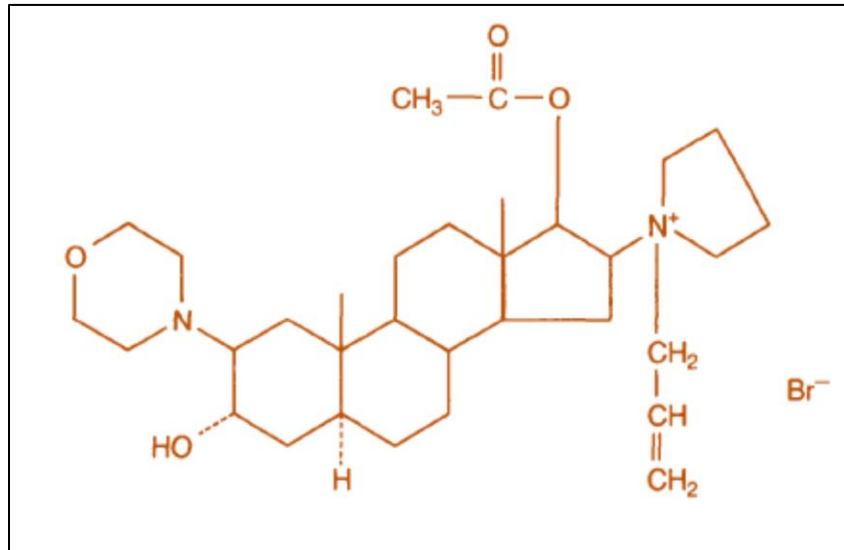


Figura 1. Estructura química Rocuronio.³

Fue introducido en la clínica a partir de 1993. La farmacocinética del rocuronio se parece a la del vecuronio. Sin embargo, a diferencia del vecuronio, el metabolito putativo del rocuronio, el 17-desacetil rocuronio, no es tan activo como el metabolito del vecuronio y tiene aproximadamente el 5% de la potencia de bloqueo neuromuscular del rocuronio. Su metabolismo es hepático y la excreción biliar son los principales mecanismos del metabolismo del rocuronio.⁴ Aunque también posee eliminación renal dependiendo de la dosis administrada, por tanto, cuanto mayor sea la dosis administrada, mayor será la eliminación renal.

Para una intubación traqueal adecuada es necesario al menos dos DE₉₅ de cualquier BNM. La ED₉₅, es la dosis que disminuye en un 95% la fuerza muscular del paciente anestesiado en respuesta a un estímulo simple. El rocuronio posee duración intermedia y baja potencia. La DE₉₅ es de aproximadamente 0,3 mg/kg, aunque la potencia estimada puede variar con diferentes técnicas anestésicas. La baja potencia se asocia con un rápido inicio del efecto, una dosis de 2-3 x ED₉₅ produce el efecto máximo en 1-2 min.⁵ La duración clínica de la acción (tiempo desde la inyección hasta la recuperación del 25% de la altura de la contracción inicial) varía de 15 a 40 minutos con anestesia intravenosa y es ligeramente más prolongada con agentes inhalados.²

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

Desde que se introdujeron los agentes bloqueadores neuromusculares (BNM) en el campo quirúrgico, se han vuelto indispensables para la cirugía.⁷

Alrededor del 1% de todos los pacientes a los que se les administra anestesia general presentan una relajación inadecuada que se identifica por disminución de la magnitud o duración del bloqueo neuromuscular con la administración de un solo bolo o terapia intermitente a corto plazo. Este tipo de situaciones se han reportado como resistencia a los BNM.^{7,8}

Existen numerosos informes de casos de resistencia a los BNM, y se denomina taquifilaxia o hiposensibilidad.^{7,8} Se define como el aumento de la dosis de BNM necesarios para inhibir la respuesta de contracción muscular, el tiempo hasta la respuesta máxima y la disminución del grado de depresión de las contracciones o la duración del bloqueo neuromuscular después de un bolo.⁷ El empleo de una gran dosis de BNM administrada, secundaria a la resistencia también puede causar una mayor frecuencia de efectos adversos del fármaco.⁸

Causas de la resistencia a BNM.

