



11202
48
2ej

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
I.S.S.S.T.E.**

**SUBDIRECCION GENERAL MEDICA
CENTRO MEDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"**

**EFFECTO DE LA EDAD EN LA RESPUESTA
FARMACOLOGICA DEL BROMURO
DE ROCURONIO**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALIDAD EN**

ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A:

DRA. LIZBETH RAMOS JIMENEZ



ISSSTE

27 1476

FEBRERO. 1999

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



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.

DR. MANUEL G. GONZALEZ VIVIAN.
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



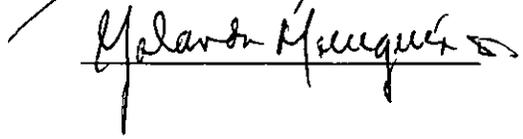
DR. SALVADOR GAVIÑO AMBRIZ.
COORDINADOR DE ENSEÑANZA.



DR. MAURICIO DI SILVIO LOPEZ.
COORDINADOR DE INVESTIGACION.



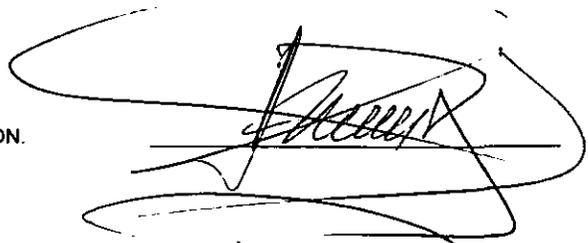
DRA. YOLANDA MUNGUÍA FAJARDO.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO.



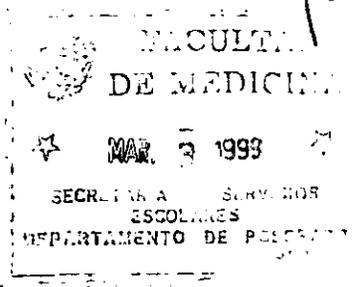
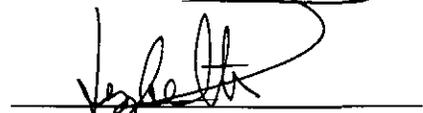
DRA. ROCIO ARELI ROJAS JAIMES.
ASESOR DE TESIS.



DR. ANGELINO DE LEON LOPEZ
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION.
DE LA DIVISION DE CIRUGIA.



DRA. LIZBETH RAMOS JIMENEZ
AUTOR DE TESIS





AGRADECIMIENTOS

A MI PRECIOSA MADRE:

Por tu apoyo, empuje y sacrificio diario, por cuidar a mi hijo y por darme la vida. Gracias infinitas.

A MI PEQUEÑO IVAN:

Por tantos momentos hermosos e inolvidables que no disfrutamos por las horas largas de espera, y los días no compartidos, para ti es este título. pequeño gigante.

A TI QUERIDA HERMANA:

Por tus desvelos y preocupaciones, por tu cariño y apoyo para seguir adelante por que encuentres tú, el camino, aunque largo sea...

PARA CESAR:

Por tu apoyo incondicional y cariño por soportar mi genio en los momentos difíciles por estar a mi lado siempre.

A MI PRIMA LETY:

Por permanecer en mi corazón desde niñas, por los momentos compartidos y de ausencia. GRACIAS...

PARA ANGEL TODO...

A MI PADRE:

Me enseñaste a luchar por lo que quieres, a levantarse de caído sin darse por vencido, por caminar junto conmigo

PARA JORGE MI HERMANO

Palabras para ti no alcanzan, caminaste conmigo desde bebé me apoyaste y guiaste a cada paso, por ser mi padre y amigo a la vez. Una sonrisa preciosa y un regalo de dios para NOSOTROS... TU FAMILIA.

A LA FAMILIA ZURITA:

Por una promesa compartida, y con grandes sacrificios cumplida, por compartir los triunfos y perdonar... GRACIAS...

PARA CLAUDIA:

por dejarme mostrarte el camino y enseñarte para tus propias metas, por ser mi amiga...

A todos aquellos *colaboradores silenciosos*, que pusieron obstáculos para hacer mas difícil llegar a la meta caminar contra corriente para llegar a este momento.

A la Institución, Autoridades, jefatura de Anestesiología, asesor de Tesis, Gracias por sus enseñanzas y formación diaria. Por la especialidad GRACIAS...

DRA. LIZBETH RAMOS J.

CONTENIDO

ABSTRACT	1
RESUMEN	1
MARCO TEORICO	2
HIPOTESIS	7
OBJETIVO	7
MATERIAL Y METODO	8
RESULTADOS	9
DISCUSION	12
CONCLUSION	13
BIBLIOGRAFIA	14

ABSTRACT

EFFECTO DE LA EDAD EN LA RESPUESTA FARMACOLOGICA DEL BROMURO DE ROCURONIO, SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA C.M.N."20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E DRA LIZBETH RAMOS JIMENEZ.

Key words: Pharmacodinamic, elderly, patients

From the months march to september 1998 we studied the differences in patients response with Rocuronium Bromide .**Objetives:** to study the diferences in efect among the elderly (more 65 year) and young adult (20-40 year) **Material And Methods.** Under general Anesthesia (propofol dose 2.5mg/kg for young and 1mg/kg elderly, Fentanyl 300 to 800mcgrs/kg for both Groups) maintainig by Oxigen 100% whith Enflurane average 1.5%.The administered dose of Rocuronium in both groups was 600mcgrs/kg. At loss of conciusnes the cubital nerve was stimulated, and the trachea was intubed when 90% of the depression was obtained in the TOF response. **Results:** the iniciation of the block at 90% and the maximun block show significant diference in prolongation among the elderly p.0.5the efect was similar in both grups and the recuperation time to 90% with p.6.57 E-5 was stadistically significant. **Conclusions:** In elderly patients the clinical duration and recuperation index were significantly more prolonged , possibly due to changes in distribution an elimination of rocuronio due to age.

