

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

TITULO DE LA TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE

ANESTESIOLOGO

“El empleo de dos relajantes musculares, implementando la técnica del Priming Principle, para intubación en pacientes obesos.”

Presenta:

Dr. Miguel Ángel Sánchez Cubillos



ISSSTE
HOSPITAL GENERAL DR. “DARIO FERNANDEZ FIERRO”



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.

MEXICO, D.F. A 28 DE AGOSTO DEL 2008

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

“El empleo de dos relajantes musculares, implementando la técnica del Priming Principle, para intubación en pacientes obesos.”

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE
ANESTESIOLOGO

Presenta:

Dr. Miguel Ángel Sánchez Cubillos

ISSSTE
HOSPITAL GENERAL DR DARIO FERNANDEZ FIERRO

MEXICO, D.F. A 28 DE AGOSTO DEL 2008

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES PARA LOS TRABAJADORES DEL
ESTADO**

**HOSPITAL GENERAL “DR. DARIO FERNANDEZ
FIERRO”
DELEGACION ZONA SUR.**

No. de *Registro*: 418.2007

“El empleo de dos relajantes musculares, implementando la técnica del Priming Principle, para intubación en pacientes obesos.”

Investigador Principal:

Dr. Miguel Ángel Sánchez Cubillos.

Investigadores Asociados y Asesores Principales:

**Dra. Nieves Mercedes Chávez López
Dra. Dalia Pliego Figueroa**

**Asesor del Análisis Estadístico y Resultados:
Dr. Sigfrido G. Huerta Alvarado.**

**Coordinadora de Enseñanza e Investigación:
Dra. Norma Cruz Sánchez.**

AGRADECIMIENTOS

Esto es dirigido a todas las personas que han estado presentes en toda esta trayectoria profesional.

A mi *madre, hermanos, y demás familiares* que han estado presentes siempre, en quienes me he apoyado y de quienes he recibido siempre la mejor de las respuestas, cuya presencia es invaluable.

A *mis amigos*, quienes sin lugar a dudas formaron parte del apoyo con el cual he contado innumerable veces.

A *los docentes* y a los anesthesiólogos que aportaron sus conocimientos para poder concluir esta empresa, me forjaron y que siempre basado en la ética se me ha instruido.

Este ha sido el entusiasmo que recibí para mi formación en la especialidad y que agradezco sinceramente.

Dr. Miguel Ángel Sánchez Cubillos
Gracias

INDICE

Portada.....	1
Agradecimientos.....	4
Índice.....	5
Introducción.....	6
Prólogo.....	7
Resumen.....	8
Planteamiento del Problema.....	10
Antecedentes.....	11
Objetivos.....	16
Justificación.....	17
Hipótesis.....	18
Material y Métodos.....	19
Resultados y Análisis.....	23
Conclusiones.....	31
Anexos	33
Bibliografía.....	38

INTRODUCCION

En la práctica de la anestesia general, existen situaciones que aumentan los riesgos de morbi-mortalidad en el transanestésico. La obesidad es una de ellas ya que es ampliamente conocido la repercusión en sistemas de la economía, principalmente cardiopulmonar donde se pueden desarrollar hipoxemia, hipoxia, e inclusive paro cardiaco si aquella es muy prolongada, lo cual nos lleva a tomar medidas precautorias para evitar complicaciones de la misma.

La técnica del Priming Principle: Es un recurso de fácil aplicación, y que en pocas ocasiones es empleado para el manejo de la vía aérea en pacientes obesos, la cual a diferencia de la secuencia rápida de intubación, se emplea en una inducción anestésica sin relajantes de inicio de acción corta. La intención es lograr disminuir el tiempo de latencia normal de los relajantes neuromusculares no despolarizantes, y por lo tanto disminuir el tiempo de exposición de la vía aérea a la ausencia de los reflejos protectores de la misma.

Entonces el siguiente estudio, se realizó con la intención de observar ese principio, y dejarlo como un recurso a considerarse para la práctica anestésica cotidiana.