Las etiologías específicas de la resistencia no están claras. La resistencia se explica por la regulación positiva de los receptores de acetilcolina (AChR) en el músculo esquelético. En estas patologías se desarrollan cambios cuantitativos y cualitativos en la fisiología de la acetilcolina (ACh) y AChR en la unión neuromuscular (NMJ), que conducen a cambios en la farmacocinética y la farmacodinamia de los BNM.⁷ Los cambios farmacodinámicos incluyen alteraciones en la fisiología o sensibilidad del receptor de acetilcolina (AChR), mayor liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, inhibición de la actividad de la colinesterasa sérica e interacción con mediadores plasmáticos o sustancias nucleofílicas.⁸

Los cambios farmacocinéticos en la resistencia a BNM están asociados con cambios en el volumen de distribución (VD), unión a proteínas y aclaramiento de BNM, estos cambios dan como resultado una disminución en la concentración efectiva de BNM en el sitio del receptor. (tabla 1)^{7,9}

Tabla 1. Farmacocinética de la resistencia a RNM

Alteraciones volumen de distribución.	Enfermedad hepática. Lesión térmica. Enfermedad crítica.
Alteraciones de unión a proteínas.	Lesiones térmicas. Fármacos (fenitoína, la carbamazepina y otros anticonvulsivos). Alteraciones ácido-base. Aumento de α_1 -glucoproteína ácida (AAG). Patología con componente inflamatorio.
Alteraciones en aclaramiento.	Estado hiperdinámico.

Fármacos Anticonvulsivos y su resistencia a BNM.

La administración de fármacos antiepilépticos de primera generación como la carbamazepina, fenitoína y el fenobarbital disminuye la intensidad del efecto de los fármacos bloqueantes neuromusculares.^{9,10} Causan cambios farmacodinámicos en la resistencia a los BNM a través del antagonismo de la ACh en las áreas presinápticas y postsinápticas, da como resultado una denervación química crónica y la consiguiente proliferación de AChR.⁷ Varios mecanismos farmacodinámicos de resistencia propuestos para ocurrir durante la terapia anticonvulsiva:⁸

- Desarrollo de AChR extrajuncionales
- Disminución de la liberación de neurotransmisores
- Disminución de la sensibilidad del receptor postjuncional
- Aumento de la actividad anticolinesterasa de la placa terminal del músculo.

Estos cambios también incluyen un aumento del metabolismo hepático (aumento de la excreción hepatobiliar) y el aclaramiento por inducción de isoenzimas en el sistema del citocromo P₄₅₀ (actividad de CYP_{2C} y CYP_{3A}), aumento de la unión de los relajantes musculares a la α 1-glicoproteína ácida y disminución de la sensibilidad del receptor de acetilcolina con la subsecuente regulación al alza del receptor de acetilcolina.^{9,11}

En conjunto, se sugieren que la administración prolongada de los fármacos antiepilépticos probablemente aumente el metabolismo y la eliminación de los BNM aminoesteroides eliminados por el hígado.⁹

La resistencia ocurre durante un tratamiento a largo plazo (> 1 semana) por el contrario, la terapia a corto plazo mejora el bloqueo neuromuscular inducido por BNM, pero no en un grado clínicamente significativo.⁸ Se ha observado este fenómeno en pacientes que reciben fenitoína, carbamazepina sola o combinada con otros anticonvulsivos.

Hasta la fecha, esta resistencia ha sido reportada con el uso vecuronio, pancuronio, doxacurio, metocurina y pipercuronio. Existen pocos casos reportados de resistencia al rocuronio.¹¹

Fenitoína.

La terapia crónica con fenitoína reduce el tiempo de recuperación y el índice de recuperación del rocuronio a través de la liberación de proteínas reactantes de fase aguda como α 1-glicoproteína ácida.⁷ Está asociada con la resistencia a los NMBA a través de la inducción de isoenzimas del citocromo P₄₅₀, reducen la liberación de acetilcolina prejuncional, que en última instancia puede conducir a la proliferación de AChR y resistencia a antagonistas competitivos, lo que podría facilitar la eliminación de agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes.^{8,11}

La fenitoína su administración crónica podría reducir la duración de la acción de los agentes bloqueadores neuromusculares, favoreciendo una disminución fracción libre del BNM con el potencial de ejercer sus efectos en las uniones neuromusculares.¹⁰

Carbamazepina.