RESUMEN

EFFECTO DE LA EDAD EN LA RESPUESTA FARMACOLOGICA DEL BROMURO DE ROCURONIO, SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA C.M.N."20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE. DRA. LIZBETH RAMOS JIMENEZ.

Palabras clave: Farmacodinamia, edad, B. Rocuronio, TOF-GUARD.

Durante los meses de marzo a septiembre de 1998 estudiamos las diferencias de la respuesta, en pacientes a los cuales se estudió el comportamiento farmacológico del Bromuro de Rocuronio. **Objetivos:** Conocer Los efectos sobre la edad en la respuesta farmacológica del Bromuro de Rocuronio y si existen diferencias en el comportamiento farmacológico en ancianos (más de 65a) en relación con adultos jóvenes (20-40a). **Material y Métodos:** bajo anestesia general balanceada con propofol a dosis de 2.5mg/kg de peso en jóvenes, y ancianos 1mg/kg peso; fentanyl de 300 a 800 mcgrs/kg de peso para ambos grupos, mantenimiento con oxígeno al 100% y enflurane promedio 1.5%. La dosis administrada de Rocuronio en ambos grupos fue de 600 mcgrs/kg, a la perdida de la conciencia se estimuló el nervio cubital, intubándose la tráquea cuando se obtuvo el 90% de la depresión de la respuesta TOF **Resultados:** El inicio del bloqueo al 90% y bloqueo máximo muestran una diferencia significativa más prolongado en ancianos en relación a jóvenes. P- 0.05 El efecto fue similar en los dos grupos pero la duración de recuperación al 90% con una P- 6.57 E-5. estadísticamente significativa. **Conclusiones:** En los pacientes ancianos la duración clínica y el indice de recuperación estuvieron significativamente mas prolongados posiblemente debido a los cambios en la distribución y eliminación del rocuronio con la edad.

ABSTRACT

EFFECTO DE LA EDAD EN LA RESPUESTA FARMACOLOGICA DEL BROMURO DE ROCURONIO, SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA C.M.N."20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E DRA LIZBETH RAMOS JIMENEZ.

Key words: Pharmacodynamic, elderly, patients

From the months march to september 1998 we studied the differences in patients response with Rocuronium Bromide .**Objetives:** to study the differences in effect among the elderly (more 65 year) and young adult (20-40 year) **Material And Methods.** Under general Anesthesia (propofol dose 2.5mg/kg for young and 1mg/kg elderly, Fentanyl 300 to 800mcgrs/kg for both Groups) maintaining by Oxigen 100% whith Enflurane average 1.5%.The administered dose of Rocuronium in both groups was 600mcgrs/kg. At loss of conciusnes the cubital nerve was stimulated, and the trachea was intubed when 90% of the depression was obtained in the TOF response. **Results:** the iniciation of the block at 90% and the maximun block show significant difference in prolongation among the elderly p.0.5the efect was similar in both grups and the recuperation time to 90% with p.6.57 E-5 was stadistically significant. **Conclusions:** In elderly patients the clinical duration and recuperation index were significantly more prolonged , possibly due to changes in distribution an elimination of rocuronio due to age.

RESUMEN

EFFECTO DE LA EDAD EN LA RESPUESTA FARMACOLOGICA DEL BROMURO DE ROCURONIO, SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA C.M.N."20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE. DRA. LIZBETH RAMOS JIMENEZ.

Palabras clave: Farmacodinamia, edad, B. Rocuronio, TOF-GUARD.

Durante los meses de marzo a septiembre de 1998 estudiamos las diferencias de la respuesta, en pacientes a los cuales se estudió el comportamiento farmacológico del Bromuro de Rocuronio. **Objetivos:** Conocer Los efectos sobre la edad en la respuesta farmacológica del Bromuro de Rocuronio y si existen diferencias en el comportamiento farmacológico en ancianos (más de 65a) en relación con adultos jóvenes (20-40a). **Material y Métodos:** bajo anestesia general balanceada con propofol a dosis de 2.5mg/kg de peso en jóvenes, y ancianos 1mg/kg peso; fentanyl de 300 a 800 mcgrs/kg de peso para ambos grupos, mantenimiento con oxígeno al 100% y enflurane promedio 1.5%. La dosis administrada de Rocuronio en ambos grupos fue de 600 mcgrs/kg, a la pérdida de la conciencia se estimuló el nervio cubital, intubándose la tráquea cuando se obtuvo el 90% de la depresión de la respuesta TOF **Resultados:** El inicio del bloqueo al 90% y bloqueo máximo muestran una diferencia significativa más prolongado en ancianos en relación a jóvenes. P- 0.05 El efecto fue similar en los dos grupos pero la duración de recuperación al 90% con una P- 6.57 E-5. estadísticamente significativa. **Conclusiones:** En los pacientes ancianos la duración clínica y el índice de recuperación estuvieron significativamente mas prolongados posiblemente debido a los cambios en la distribución y eliminación del rocuronio con la edad.

MARCO TEORICO

Desde el siglo XVI, los nativos de la cuenca del Amazonas utilizaron el curare como veneno en la punta de las flechas, el cual producía la muerte por parálisis muscular. En 1857 Claude Bernard descubrió que el curare provoca parálisis muscular en la rana sin que exista efecto directo en el nervio motor ni en el músculo. En 1866, Vulpiam postuló que el curare produce parálisis por su acción en la placa neuromuscular. Dale en 1934, descubrió que la acetilcolina es el intermediario químico en la sinapsis de la placa motora. (1), (2).

Desde entonces se ha venido buscando un relajante muscular ideal, el cual se pudiera utilizar en pacientes ASA I-IV; Sintetizándose muchos medicamentos, y otros que aún están en etapa experimental.