PROLOGO

Durante esta etapa de formación como especialista en anestesiología, es importante al final de la misma, desarrollar un trabajo que nos permita reflejar los conocimientos adquiridos en la práctica de la misma, luego entonces en este particular, señalo que dentro de la cotidianeidad de la praxis anestésica, el empleo de los relajantes musculares es uno de los elementos que empleamos de manera considerable, de tal forma, que el conocimiento de sus principios farmacológicos es fundamental para su aplicación adecuada. De ésta manera podemos a su vez aplicar técnicas con los mismos medicamentos, los cuales coadyuven a un beneficio mayor de los pacientes, ante circunstancias especiales, las cuales impliquen implementar medidas de mayor seguridad en ellos, tal es el caso de los pacientes obesos, que ya llevan un riesgo inherente de mayor número de complicaciones.

Lo anterior comentado tiene gran envergadura, puesto que la obesidad es un problema de salud a nivel mundial, y en nuestro medio, es decir nuestra población, también está presente, haciendo de esta manera ostensible la necesidad de conocer la fisiopatología de este problema, y una vez comprendida, mejorar las condiciones que brinden la mejor opción a estos pacientes para disminuir las complicaciones.

RESUMEN

Es un estudio longitudinal, experimental, prospectivo y ciego, (Ensayo clínico controlado en paralelo).

Se incluyeron 50 pacientes del sexo masculino así como del femenino, con Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 y ≤ 40 , valor de ASA I-III, en edades comprendidas entre 20-60 años y que requirieron anestesia general, los cuales de manera aleatoria se integraron en dos grupos denominados **"A"** y **"B"**, cada uno de 25 pacientes.

Se realizó monitoreo basal del tipo I con presión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) saturación parcial de oxígeno (SpO2). Se requirió la colocación del Train Of Four (TNM) para monitorear la relajación neuromuscular.

La inducción anestésica se realizó aplicando la técnica del Priming Principle, (dosis calculada en base al peso corregido del paciente) en donde la administración del Vecuronio (100 mcg/ Kg de peso corregido), fue del 10% de la dosis para el primer grupo, y el 20% para el segundo grupo, dos minutos antes de la dosis total de relajante.

El análisis de los datos se realizó de acuerdo al tipo de variables, para las variables cuantitativas se calculó el promedio y la desviación estándar. Se empleó el análisis paramétrico con una prueba para comparación de promedios para grupos independientes a través de la distribución "T" de Student. El nivel de significancia estadístico fue con una probabilidad menor a 0.05

Los resultados demostraron que en el grupo de 20% el inicio de acción del relajante neuromuscular fue comparativamente mayor al grupo del 10 %, y que no hubo disnea en ninguno de los dos grupos, hecho que nos llevó a la conclusión de que la técnica del Priming Principle es adecuada para el manejo de pacientes obesos, lo cual disminuye el tiempo de exposición de la vía aérea a la ausencia de los reflejos protectores de la misma, por lo cual es una recurso a emplear en estos casos.

SUMMARY

A longitudinal study experimental, prospective, and blind (controlled clinical trial and parallel). Included 50 male patients, as well as female, with body mass index between 30 and 40, with a value ASA I-III, aged between 20 and 60, which required anesthesia General, so random groups formed 2 : A and B, each of 25 patients. Monitoring was conducted I, noninvasive blood pressure, respiratory rate, HR, SpO₂. Is required placement of the Train Of Four to monitor relaxing muscle. The induction aesthetical was performed using the technique of Priming Principle, dosage calculated based on weight of the patient, where the administration of vecuronium, was 10% and 20% Group A Group B, two minutes before the total dose of relaxing. Data analysis was performed based on the type of variables, for quantitative variables were averaged and deviation standard, parametric analysis is used to test for a comparison of averages for independent groups to t student groups. The level of statistical significance was for less than 0.05%. The results of the group of 20% of the start relaxing neuromuscular action was comparatively higher in the group of 10% and that there was no dyspnea for both groups, which led to the conclusion that the technique Priming principle is suitable for handling obese patients, which diminishes the time of the exhibition via air to the absence of protective reflexes of the same.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA:

¿Es la técnica del Priming Principle útil, y efectiva en los pacientes con obesidad ($IMC \geq 30$ y ≤ 39) para disminuir el tiempo de intubación orotraqueal en una anestesia general balanceada y de ser así, cuál es la más adecuada?