Carbamazepina afecta la resistencia de los BNM al inducir cambios farmacocinéticos, incluido un aumento del doble del aclaramiento y una disminución proporcional de la vida media.⁷ Reduce la liberación de acetilcolina prejunctional, que en última instancia puede conducir a la proliferación de AChR y resistencia a antagonistas competitivos.⁸ In vitro, su principal metabolito carbamazepina-10,11-epóxido, es un potente bloqueador neuromuscular.⁹

*Levetiracetam.*¹⁰

Es antiepiléptico relativamente nuevo, tiene características farmacocinéticas diferentes de las de otros antiepilépticos de larga duración, por tanto, su efecto sobre los BNM también podría diferir. En un estudio se observó una recuperación tardía del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio. Esto podría deberse a interacciones entre levetiracetam y rocuronio, porque ambos agentes son sustratos probables de la glicoproteína P (facilita la excreción de rocuronio y también podría transportar levetiracetam). No se puede descartar una posible interacción entre levetiracetam y agentes bloqueadores neuromusculares distintos del rocuronio.

3. Justificación.

Existen reportes en la literatura sobre la resistencia a bloqueadores neuromusculares que presentan los pacientes con tratamiento con drogas antiepilépticas.

Estos datos se han obtenido de los efectos observados durante la práctica anestésica en distintos tipos de cirugía, sin embargo, no existen datos contundentes acerca de la acción que tienen los medicamentos usados en el tratamiento anticonvulsivo en el uso del rocuronio en cirugías neurológicas.

Muchos de los pacientes que son intervenidos para cirugía neurológica electiva o urgente, tiene antecedente de patología previa que amerite el uso de anticonvulsivos de forma crónica. Muchas veces este tratamiento esta con el empleo de un solo fármaco o polifarmacia anticonvulsiva, lo cual tendrá un impacto en la cantidad que se emplee de un fármaco bloqueador neuromuscular como es el rocuronio, para mantener un estado de relajación muscular.

Resulta vital observar la diferencia que existe entre ambos grupos de pacientes (aquellos sin tratamiento antiepiléptico vs con tratamiento antiepiléptico) y así conocer cómo estas drogas influyen en forma importante en las consideraciones para un manejo anestésico óptimo.

4. Pregunta de Investigación.

¿Existen diferencias en el requerimiento de la dosis de bloqueador neuromuscular (rocuronio) en los pacientes que usan drogas antiepilépticas de forma crónica que en aquellos que no lo usan?

5. Hipótesis.

- HO: Los fármacos antiepilépticos no causan aumento en el requerimiento de la administración de Rocuronio durante cirugías neurológicas.
- H₁: Los fármacos antiepilépticos aumentan el requerimiento de la administración de Rocuronio durante cirugías neurológicas.

6. Objetivos.

Objetivo general:

- * Conocer el efecto de los fármacos antiepilépticos en el requerimiento de relajante neuromuscular (rocuronio) durante el proceso anestésico en cirugías neurológicas.

Objetivos específicos-particulares:

- * Identificar la relación positiva o negativa entre cada fármaco antiepilépticos y el relajante neuromuscular (rocuronio).
- * Reconocer que fármaco antiepiléptico tiene mayor impacto en el requerimiento o no del uso de Rocuronio.
- * Conocer que otros factores además del uso de un fármaco antiepiléptico pueden aumentar o no el requerimiento del uso de Rocuronio.

7. Metodología.

7.1 Diseño de la investigación.

- * Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, descriptivo
- * *Ubicación espacio-temporal.* Hospital Juárez de México, en el periodo comprendido del 01 de abril de 2020 al 01 de abril de 2021.

7.2 Definición de la población.

Todos los pacientes que hayan sido sometidos a cirugía de neurológica durante el periodo señalado.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con y sin tratamiento crónico (>1 semana) anticonvulsivo que hayan sido sometidos a cirugía neurológica programada o urgencia.
- Intervención quirúrgica con duración mayor a 2 horas.
- Uso de Rocuronio como relajante neuromuscular.
- Edad mayor de 18 años.
- Estado físico del paciente: ASA I, II, III, IV.

Criterios de exclusión

- Uso agregado otro relajante neuromuscular que no sea Rocuronio.
- Pacientes con Hepatopatía.
- Paciente con hipotiroidismo.
- Infusión de Sulfato de Magnesio.
- Paciente embarazada sometida a cirugía neurológica programada o urgencia.