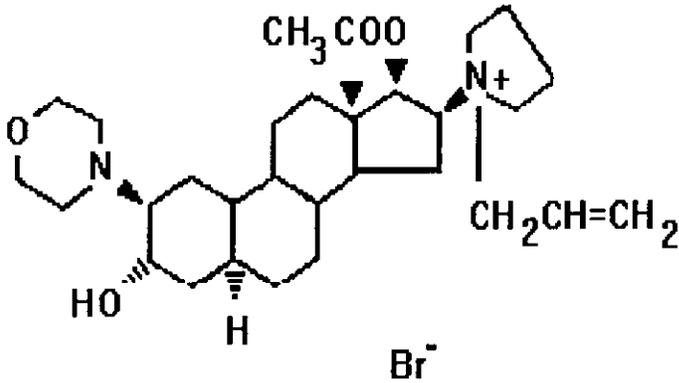
La meta de los últimos años ha sido producir compuestos Relajantes Neuro Musculares (RNM), con rápido inicio de acción y corta duración. En la búsqueda de estos compuestos se han hecho varias modificaciones químicas a la molécula de vecuronio, llegando al Bromuro de Rocuronio, obteniéndose así una droga con una disminución real en el tiempo de inicio de acción similar en duración al Vecuronio.

En ese sentido, Muir en 1989 sintetizó el bromuro de rocuronio ORG9426, trabajando en la serie de BNM de origen esteroideo, de acuerdo a los enunciados teóricos de Bowman sobre la relación existente entre la rapidez del inicio de acción y la potencia de diferentes compuestos esteroideos.(1)

El bromuro de rocuronio es un bloqueador no despolarizante de estructura esteroideal, de acuerdo a los enunciados teóricos de Bowman (1989), relacionado con el vecuronio y el pancuronio, que ha demostrado ser fácilmente reversible, con una duración de acción similar al vecuronio, pero un tiempo de inicio de acción significativamente más corto que el resto de los relajantes musculares de duración intermedia. Es uno de los más nuevos relajantes musculares no despolarizantes incorporados al arsenal anestesiológico y se inicia su comercialización en Estados Unidos en 1995, bajo el nombre comercial de Zemurón.(3)

El bromuro de rocuronio es un agente bloqueador neuromuscular no despolarizante, de duración intermedia, químicamente es un 1-[17B-(acetyloxy)-3a-hydroxy2B-(4-morpholinyl)-5a-androstan-16B-yl]-1-(2propenyl) bromuro de pirrolidina. Su fórmula

estructural es:(1)



La fórmula química es C₃₂H₅₃BrN₂O₄ con un peso molecular de 609.70. Su coeficiente de partición en n-octanol/agua es de 0.5 a 20°C. Puede ser almacenado hasta dos años a temperaturas de entre 2 y 8°C. Se presenta en solución isotónica, estéril y libre de pirógenos para inyección intravenosa únicamente y puede ser mezclado con suero fisiológico, ringer o suero glucosado. Cada ml contiene 10 mg de bromuro de rocuronio y 2 mgs. de acetato de sodio (1).

El efecto vagolítico derivado del bloqueo muscarínico, tan evidente en el pancuronio, fue eliminado completamente en el vecuronio por la eliminación del grupo metilo cuaternario de la posición 2, lo que elimina la carga positiva y disminuye su parecido con la acetilcolina. Tampoco este grupo está presente en el rocuronio, aunque con dosis altas puede aparecer efecto vagolítico. (3)

Una característica que diferencia al rocuronio de sus antecesores es la ausencia del radical similar a la acetilcolina que se encuentra en el anillo A del núcleo esteroide del pancuronio y del vecuronio. El reemplazo de este grupo acetato del anillo A, por un grupo hidroxilo, ha hecho posible que el rocuronio pueda ser presentado en forma de solución acuosa estable, a diferencia del vecuronio. (3)

La isotonicidad de la solución se obtiene con cloruro de sodio y un pH de 4, al añadir ácido acético o hidróxido de sodio. Este pH relativamente bajo es probablemente responsable de la aparición de dolor durante la inyección, que aparece en el 50 a 80% de los casos en que se administra rocuronio en pacientes concientes, incluso cuando se usa como priming o precurarización en dosis subparalizantes. En el 12 % el dolor se describe como severo, dura 10 a 20 segundos y es mucho menos frecuente en una segunda inyección. Sin embargo no se observa flebitis y no se observa al administrar suero fisiológico ajustado a pH 4, por lo que el dolor podría deberse a liberación local de mediadores. La administración previa de lidocaína, fentanyl o midazolam disminuye la incidencia e intensidad del dolor (1).

Estudios farmacológicos básicos y clínicos realizados por Bowman y Kopman comparando las potencias relativas de varios relajantes musculares, demostraron que el tiempo de inicio de acción de los relajantes menos potentes era menor que el de las drogas más potentes. Este hecho llevó a la modificación de la estructura química de los relajantes del grupo esteroidal, llegándose a la síntesis del rocuronio, un relajante de muy baja potencia, corto tiempo de inicio de acción y mayor liposolubilidad. (9)

El rocuronio es el primero en ingresar al mercado de una serie de compuestos de similar estructura química, que tienen un tiempo de inicio corto o incluso más corto y que están siendo ensayados y que siguen el mismo principio descrito por Bowman (9) para los análogos del pancuronio y del vecuronio. El análisis combinado de los datos obtenidos en estudios separados, de varios compuestos cuya única diferencia es el radical en la posición 17 del núcleo androstano, sugiere que las diferencias en curso de acción entre estos compuestos están relacionadas con la bio-disponibilidad y a su vez, está determinada por las características fisico-químicas de la droga, como el grado de liposolubilidad y de unión a proteínas. Existe una significativa relación inversa entre liposolubilidad y algunas variables farmacodinámicas, como tiempo de inicio y duración del bloqueo. Cambios en la estructura molecular de los relajantes aminoesteroides que favorecen la liposolubilidad coinciden con una disminución de la potencia y un acortamiento del curso de acción. La unión a proteínas parece tener menor importancia, pues hay sólo pequeñas diferencias en unión a proteínas entre los

diferentes derivados, sin embargo el sorprendentemente rápido inicio de acción del rocuronio puede en parte ser el resultado de su relativamente alta fracción libre en el plasma.