La obesidad presenta riesgos aumentados al ser inhibidos los reflejos protectores de la vía aérea durante la inducción de la anestesia general, por los cambios cardiacos, pulmonares, gástricos y farmacológicos inherentes a la misma, por lo cual al disminuir el tiempo de inicio de acción, (con relajantes musculares no despolarizantes) empleando una dosis de preparación, disminuye el tiempo en el cual se asegurará la vía aérea con una sonda endotraqueal.

ANTECEDENTES:

Historia de los relajantes musculares: En 1942 Griffit y Johnson sugirieron que la d-tubocurarina era un fármaco seguro para conseguir relajación neuromuscular.

El desarrollo de bloqueadores neuromusculares a partir de otros compuestos permitió la introducción del Vecuronio.

Estos relajantes tenían una dependencia renal nula o escasa para su eliminación.

El Rocuronio un relajante de acción intermedia con inicio de acción rápido, se introdujo en el año 1993 (9).

Los relajantes neuromusculares sólo deben administrarse a pacientes anestesiados ya que estos no dan amnesia o analgesia. Es evidente que los bloqueadores neuromusculares se emplean ya de forma sistemática para facilitar la intubación endotraqueal, y mantener el bloqueo muscular en los diferentes procedimientos quirúrgicos.

Los trabajos sobre el efecto de la obesidad en la farmacodinámica del bloqueo neuromuscular no despolarizante aportan resultados contradictorios. La recuperación del bloqueo es más lenta en pacientes obesos respecto al Rocuronio y Vecuronio.

La dosis de los relajantes musculares debe ser en base a peso ideal y no el real, ya que la administración en base a éste último ha demostrado una mayor duración de acción. (1).

La obesidad es actualmente una epidemia, se clasifica en tres, de acuerdo al IMC: Grado I de 30-34.9 Kg./ m², G II 35-39.9 Kg./ m², G III: más de 40 Kg./ m².

Obesidad mórbida: es considerada con IMC de 45 o más. A mayor grado de obesidad mayor es la repercusión e intensidad de las patologías o daños colaterales: cardíacas, respiratorias, endocrinas, osteomioarticulares, digestivas, etc. (2, 8, 12)

Estos pacientes cursan con la capacidad residual funcional disminuida, capacidad de cierre de las vías aéreas pequeñas disminuido, atelectasias, aumento de los cortos circuitos., por lo cual son hipoxémicos. Por otro lado, existe un aumento en el consumo de oxígeno, aumento en la producción del CO₂, por el aumento en la masa tisular con un metabolismo normal.

Desde el punto de vista hemodinámico, presentan un aumento del gasto cardiaco y del volumen sanguíneo (expresado en valores absolutos, pero si se establece respecto a la relación tejido adiposo con tejido magro, está disminuido).

La obesidad suele asociarse a enfermedades como: Hipertensión arterial sistémica, Hipertensión pulmonar, Síndrome de hipoventilación, (Pickwick), Hipotiroidismo, enfermedad de Cushing, Insulinoma, Hipogonadismo y presentan mayor incidencia de reflujo gastroesofágico, hernia hiatal, hígado graso y colelitiasis.