Criterios de eliminación

- Paciente se niegue a participar en protocolo.
- Paciente que haya requerido RCP.
- Paciente que haya fallecido durante el evento quirúrgico.
- Paciente que haya convulsionado en el transoperatorio.

7.3 Definición de variables.

Variable	Definición	Nivel de Medición	Tipo	Escala de Medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Años	Cuantitativa	Intervalo
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos.	Femenino Masculino	Cualitativo	Nominal
Peso	Masa del cuerpo en kilogramos.	Kilogramos	Cuantitativa	Intervalo
Tiempo de duración de Procedimiento Anestésico	Tiempo trascendido entre el inicio del procedimiento anestésico al término del mismo	Horas	Cuantitativo	Intervalo
Tratamiento antiepiléptico crónico	Tratamiento con fármacos antiepilépticos por más de una semana.	Si No	Cualitativo	Nominal
Antiepiléptico	Medicamentos utilizados de manera crónica para el manejo médico de crisis convulsivas y otros trastornos neurológicos.	Nombre del fármaco	Cualitativo	Nominal
Uso de dosis subsecuentes de RNM (Rocuronio)	Administración de dosis adicionales a la inicial para mantener relajación muscular	Si No	Cualitativo	Nominal
Cantidad de RNM (Rocuronio) administrada durante el transanestésico en relación	Relación entre la administración de Rocuronio, el peso del paciente y el tiempo del procedimiento anestésico	mg/kg	Cuantitativo	Intervalo

7.4 Técnicas, instrumentos y procedimientos de recolección de la información.

Los datos se recolectarán de forma retrospectiva en los expedientes de los pacientes sometidos a cirugía neurológica en un periodo de 12 meses.

Se analizarán los datos obtenidos y poder establecer la existencia de una correlación negativa o positiva entre el tratamiento crónico de anticonvulsivos y el requerimiento de dosis subsecuentes de rocuronio, mediante el uso de una hoja de recolección de datos. (ver anexos).

8. Análisis e interpretación de los resultados.

El análisis de los resultados se realizará mediante escalas de frecuencia y tendencia.

Se utilizará el programa SPSS versión 24 para determinar la relación entre el uso crónico de anticonvulsivos y el empleo de un requerimiento mayor de rocuronio (dosis adicionales).

En el grupo con tratamiento crónico de anticonvulsivos, se correlacionará el requerimiento de RNM (Rocuronio) que se administró en el periodo transanéstésico mediante el chi cuadrada y test exacto de Fisher. Se tomará con valor significativo $p = < 0.05$.

9. Recursos.

- RECURSOS HUMANOS: No aplica.
- RECURSOS MATERIALES: No aplica.
- RECURSOS FINANCIEROS: No aplica.

10. Aspectos Éticos.

- No aplica para el estudio.

11. Aspectos de Bioseguridad.

- No aplica para el estudio.
- Los riesgos inherentes estipulados en el consentimiento informado para procedimiento quirúrgico y anestésico.

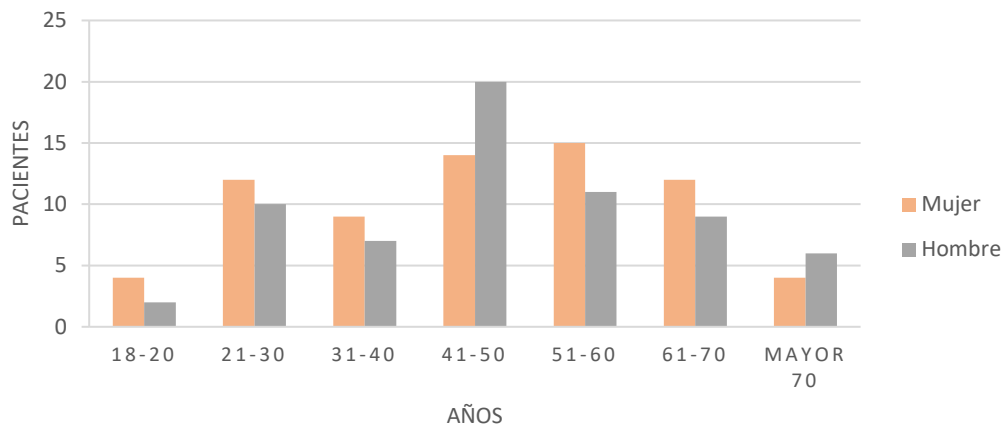
12. Cronograma de actividades.