La farmacocinética de los BNM se adapta a modelos de dos o tres compartimentos con una fase de distribución rápida desde el compartimento central hacia los periféricos, seguida (cuando se ha alcanzado un equilibrio dinámico entre los compartimentos), de una fase de disposición mucho más lenta de biotransformación y eliminación, que corresponde al aclaramiento del BNM por todas las vías (aclaramiento total Cl_{tot}). Utilizando los modelos adecuados y los sistemas de ajuste, se pueden calcular los tiempos de vida media de los procesos y los volúmenes de distribución central y total que corresponden al volumen inicial en el que se distribuye el BNM tras su administración intravenosa y el volumen del compartimento central más el de los compartimentos periféricos, cuyo valor aceptado más universalmente es el del Volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V_{dss}). El volumen de distribución, (V_d) tiene una mayor microconstante de paso al compartimiento del efecto (k_{eo}) que otros BNM ND, lo que se traduce en una vida media de paso al compartimiento del efecto más rápido que podría explicar desde el punto de vista cinético la mayor rapidez de comienzo de acción que posee el Rocuronio (8).

Los BNM son fármacos muy polares ya que contienen al menos un amonio cuaternario en su molécula, lo cual confiere a estos fármacos una gran hidrofilia y una escasa difusibilidad con unos volúmenes de distribución centrales (V_{dc}) que escasamente sobrepasa el volumen del agua plasmática, $0.08-0.10 \text{ l.kg}^{-1}$ (7)

PARAMETROS FARMACOCINETICOS ENCONTRADOS EN OTROS ESTUDIOS DE ANCIANOS Y JOVENES BAJO ANESTESIA CON OPIACEOS/OXIDO NITROSO/OXIGENO (MEDIA + - 1 D.S.)

PARAMETROS PK	ADULTOS (JOVENES) 27-58 años	ADULTOS (VIEJOS) 65 años o +
Depuración plasmática (L/kg./hr)	0.25+- 0.08	0.21 +- 0.06
Volumen de distribución (L/kg.)	0.25+- 0.04	0.22+- 0.03
Tiempo de eliminación (hrs)	1.4+- 0.4	1.5+- 0.4

Farmacodinamia.- El cálculo de la dosis eficaz que produce el efecto 50% del máximo (DE_{50}) y la que produce el efecto 90% del máximo (DE_{90}) (0.3 mcg/kg), proporcionado por diferentes autores (10), (14), demuestra una potencia 4 a 6 veces menor que la del vecuronio. A la dosis de 0.6 mcg/kg (2 x DE_{90}) induce un tiempo de latencia de 33 segundos proporcionando condiciones de intubación a los 60 segundos en la mayoría de los pacientes (5).

La duración clínica del efecto relajante y el índice de recuperación 25-75, son similares a las que presentan los BNM ND de acción intermedia(24), obteniendo la reversión del bloqueo fácilmente con anticolinesterásicos.

Distribución.- En los procesos de distribución, influye también notablemente la proporción de BNM unido a las proteínas plasmáticas. Como los BNM tienen los Volumen de Distribución Central (V_{dc}) y Volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (V_{dss}) relativamente pequeños, cualquier enfermedad que modifique la fisiología hepática, renal o cardiaca, puede variarlos significativamente y alterar el efecto tanto cuantitativamente como en su desarrollo temporal, así por ejemplo una disminución del gasto cardiaco ententece y retarda la fase de disposición rápida, prolongando el $t_{1/2}$, así mismo en esta situación también se halla disminuido el aclaramiento renal y el efecto de los BNM persiste mayor tiempo del habitual; así pues el efecto es tardío y prolongado. (6), (11).

A continuación se muestran algunos datos del bromuro de rocuronio en algunos estudios (3), (8) (25).

DB95SS	V dc	V dss	Clp	T1/2	MRT	%UP
0.292	0.04	0.21	4.8	97	67	

DB95=Dosis bolo que produce una relajación del 95% (mg/kg)

Vdc = Volumen de distribución central (l.kg)

Vdss = Volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario (l.kg)

Clp = Aclaramiento plasmático total (ml. kg. min)

$t_{1/2}$ = tiempo de semivida de la fase de disposición lenta (min)

MRT = Tiempo medio de residencia (min)

UP% = porcentaje unido a las proteínas plasmáticas

La biotransformación o metabolización y eliminación de los BNM constituyen los procesos de su aclaramiento plasmático y es la principal vía del aclaramiento (90-95%) de los BNM y son metabolizados en el hígado por desacetilación en las posiciones 3 y 17 dando derivados hidroxilados, los 3-OH conservan una actividad significativa, mientras que los 17-OH y los 3,17-OH prácticamente carecen de actividad bloqueadora neuromuscular, estos procesos metabólicos pueden afectar hasta un 35% de la dosis administrada. (1)

La Eliminación de los BNM degradados es hepatobiliar y renal; solo en cantidades que oscilan entre 15 y 20% de la dosis total administrada se encuentra en orina de 24 hrs (4), (15). Tanto en plasma como en orina o bilis hay ausencia de metabolitos medibles. El cese del efecto es dependiente principalmente de los procesos de distribución, uno de los cuales es la captación hepática y posteriormente eliminación biliar, los BNM esteroideos son los que en conjunto presentan una mayor eliminación biliar, la eliminación renal tiene más importancia en el pancuronio (65%), tubocurarina (50-60%), pipecuronio y rocuronio (30-45%).

HIPOTESIS

¿Existe diferencia estadísticamente significativa en la respuesta farmacológica del Bromuro de Rocuronio relajante neuromuscular a estudiar en ancianos en relación con adultos jóvenes?