Los depósitos de grasa cervical bajos y torácicos superiores limitan los movimientos cervicales. La vía aérea en estos pacientes puede ser difícil (factores de riesgo para dificultad a la ventilación: edad mayor a 55 años, IMC mayor 26, vello facial, ronquidos, Mallampati 3 o más, circunferencia del cuello de 40 cm. o más.), además de cursar con apertura bucal disminuida, lengua grande, tejidos blandos redundantes y un ubicación laríngea superior y anterior. Los accesos venosos suelen ser difíciles. Los pacientes con apnea obstructiva del sueño pueden requerir soporte ventilatorio en el postoperatorio y son propensos a complicaciones como tromboembolia, infección y falla ventilatoria. (3)

Lo anterior conduce a una desaturación rápida cuando el paciente se encuentra en depresión ventilatoria. Apnea es el tiempo requerido para que la saturación de oxígeno disminuya hasta una medición del 90%. Natuska encontró que después de preoxigenar con

100% de O₂, la apnea segura en pacientes no obesos era de 342 ± 60 segundos y en pacientes obesos era de 159 ± 60 segundos. Por consiguiente se tiene sólo una oportunidad para realizar la laringoscopia directa exitosa, sin correr el riesgo de tener que ventilar con mascarilla facial, con lo que aumenta el riesgo de broncoaspiración pulmonar (4, 7).

Bloqueantes neuromusculares e intubación traqueal.

Los bloqueadores neuromusculares se dividen en dos clases: despolarizantes y no despolarizantes.

Mecanismo de acción de los *relajantes despolarizantes*: semejan físicamente a la acetilcolina, y por tanto se fijan a sus receptores, para generar un potencial de acción muscular. Sin embargo estos fármacos no son metabolizados por la acetilcolinesterasa y su concentración en la hendidura sináptica no disminuye tan rápido, lo que produce una despolarización prolongada de la placa terminal muscular.

La despolarización continua de la placa terminal origina relajación muscular en la forma siguiente: como ya se explicó un potencial de la placa terminal de suficiente fuerza genera un potencial de acción en la membrana muscular periunional vecina. No obstante, la apertura subsecuente de los canales de sodio periunionales está limitada por el tiempo. Después de la excitación inicial y la apertura, estos canales iónicos se cierran. Además estos canales de sodio no pueden reabrirse sino hasta que se repolariza la placa terminal, lo cual no es posible, mientras un despolarizador continúe fijo a los receptores del neurotransmisor; una vez que se cierran los canales periunionales, el potencial de acción desaparece y la membrana corriente abajo vuelve a su estado de reposo, lo que cause relajación muscular. Éste es un *bloqueo de fase I*.

Los relajantes musculares *no despolarizantes* también se fijan a los receptores de acetilcolina, pero no tienen la capacidad de inducir los cambios necesarios para la apertura de los canales iónicos. Así se evita que se forme un potencial en la placa terminal

Por tanto los relajantes musculares despolarizantes actúan como agonistas de los receptores de la acetilcolina, mientras que los no despolarizantes funcionan como antagonistas competitivos.

Respuesta a la estimulación de los nervios periféricos:

Existen estimuladores de nervios periféricos para vigilar la función neuromuscular y se consideran cuatro patrones de estimulación eléctrica con intermitencias de onda cuadrada supramáxima:

Tetánica: Estímulo sostenido de 50 a 100 Hz, con duración usual de cinco segundos.

Sacudida: estímulo único de 0.2 mseg de duración.

Secuencia de cuatro: una serie de cuatro contracciones en dos segundos (frecuencia de 2 Hz), cada una de 0.2 mseg de duración.

Estimulación con doble impulso: Tres estimulaciones de alta frecuencia, de duración corta (0.2 mseg), separadas por un intervalo de 20 mseg (50 Hz) y seguidas 750 mseg después por dos (DBS_{3,2}) o tres (DBS_{3,3}) impulsos adicionales.