Actividad	Fechas			
	Marzo 2020	Abril 2020	Abril 2020 a mayo 2021	Junio y Julio 2021
Elaboración de protocolo	X			
Revision	X	X		
Desarrollo del Proyecto			X	
Análisis Estadístico				X
Análisis de datos y Conclusiones				X
Elaboración de escrito final				X

13. Resultados.

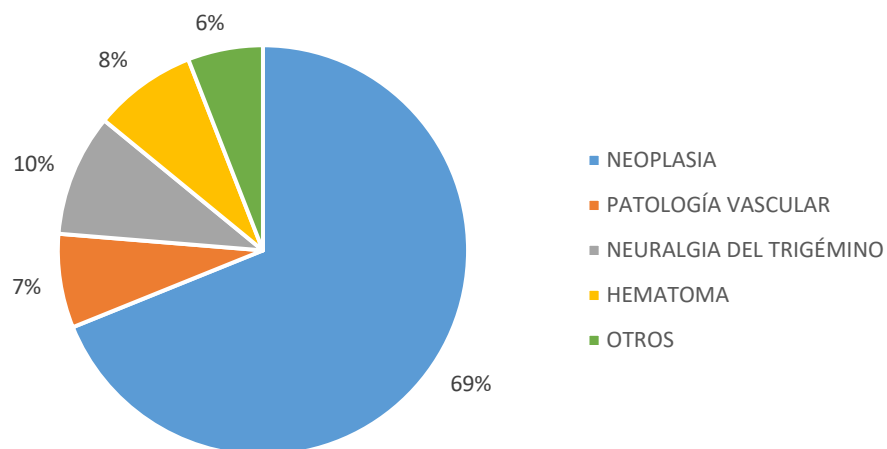
Se analizaron un total de 135 expedientes, que cumplían los criterios de inclusión en el periodo señalado. Fue un total de 70 mujeres (51.9%) y 65 hombres (48.1%), en un rango de edad de 18 a 74 años (promedio 46.8 años). (Tabla 1).

TABLA 1. RELACIÓN EDAD / GÉNERO



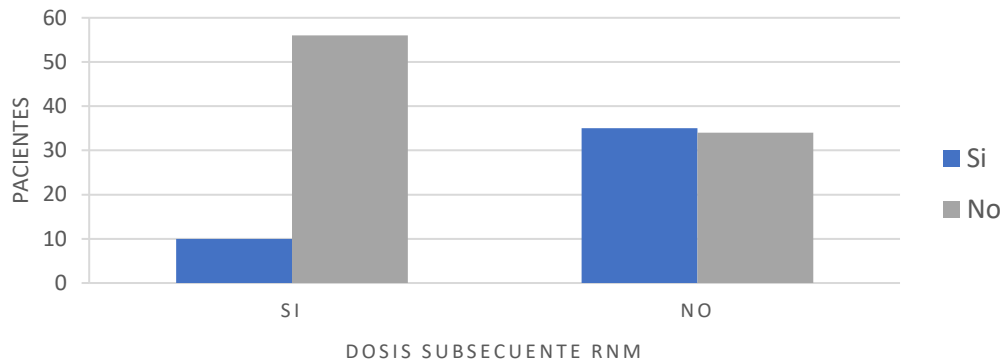
El tipo de cirugía más frecuente fue patología neoplásica, seguida por neuralgia del trigémino, y otros diagnósticos que se presentaron en menor frecuencia. (Tabla 2)