OBJETIVOS

- Demostrar Diferencias en tiempo el inicio de acción de dos grupos diferentes.
- Diferenciar el tiempo de recuperación en los dos grupos de edad en estudio, mediante la realización de gráficas obtenidas por Tof-Guard.
- Observar la respuesta farmacológica de acuerdo a la edad.

La biotransformación o metabolización y eliminación de los BNM constituyen los procesos de su aclaramiento plasmático y es la principal vía del aclaramiento (90-95%) de los BNM y son metabolizados en el hígado por desacetilación en las posiciones 3 y 17 dando derivados hidroxilados, los 3-OH conservan una actividad significativa, mientras que los 17-OH y los 3,17-OH prácticamente carecen de actividad bloqueadora neuromuscular, estos procesos metabólicos pueden afectar hasta un 35% de la dosis administrada. (1)

La Eliminación de los BNM degradados es hepatobiliar y renal; solo en cantidades que oscilan entre 15 y 20% de la dosis total administrada se encuentra en orina de 24 hrs (4), (15). Tanto en plasma como en orina o bilis hay ausencia de metabolitos medibles. El cese del efecto es dependiente principalmente de los procesos de distribución, uno de los cuales es la captación hepática y posteriormente eliminación biliar, los BNM esteroideos son los que en conjunto presentan una mayor eliminación biliar, la eliminación renal tiene más importancia en el pancuronio (65%), tubocurarina (50-60%), pipercuronio y rocuronio (30-45%).

HIPOTESIS

¿Existe diferencia estadísticamente significativa en la respuesta farmacológica del Bromuro de Rocuronio relajante neuromuscular a estudiar en ancianos en relación con adultos jóvenes?

OBJETIVOS

- Demostrar Diferencias en tiempo el inicio de acción de dos grupos diferentes.
- Diferenciar el tiempo de recuperación en los dos grupos de edad en estudio, mediante la realización de gráficas obtenidas por Tof-Guard.
- Observar la respuesta farmacológica de acuerdo a la edad.

La biotransformación o metabolización y eliminación de los BNM constituyen los procesos de su aclaramiento plasmático y es la principal vía del aclaramiento (90-95%) de los BNM y son metabolizados en el hígado por desacetilación en las posiciones 3 y 17 dando derivados hidroxilados, los 3-OH conservan una actividad significativa, mientras que los 17-OH y los 3,17-OH prácticamente carecen de actividad bloqueadora neuromuscular, estos procesos metabólicos pueden afectar hasta un 35% de la dosis administrada. (1)

La Eliminación de los BNM degradados es hepatobiliar y renal; solo en cantidades que oscilan entre 15 y 20% de la dosis total administrada se encuentra en orina de 24 hrs (4), (15). Tanto en plasma como en orina o bilis hay ausencia de metabolitos medibles. El cese del efecto es dependiente principalmente de los procesos de distribución, uno de los cuales es la captación hepática y posteriormente eliminación biliar, los BNM esteroideos son los que en conjunto presentan una mayor eliminación biliar, la eliminación renal tiene más importancia en el pancuronio (65%), tubocurarina (50-60%), pipecuronio y rocuronio (30-45%).

HIPOTESIS

¿Existe diferencia estadísticamente significativa en la respuesta farmacológica del Bromuro de Rocuronio relajante neuromuscular a estudiar en ancianos en relación con adultos jóvenes?

OBJETIVOS

- Demostrar Diferencias en tiempo el inicio de acción de dos grupos diferentes.
- Diferenciar el tiempo de recuperación en los dos grupos de edad en estudio, mediante la realización de gráficas obtenidas por Tof-Guard.
- Observar la respuesta farmacológica de acuerdo a la edad.

MATERIAL Y METODO

Después de obtener la aprobación de cada paciente y del comité de bioética, se seleccionaron 30 pacientes ASA II-III, con edades entre 20 y 40 años y 30 pacientes mayores de 65 años ASA II-III. La inducción se realizó con propofol a dosis de 2.5 mg/kg en el paciente adulto joven, y para el anciano la dosis fue de 1 mg/kg; fentanyl de 300-800 mcg/kg dosis total como inducción para ambos grupos; el mantenimiento se realizó con oxígeno al 100%, enflurane promedio 1.5%. La dosis que se administró de Bromuro de Rocuronio fue de 600 mcg/kg en ambos grupos. A la pérdida de la conciencia se estimuló el nervio cubital, se estableció la respuesta de control antes de administrar el Bromuro de Rocuronio en forma de bolo IV; la traquea se intubó cuando se obtuvo el 90% de la depresión de la respuesta TOF (Tren de cuatro). Se utilizó un neuroestimulador Tof-Guard de cuatro electrodos y registro de memoria. Se dieron estímulos simples de 2 milisegundos de duración (con una frecuencia de un Hz).

CRITERIOS DE INCLUSION:

- Pacientes programados para cirugía electiva.
- Edad de 20 a 90 años.
- Hemodinámicamente estables.
- Ambos sexos.
- ASA II-III.

CRITERIOS DE EXCLUSION:

- Pacientes con enfermedad hepática, renal o neuromuscular.
- Pacientes con medicación previa que interactúe con RNM.
- ASA IV-V.
- Cirugía de urgencia.
- Inestabilidad hemodinámica.
- Menores de 20 años.

CRITERIOS DE ELIMINACION

- Pacientes que requirieron dosis de refuerzo durante el transoperatorio.

Se registraron los datos de edad, sexo, peso; los tiempos de bloqueo al 90%, el bloqueo máximo, así como los tiempos de recuperación de 10, 25, 50, 75 y 90%, así como el tiempo total del estudio en ambos grupos. Todos ellos se procesaron en hoja de cálculo de Excel 5.0, se utilizó la prueba "t" de Student, y con una p menor de 0.05 las diferencias se consideraron estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Las distintas variables medidas en el estudio (edad, peso, temperatura, tiempo de bloqueo al 90%, tiempo de bloqueo máximo, así como la recuperación del 10, 25, 50, 75 Y 90%) se muestran en las tablas siguientes. Se expresa la media + - una desviación standard, así como la "p" obtenida.