La ocurrencia de *desvanecimiento*, una disminución gradual de la respuesta producida durante una estimulación nerviosa prolongada o repetida, indica un bloqueo no despolarizante. El desvanecimiento puede deberse a efecto preunional o a relajantes no despolarizantes que reducen la cantidad de acetilcolina que se encuentra en la terminal del nervio disponible para liberarse durante la estimulación (bloqueo de movilización de ACh). La recuperación clínica adecuada se relaciona de manera óptima con la ausencia de desvanecimiento gradual. Como éste es más obvio durante la estimulación tetánica sostenida o estimulación con descarga doble que después de un patrón de secuencia de

cuatro o contracturas espasmódicas repetidas, los primeros dos patrones son los métodos preferidos para determinar lo adecuado de la recuperación de un bloqueo no despolarizante.

La capacidad de estimulación tetánica durante un bloqueo no despolarizante parcial, para incrementar la respuesta tras una sacudida subsecuente, se denomina *potenciación posttetánica*. Este fenómeno puede relacionarse con incremento compensador en la movilización de acetilcolina subsecuente a la estimulación tetánica.

En contraste, un bloqueo despolarizante de fase I, no causa desvanecimiento durante el patrón tetánico ni la secuencia de cuatro, ni demuestra potenciación posttetánica. No obstante, si se administra suficiente despolarizador, la calidad del bloqueo cambia para semejar un bloqueo no despolarizante. Este llamado *bloqueo de fase II* parece deberse a cambios iónicos y de conformación que acompañan a la despolarización prolongada de la membrana muscular.

Reversión del bloqueo:

Como los relajantes musculares despolarizantes no son metabolizados por la acetilcolinesterasa, difunden y se alejan de la unión neuromuscular donde son hidrolizados en plasma e hígado por otra enzima: la pseudocolinesterasa (colinesterasa inespecífica, colinesterasa plasmática). Por fortuna este proceso es bastante rápido, ya que no se dispone de agente específico alguno para revertir un bloqueo despolarizante. La dosis del Rocuronio para una reversión adecuada es de 600 mcg/ Kg. (10).

Con excepción del Mivacurio, los agentes no despolarizantes no se metabolizan en grado significativo ni por la acetilcolinesterasa ni por la pseudocolinesterasa. La reversión de su bloqueo depende de la distribución, metabolismo y excreción gradual de la sustancia relajante del cuerpo, o de la administración de agentes específicos para reversión. (p. ej. Inhibidores de la colinesterasa, anticolinesterásicos), que inhiben la actividad de la enzima acetilcolinesterasa. Como esta inhibición aumenta la cantidad de acetilcolina disponible en la unión neuromuscular para competir con los agentes no despolarizantes es claro que los agentes de reversión no son útiles para eliminar un bloqueo despolarizante. De hecho al aumentar la concentración de la acetilcolina en la unión neuromuscular e inhibir la pseudocolinesterasa, los inhibidores de la colinesterasa prolongan el bloqueo despolarizante (5, 13).

Existen 5 subunidades del receptor de la acetilcolina nicotínico postsináptico, y se han identificado 17 subunidades más, y son en el músculo: α_1 , β_1 , δ y ϵ y en las neuronas: α_{2-10} , β_{2-4} , sin embargo solo pocas de ellas tienen importancia biológica.

El Atracurio, Cisatracurio, D-tubocurarina, Rocuronio y Vecuronio, inhiben reversiblemente los siguientes receptores: $\alpha_3 \beta_2$, $\alpha_3 \beta_4$, $\alpha_3 \beta_4$ y α_7 . con una ED 50, y esto causa el 50 % de bloqueo neuromuscular en diseños experimentales, aunque es bien conocido que los bloqueadores no despolarizantes tienen mayor afinidad por las subunidades $\alpha_3 \beta_1$, ϵ y δ . El Vecuronio es más potente para inhibir el subtipo $\alpha_3 \beta_2$, independientemente de la concentración de acetilcolina. Las evidencias de la respuesta al TOF es debido al bloqueo de las subunidades $\alpha_3 \beta_2$, sin embargo, no es la única manera de obtenerlo. (6).