TABLA 2. TIPO DE CIRUGÍA



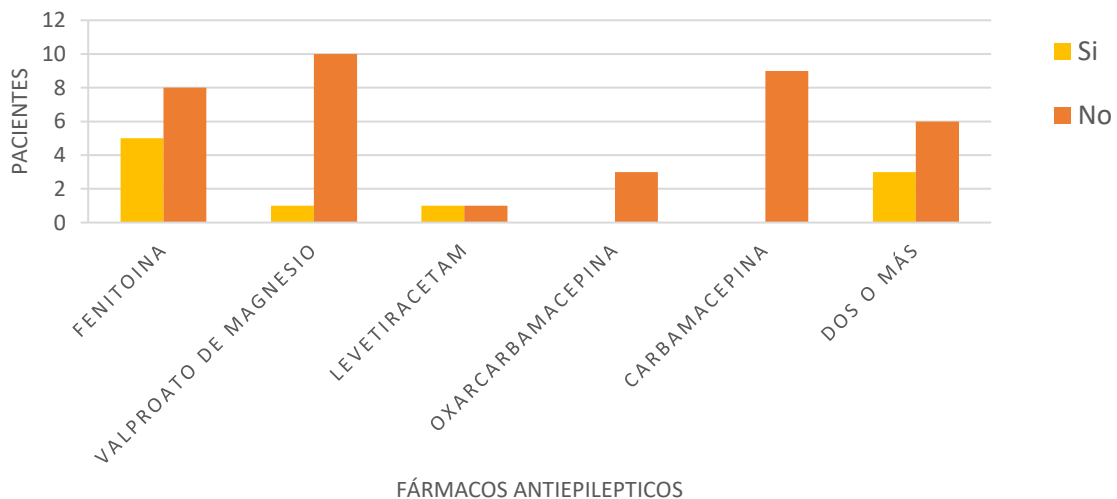
Un total de 45 (33.6%) pacientes tenían como tratamiento previo el uso de fármacos antiepilépticos. En base a nuestro objetivo de estudio los pacientes que con este manejo, observamos que el empleo de dosis subsecuentes de relajantes neuromusculares (RNM) no fue mayor con respecto a los pacientes que no lo tenían. ($p= 0.000$). (Tabla 3.)

TABLA 3. TRATAMIENTO ANTIEPILEPTICO



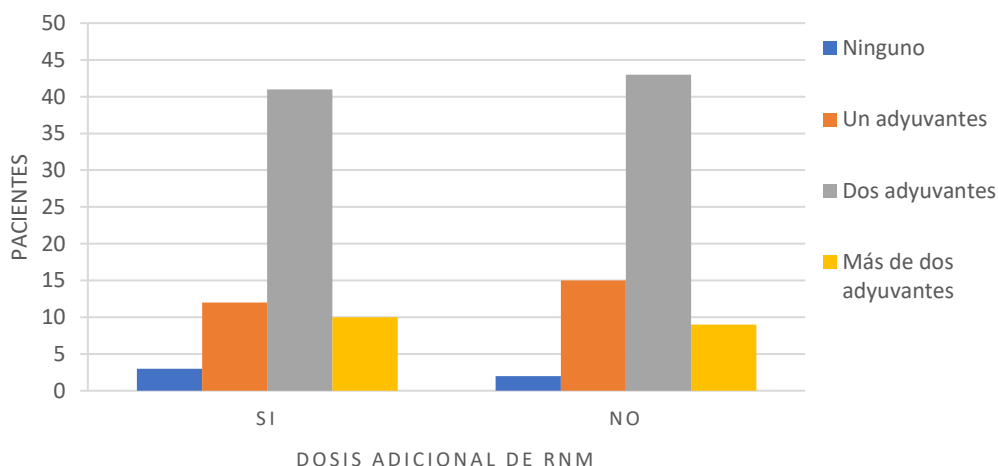
Sin embargo, podemos observar que el tratamiento con fenitoína o con el empleo de 2 o más fármacos anticonvulsivos si aumentan el uso de requerimiento, con respecto a otros fármacos, no obstante, no presentan un valor significativo con respecto a los pacientes que no requirieron mayor dosis de relajante $p = 0.142$. Tabla 4