DATOS DEMOGRAFICOS

	VIEJOS	JOVENES	p
EDAD	71.7 +- 6.25	30.4 +- 6.7	4.8 E-21
PESO (Kg)	69.2 +- 11.3	67 +- 2.19	0.45
TEMPERATURA (°C)	34.5 +- 1.81	34.4 +-1.88	0.37

Se registraron los datos de edad, sexo, peso; los tiempos de bloqueo al 90%, el bloqueo máximo, así como los tiempos de recuperación de 10, 25, 50, 75 y 90%, así como el tiempo total del estudio en ambos grupos. Todos ellos se procesaron en hoja de cálculo de Excel 5.0, se utilizó la prueba "t" de Student, y con una p menor de 0.05 las diferencias se consideraron estadísticamente significativas.

RESULTADOS

Las distintas variables medidas en el estudio (edad, peso, temperatura, tiempo de bloqueo al 90%, tiempo de bloqueo máximo, así como la recuperación del 10, 25, 50, 75 Y 90%) se muestran en las tablas siguientes. Se expresa la media \pm una desviación standard, así como la "p" obtenida.

DATOS DEMOGRAFICOS

	VIEJOS	JOVENES	p
EDAD	71.7 \pm 6.25	30.4 \pm 6.7	4.8 E-21
PESO (Kg)	69.2 \pm 11.3	67 \pm 2.19	0.45
TEMPERATURA (°C)	34.5 \pm 1.81	34.4 \pm 1.88	0.37

RESPUESTA NEUROMUSCULAR DEL BROMURO DE ROCURONIO

	VIEJOS	JOVENES	p
TIEMPO DE BLOQUEO AL 90% (MINUTOS)	2.44 +- .84	1.45 +- .39	1.46 E-8
TIEMPO DE BLOQUEO MAXIMO (MINUTOS)	3.29 +- 1.42	1.94 +- .69	0.05
RECUPERACION (MINUTOS)			
10%	51.3 +- 10.04	32.3 +- 8.78	1.43 E-7
25%	63.9 +- 13.9	41 +- 8.74	1.14 E-7
50%	75.1 +- 15.44	55.3 +- 8.12	7.33 E-7
75%	88.03 +- 16	70.8 +- 8.17	2.63 E-5
90%	103.1 +- 19	83.96 +- 8.46	6.57 E-5
TIEMPO TOTAL DEL ESTUDIO	119.36 +-20.4	99.23 +- 15.8	

p: Expresada en notación científica

Como se puede observar en las tablas anteriores, en lo referente a la edad, obviamente se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos el promedio de edad fue de 70.7 y de 30.4 años.

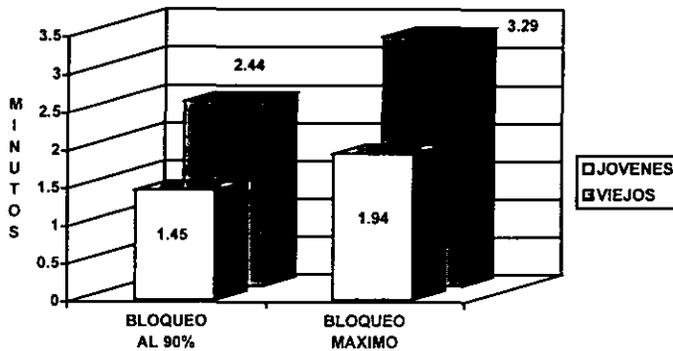
Aunque se aprecia que las medias en el peso fue mayor en los ancianos con relación al grupo control, no se encuentra diferencia relevante en ello.

La temperatura es un factor que hay que tener en consideración ya que se obtuvo el registro a nivel periférico y no central, tomando en cuenta la temperatura ambiente de nuestros quirófanos y las medias fueron de 34.4 ° C en ancianos y de 34.5°C en el control.

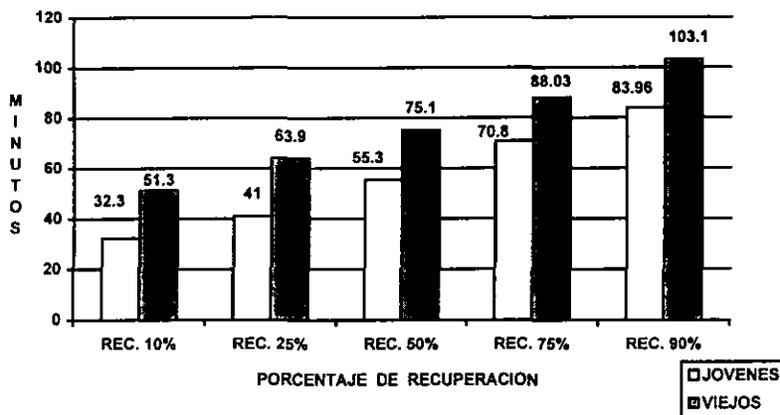
El tiempo de bloqueo al 90% muestran una diferencia significativa importante con una p de 1.46×10^{-8} y el bloqueo máximo muestra una diferencia mínima mayor en los viejos, en relación con el grupo control con una p 0.05.

En lo que respecta al tiempo de recuperación al 10%, 51.3 Vs 32.3 con p de 1.43×10^{-7} . 25%, 63.9 Vs 41 con p de 1.14×10^{-7} . Al 50 %, 75.1 Vs 55.3 con p de 7.33×10^{-7} . Al 75% 88.03 Vs 70.8 con p de 2.63×10^{-5} . y 90%, 103.1 Vs 83.9 con p de 6.57×10^{-5} . , se aprecia en la tabla, la diferencia entre las medias de ambos grupos. Es mas largo el tiempo de recuperación en ancianos encontrando como resultado ser altamente significativo. En las siguientes dos gráficas, se puede apreciar con claridad las diferencias entre las medias de ambos grupos tanto en los tiempos de bloqueo al 90% y máximo como los porcentajes de recuperación.