La velocidad de inicio del bloqueo neuromuscular es uno de los requisitos para asegurar la vía aérea respiratoria con rapidez y depende de varios factores, como la velocidad de llegada del fármaco a la unión neuromuscular, la afinidad por el receptor, la eliminación plasmática y el mecanismo del bloqueo neuromuscular (despolarizante o no).

La velocidad de aparición es inversamente proporcional a la potencia de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Una DE95, elevada (baja potencia), predice un inicio rápido y viceversa.

La potencia molar (DE50 o DE95 expresada en $\mu\text{M}/\text{Kg}$.), es muy predictiva de la velocidad de inicio del efecto del fármaco (en el aductor del pulgar). Hay que destacar que la potencia molar medida de un fármaco, es el resultado final de muchos factores contribuyentes: la potencia intrínseca del fármaco (CE50 o la concentración biofásica que consigue una disminución del 50% de la concentración), la velocidad del equilibrio entre el plasma y la biofase (Keo) la velocidad inicial de eliminación plasmática y otros factores. Rocuronio tiene una potencia molar (DE95 = $0.54 \mu\text{M}/\text{Kg}$.), aproximadamente del 13 % de la de Vecuronio y sólo 9 % del cisatracurio. Por ello su inicio de acción es rápido (sobre el aductor del pulgar) **(1)**.

Donati y Meistelman propusieron un modelo para explicar la relación inversa entre la potencia y el inicio de la actividad. Los bloqueadores neuromusculares despolarizantes de baja potencia (como el Rocuronio y el Rapacuronio) tienen más moléculas por difundir del compartimiento central al efector. Cuando se encuentran dentro de éste, todas las moléculas actúan con rapidez. La débil unión de los fármacos de baja potencia, a los receptores impide la difusión tamponada, un proceso que se observa con los fármacos potentes. La difusión tamponada determina la unión y liberación repetida a los receptores, de forma que los fármacos potentes se mantienen cerca de los lugares efectores y prolonga la duración del efecto.

El inicio del bloqueo neuromuscular, se produce con mayor rapidez en los músculos importantes para conseguir unas condiciones óptimas de intubación (aductores laríngeos, diafragma y masetero), que los músculos que suelen controlar (aductor del pulgar). El bloqueo neuromuscular se produce más rápidamente, dura menos tiempo y se recupera con mayor rapidez en estos músculos.

Estas observaciones parecen contradictorias porque existen pruebas convincentes de que la EC 50 para casi todos los fármacos estudiados es un 50-100% superior en el diafragma o la laringe que en el aductor del pulgar. También puede ocurrir que sea el flujo muscular sanguíneo, en vez de la potencia, el factor que determina el inicio y final de acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. La existencia de un mayor flujo (por gramo de músculo) en el diafragma o la laringe condiciona que estos músculos centrales reciban una concentración plasmática máxima mayor en el breve período previo a la redistribución.

El bloqueo tras la administración de bloqueadores neuromusculares no despolarizantes, se produce en 1-2 minutos antes que en el aductor del pulgar.

La aparición del bloqueo máximo en la laringe, también se corresponde con el momento en el que el aductor del pulgar empieza a mostrar una debilidad manifiesta. Además cuando el pulgar recupera las respuestas normales, se puede suponer que el arco muscular eferente de los reflejos protectores de la vía respiratoria están intactos.

El tiempo para recuperación del bloqueo neuromuscular para el Rocuronio es de 31.8 minutos y de 48.8 minutos para el Vecuronio **(11)**.

Técnica de preparación: (Priming Principle)

Varios grupos de investigadores han recomendado administrar una dosis pequeña inferior a la paralizante de un bloqueador no despolarizante (20 % de la ED 95 ó 10 % de la dosis de intubación). 2-4 minutos antes de administrar una segunda dosis mayor para la intubación traqueal. Este procedimiento acelera la aparición del bloqueo con la mayoría de

los bloqueadores no despolarizantes en unos *30-60 segundos*, lo que permite realizar la intubación a los 90 segundos después de la segunda dosis. (1).