TABLA 4. DOSIS SUBSECUENTE DE RNM/ANTIEPILEPTICOS



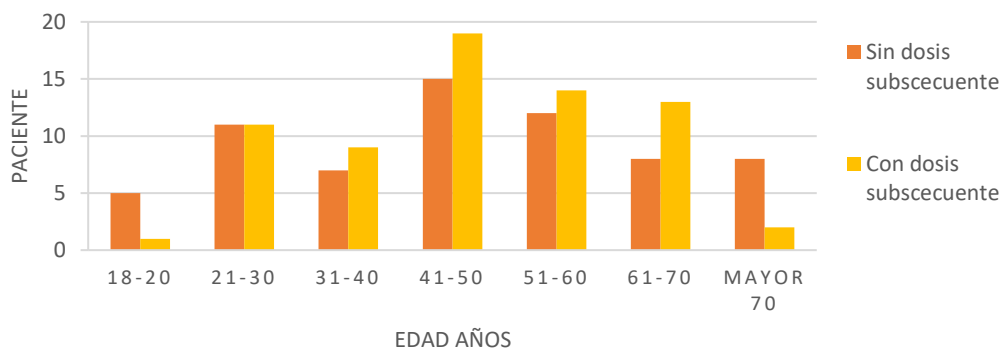
Para reconocer si el aumento del requerimiento de Relajante neuromuscular podría deberse al uso de medicación anestésica adyuvante (fentanilo, dexmedetomidina, etc. en perfusión), se analizó la relación de esta asociación, en la cual se obtuvo un valor de $p=0.275$. (Tabla 5)

TABLA 5. USO DE ADYUVANTES ANESTESICOS Y RNM



Asimismo, se observó que la edad del paciente, no influyo en el empleo de dosis de Rocuronio, pese a si el paciente se encontraba con tratamiento anticonvulsivo $p = 0.219$. (Tabla 6). Tampoco existió diferencia en el uso de dosis adicionales de RNM con respecto a la dosis inicial del mismo (2DEg5 (Dosis Efectiva), o dosis menores) $p=0.435$.

TABLA 6. RELACIÓN EDAD/DOSIS SUBSECUENTE RNM



14. Discusión.

En el presente trabajo, analizamos la relación que existe entre el uso de fármacos antiepilépticos previo a procedimiento anestésico y el empleo de dosis de relajante neuromuscular, en este caso rocuronio. Hasta la fecha, se han notificado pocos casos de resistencia al rocuronio, a diferencia del estudio de otros relajantes como atracurio, mivacurio, vecuronio, entre otros.¹¹

En el campo de la anestesiología un mayor conocimiento de las interacciones medicamentosas con los fármacos relajantes neuromusculares con fármacos antiepilépticos, nos permite predecir el comportamiento del paciente durante su procedimiento anestésico.⁹

Hay pocas investigaciones de laboratorio que aborden directamente la etiología de la resistencia inducida por fármacos antiepilépticos en casos de resistencia a relajantes neuromusculares (RNM)⁹, es decir la disminución de la magnitud o duración del bloqueo neuromuscular o aumento progresivo de los requisitos de dosis. La fenitoína, la carbamazepina y otros anticonvulsivos pueden causar resistencia a los RNM durante el tratamiento a largo plazo (> 1 semana). Se estudiado que la administración crónica de anticonvulsivos da como resultado una denervación química crónica y la consiguiente proliferación de AChR.⁷

La homogeneidad en la dosis bolo (inicial) de rocuronio y el uso de adyuvantes, favorece un mejor estudio del impacto de estos fármacos antiepilépticos, así como la monitorización del RNM y los tiempos necesarios para la recuperación.¹¹

Este estudio desafía la creencia de que los antiepilépticos aumentan la necesidad de agentes bloqueadores neuromusculares durante el procedimiento quirúrgico, lo cual se observó en nuestra investigación, no obstante llama la atención que los pacientes tratados con fenitoína mostraron un mayor requerimiento de RNM (rocuronio) en comparación de

los pacientes que estaban con tratamiento antiepiléptico con un fármaco diferente.¹¹ Los factores, como edad o las interacciones de rocuronio descritas en este trabajo no tuvieron impacto en el empleo de dosis adicionales de RNM.¹⁰

15. Limitaciones del estudio.

Este estudio tiene varias limitaciones. En primer lugar, por ser un estudio retrospectivo, nuestra base de datos se limita a las variables que se recogieron en expediente, y algunos pacientes pudieron ser excluidos por falta de datos. En segundo lugar, nuestro estudio no fue un estudio comparativo, es decir no dividimos nuestra muestra en pacientes con tratamiento anticonvulsivo previo vs aquellos que no lo tenían, lo cual no nos permite poder asegurar que la resistencia a RNM se presenta de forma continua en grupo en particular. Tampoco se midió el tiempo de uso de la terapia farmacológica con antiepiléptico (> 1 semana).

Por lo tanto, una mejora en nuestro estudio sería el realizarlo en forma comparativa. La realización adecuada de monitoreo del RNM, la vigilancia de la concentración plasmática del RNM y el tiempo que se requiere para su reversión completa, tendría mayor impacto en los resultados, puesto que esto último no se realizó en forma constante en todos los pacientes.