TIEMPO DE BLOQUEO EN AMBAS POBLACIONES



PORCENTAJES DE RECUPERACION EN AMBAS POBLACIONES

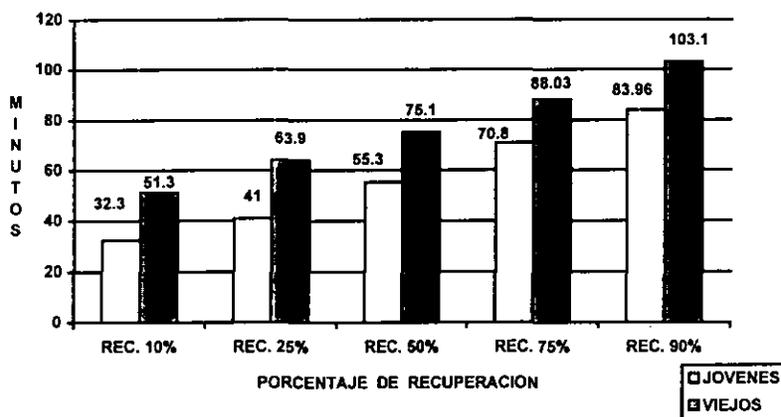


DISCUSION

Los estudios realizados en pacientes sometidos a anestesia general utilizando como relajante el Bromuro de Rocuronio, han demostrado que éste ofrece buena estabilidad hemodinámica en pacientes ASA III-IV. Los cambios presentados en frecuencia cardiaca y presión arterial media son significativos (21). Este relajante no despolarizante, tiene un inicio de acción similar al suxametonio y la duración es semejante a los compuestos de acción intermedia como el Vecuronio y el Atracurio lo que lo hace un relajante útil en situaciones donde se requiere intubación endotraqueal rápida (23), (24). Las condiciones de intubación son alrededor de 60 segundos después de una dosis administrada de 0.6 mg/Kg (12) (28) (14), las propiedades de éste fármaco lo hacen útil en situaciones en las cuales existe una contraindicación para el uso de succinilcolina y en caso de una intubación de secuencia rápida (27).

En pacientes geriátricos, se ha observado que el tiempo de latencia es igual no existiendo diferencia significativa a diferencia de la duración y recuperación, que se han relacionado con los cambios farmacocinéticos en la distribución, eliminación hepato-biliar y el flujo esplácnico disminuido con la edad (22) (4) (7) (17) (18) (22).

PORCENTAJES DE RECUPERACION EN AMBAS POBLACIONES



DISCUSION

Los estudios realizados en pacientes sometidos a anestesia general utilizando como relajante el Bromuro de Rocuronio, han demostrado que éste ofrece buena estabilidad hemodinámica en pacientes ASA III-IV. Los cambios presentados en frecuencia cardiaca y presión arterial media son significativos (21). Este relajante no despolarizante, tiene un inicio de acción similar al suxametonio y la duración es semejante a los compuestos de acción intermedia como el Vecuronio y el Atracurio lo que lo hace un relajante útil en situaciones donde se requiere intubación endotraqueal rápida (23), (24). Las condiciones de intubación son alrededor de 60 segundos después de una dosis administrada de 0.6 mgs/Kg (12) (28) (14), las propiedades de éste fármaco lo hacen útil en situaciones en las cuales existe una contraindicación para el uso de succinilcolina y en caso de una intubación de secuencia rápida (27).

En pacientes geriátricos, se ha observado que el tiempo de latencia es igual no existiendo diferencia significativa a diferencia de la duración y recuperación, que se han relacionado con los cambios farmacocinéticos en la distribución, eliminación hepatobiliar y el flujo esplácnico disminuido con la edad (22) (4) (7) (17) (18) (22) .

CONCLUSION

El inicio de acción de un relajante muscular es el tiempo transcurrido entre el final de su administración IV y la obtención de la máxima depresión de la respuesta al estímulo único, esto puede estar influenciado por la potencia, la dosis, el gasto cardiaco y el flujo sanguíneo muscular, los dos últimos pueden variar con la edad. En los pacientes ancianos, la duración clínica y el índice de recuperación están significativamente más prolongados comparados con los adultos jóvenes, posiblemente se deba a los cambios en la distribución y eliminación del rocuronio con la edad, ya que el bromuro de rocuronio es eliminado principalmente a través del hígado y el flujo esplácnico está reducido con la edad, hechos que están relacionados con los cambios farmacocinéticos en la distribución y eliminación hepatobiliar. El volumen de distribución del los BNM está disminuído en los ancianos, lo cual se traduce en la necesidad de disminuir la DB 95, disminuyendo también la unión a proteínas plasmáticas, por lo cual se produce una sensibilización a los BNM.

En el presente estudio, se demostró que aunque el efecto del bloqueo máximo en ambos grupos no registró diferencias, sin embargo, se muestra marcada diferencia en la variable tiempo en los distintos porcentajes (10, 25, 50, 75 y 90%) de recuperación del bloqueo.

Vale la pena señalar que en cada grupo, la mitad (15 pacientes por grupo) fue sometida a bajas temperaturas (32-33°C) y se observó, comparándolos entre su mismo grupo de edad un alargamiento en los tanto en los tiempos de bloqueo (90% y máximo) así como en el tiempo de los 5 porcentajes de recuperación (10, 25, 50, 75 y 90%) estudiados.

Por lo que podemos concluir que dada su estabilidad hemodinámica, ausencia en la liberación de histamina y su duración de acción intermedia, ahunado a su facilidad y rapidez de intubación que se consigue a los 60 segundos lo hacen una alternativa más para su uso clínico, (19).

En casos especiales el Bromuro de Rocuronio cruza la barrera feto placentaria en cantidades significativas y no rproduce efectos fetales de importancia (13), (20).