16. Conclusión.

En conclusión, el mecanismo por el cual los fármacos anticonvulsivos interactúan con el rocuronio sigue sin estar claro, se justifican más estudios clínicos y experimentales para detectar que alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas se alteran con el uso concomitante de estos medicamentos y si el empleo de estos fármacos afectan directamente el uso de dosis adicionales de Rocuronio posterior a la dosis de bolo inicial.

17. Anexos.

Formato de recolección de datos.

“Comparación del requerimiento de rocuronio en pacientes sometidos a cirugía neurológica en el Hospital Juárez De México, con tratamiento antiepiléptico crónico VS pacientes sin tratamiento previo”

Investigador principal: Dra. Wilma Andrea Berman Morato. Residente de 5to año Neuroanestesiología.

Director de tesis: Dr. Luis Moctezuma Ramírez. Titular curso de subespecialidad en Neuroanestesiología.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha: _____

Nombre del paciente _____ Expediente: _____

Genero _____ Edad. _____ Peso _____ Talla _____

Comorbilidades si no Cuales: _____

Usa antiepilépticos si no

En caso de uso de antiepilépticos, especifique cual (es) y el tiempo de uso.

1 _____

2 _____

3 _____

4 _____

5 _____

Cirugía Realizada: _____

Tiempo quirúrgico: _____

Dosis inicial de Rocuronio _____

Requirió Dosis Subsecuentes: si no

Anote las dosis adicionales totales requeridas y hora

1 _____

2 _____

3 _____

4 _____

5 _____

Tiempo de Anestesia _____

18. Referencias.

1. Hans, P.; Bonhomme, V. Muscle relaxants in neurosurgical anaesthesia: a critical appraisal, *European Journal of Anaesthesiology*: August 2003 - Volume 20 - Issue 8 - p 600-605
2. Khuenl-Brady KS, Sparr H. Clinical pharmacokinetics of rocuronium bromide. *Clin Pharmacokinet*. 1996 Sep;31(3):174-83. doi: 10.2165/00003088-199631030-00002.
3. Gómez, J.A. & Irujo, J.J. & Errando, Carlos & Torrente, F. & Solé, J. & Gilsanz, Fernando. (2009). 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. 616–627. 10.1016/S0034-9356(09)70478-5.
4. Kocabas, S.*; Yedicocuklu, D.*; Askar, F. Z.* The neuromuscular effects of 0.6 mg kg⁻¹ rocuronium in elderly and young adults with or without renal failure*, *European Journal of Anaesthesiology*: November 2008 - Volume 25 - Issue 11 - p 940-946 doi: 10.1017/S0265021508004717
5. Robertson, E. N.¹; Driessen, J. J.¹; Booij, L. H. D. J.¹ Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure, *European Journal of Anaesthesiology*: January 2005 - Volume 22 - Issue 1 - p 4-10 doi: 10.1017/S0265021505000025
6. Mirakhur RK. Dose-response and time-course of action of rocuronium bromide. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 1995 Sep;11:23-5.
7. Jung, Ki Tae & An, Tae. (2018). Updated review of resistance to neuromuscular blocking agents. *Anesthesia and Pain Medicine*. 13. 122-127. 10.17085/apm.2018.13.2.122.
8. Tschida, S.J., Graupe, K.J., Hoey, L.L. and Vance-Bryan, K. (1996), Resistance to Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents. *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, 16: 409-418. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1996.tb02971.x>

9. Soriano SG, Martyn JA. Antiepileptic-induced resistance to neuromuscular blockers: mechanisms and clinical significance. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(2):71-81. doi: 10.2165/00003088-200443020-00001.
10. Jeon, Young-Jae & Kim, Mi-hyun. (2018). Effect of levetiracetam on rocuronium duration in patients undergoing cerebrovascular surgery. *Anesthesia and Pain Medicine.* 13. 409-414. 10.17085/apm.2018.13.4.409.
11. Hernández-Palazón J, Tortosa JA, Martínez-Lage JF, Pérez-Ayala M. Rocuronium-induced neuromuscular blockade is affected by chronic phenytoin therapy. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2001 Apr;13(2):79-82. doi: 10.1097/00008506-200104000-00003. PMID: 11294462.