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Alvarez-Gomez JA, F. González M. Relajantes Musculares en Anestesia y Terapia intensiva. Libro del Año, Enero 1996. Cap. III, 3.6 pp 173-181. Editorial ELA.
- 2.- Alvarez-Gomez JA, Rocuronio (ORG 9426). Rev Esp Anesthesiol Reanim 1997;44(1): 310-14.
- 3.- Alvarez-Gómez JA, Brugger AJ. Modelo farmacocinético /farmacodinámico. Aplicación clínica al estudio comparativo del rocuronio y del vecuronio. En Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. Alvarez Gómez JA y González Miranda F Eds. Ed Ela. Madrid 1996:253-264.
- 4.- Alvarez-Gomez JA, Estellés M^ªE, Fabregat J, Perez F, Brugger AJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients. Eur J Anaesth 1994;11(9): 53-56.
- 5.- Alvarez-Gomez JA, Fabregat J, Estellés M^ªE, Brugger AJ, Aguilar R, Perez F. Rapidez de intubación de un nuevo bloqueador neuromuscular: Bromuro de Rocuronio (ORG 9426). Rev Esp Anesthesiol Reanim 1994;41(1): 3-6.
- 6.- Alvarez-Gomez JA, Morales M^ªE, Acosta F, Fabregat J, Martínez M^ªM, Sansano T et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) model of rocuronium in patients undergoing liver transplantation. Abstracts n^º 33. 6th International Neuromuscular Meeting. Paris August 1997.
- 7.- Bevan DR, Fiset P, Balendran P, Law-Min JC, ratcliffe A, Donati F. Pharmacodynamic behaviour of rocuronium in the elderly. Can J Anaesth 1993;40(2):127-132.
- 8.- Booij LHDJ. Pharmacokinetics of muscle relaxants. Baillière's Clinical Anaesthesiology 1994;8(2): 349-367.
- 9.- Bowman WC, Rodger IW, Houston J, Marshall RJ, McInderword I. Structure: Action relationships amongo SOME desacetoxo analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. Anesthesiology 1988;69: 57-62.
- 10.- Cooper R, Maddineni VR, Mirakhur RK, Free VPH. Influence of dose and anesthetic technique on the onset and duration of action of rocuronium (ORG9426). Anesthesiology 1992;77(3A): A 905.
- 11.- Cooper R, Mirakhur RK. Efecto Neuromuscular del Bromuro de Rocuronio. Anesthesiology 1992;77(3A): A 905.

- 12.- Cornet JP, Abiad M, Coriat P, Saada M, Gosnach ML, Viars P. Evaluation of the effects of rocuronium bromide on haemodynamics and left ventricular function in patients undergoing abdominal aort surgery. *Eur J Anaesth* 1994;11(9): 78-81.
- 13.- Fabregat J, Alvarez JA, Estellés M^ªE, Martínez M^ªM, Morales M^ªE y Mas M. Facilidad y condiciones de intubación en cesareas. Estudio comparativo entre suxametonio y rocuronio. *Rev Española Anes Rean* 1997:ABSTRACTS XIII Congreso. Zaragoza 4-6 Junio
- 14.- Fernandes Duval-Neto G. Aspectos clinicos do uso de bloqueadores neuromusculares: em obstetricia. Experiencia com rocuronio. En: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Alvarez-Gómez JA y González Miranda F Eds. Ed Ela. Madrid 1996:323-334.
15. - Foldes FF, Nagashima H, Nguyen H, Ohta Y. The clinical pharmacology of ORG 9426. In: *Neuromuscular blocking agents; past, present and future*. Eds; Bowman WC, Denissen PAJ and Feldman S. *Excerpta Medica*. Amsterdam 1990:171-181.
- 16.- Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Eur J Anesth* 1994;11(9): 85-86.
- 17.- Magorian T, Wood P, Caldwell JE, Fisher D, Segredo V, Szenohradzsky J et al. The Pharmacokinetics and neuromuscular effects of rocuronium bromide in patients with liver disease. *Anesth Analg* 1995;80:754-9.
18. -Marshall RJ, Muir AW, Sleight T, Savage DS. An overview of the pharmacology of rocuronium bromide in experimental animals. *Eur J Anaesth* 1994; 11(9):9-15.
19. -Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stowe G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (ORG 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993;77: 1193-1197.
- 20.- Mirakhur RK, Cooper AR, Clarke RSJ. Onset and intubating conditions of rocuronium bromide compared to those of suxamethonium. *Eur J Anaesthe* 1994;11(9):41-43.
- 21.- O'Kelly B, Frossard J, Meistelman C, Ecoft C. Neuromuscular blockade following ORG 9426 in children during N2O-halothane anesthesia. *Anesthesiology* 1991;75:A 787.
- 22.- Ornstein E, Matteo RS. Pharmacokinetics of rocuronium in elderly surgical patients. *Eur J Anaesth* 1994;11(9):59-62.
- 23.- Patel N, Smith CE, Pinchak AC. Emergency surgery and rapid sequence intubation: rocuronium vs succinylcholine. *Anesthesiology* 1995;83:A 914.

24. - Pühringer, FK, Khuenl-Brady. Evaluación de las condiciones de Intubación Endotraqueal del Rocuronio y Succinilcolina en el paciente ambulatorio.

25.- Van den Broek H, Proost JH, Wierda JMKH. Early and late reversibility of rocuronium bromide. Eur J Anaesth 1994;11(9):128-132.

26. -Wierda JMKH, Kleef UW, Lambalk LM, Kloppenburg WD, Agoston S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of ORG 9426 a new non depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. Can J Anaesth 1991; 38(4): 430-435

27. -Wierda JMKH, Kuizensa W A, Agoston S. Clinical observations on the neuromuscular blocking action of org 9426, a new steroidal non-depolarizing agent. B.J. Anesth 1990;64: 521-3.

28.- Worfel, S.Y., Brandow B.W. , Efectos de la administración en bolos de org 9426 (Rocuronio) en niños durante la anestesia con oxido nitroso-Halotano. Anesth. 1992; 76: 939-42.