OBJETIVO GENERAL:

Conocer la importancia que representa la técnica del Priming Principle en pacientes con obesidad, para asegurar la vía aérea de una manera más rápida a una técnica convencional de administración única programada para cirugía de abdomen.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

- 1 Determinar si existe diferencia en tiempo de instalación del bloqueo neuromuscular entre los rangos de dosis (10 y 20 %) del Priming Principle que se emplearán en los diferentes grupos con Vecuronio.
- 2 Establecer numéricamente el tiempo promedio que se logra obtener (“ganancia”) al aplicar este principio.
- 3 Conocer por ende, la ventaja de dicha técnica contra un modo convencional de hacerlo.
- 4 Hacer objetivo su beneficio con un método fidedigno de observación y registro.
- 5 Convenir sustancialmente, su probable aplicación en un futuro, como un recurso más dentro de la práctica anestésica, y por lo tanto de un aseguramiento eficaz de la vía aérea, sin afectar la seguridad que se requiere para una relajación óptima de la musculatura involucrada en la intubación.

JUSTIFICACION:

Existen una serie de cambios fisiopatológicos inherentes a la obesidad, los cuales condiciones un incremento en la morbimortalidad cuando se someten a la anestesia general, y que al ser previamente contemplados, el uso de técnicas que minimicen los riesgos, con las dosis más apropiadas.

Al conocer el resultado se pudo determinar que es conveniente continuar manejando dosis de impregnación de los receptores de relajantes musculares como administración única o bien, si es ostensible el beneficio que implica una dosificación fraccionada de los mismos que suponga un ahorro en tiempo para la intubación, el cual es de gran valor en casos de pacientes que llegan a representarnos inclusive una ventilación difícil que puede llegar a desencadenar desaturación y otras complicaciones relacionadas a una vía aérea no asegurada durante la inducción anestésica.

HIPÓTESIS:

“Si se administra una dosis previa a la inducción, que ocupe los receptores suficientes para producir una parálisis muscular rápida al administrar el resto de la dosis, entonces se obtendrá una disminución del tiempo de intubación con Vecuronio para una pronta intubación”.

MATERIAL Y METODOS

Se incluyeron 50 pacientes del sexo masculino así como del femenino, con Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 y ≤ 40 , valor de ASA I-III, en edades comprendidas entre 20-60 años en el Darío Fernández Fierro y que requirieron anestesia general, los cuales de manera aleatoria se integraron en dos grupos denominados **“A”** y **“B”**, cada uno de 25 pacientes. Se les administró 10 y 20 % respectivamente del relajante muscular (Vecuronio 2 minutos previos a la dosis total) para determinar la diferencia en el tiempo de relajación muscular, a favor del segundo grupo, y que se esperaba en base a la hipótesis.

Previa autorización del comité de ética e investigación de un Hospital General del ISSSTE de segundo nivel, y firma del consentimiento informado fueron seleccionados pacientes del sexo femenino y masculino con Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30 y ≤ 40 , valor de ASA I-III y en edades comprendidas entre 20-60 años que fueron programados o que presentaron urgencia quirúrgica habiéndose requerido en cada caso de anestesia general. Fueron excluidos pacientes con patología de la placa neuromuscular y pacientes con vía aérea difícil. Es un estudio longitudinal, experimental, prospectivo y ciego, (Ensayo clínico controlado en paralelo)

Se manejaron dos grupos A y B para el Vecuronio. Los casos fueron colocados al azar de acuerdo a la tabla de aleatorización del programa Epistat. Se analizó con el programa S.P.S.S. versión 15.

Se manejó un relajante muscular no despolarizante (Vecuronio), teniendo dos grupos (A-B). Al grupo **“A”** se le administró 10% y al grupo **“B”** 20% como dosis de cebamiento de su respectiva dosis total calculada por Kg. de peso corregido del paciente (El peso corregido lo obtuvimos mediante la fórmula de talla expresada en centímetros menos cien + 1/3 de la diferencial).

Los pacientes contaron con su valoración preanestésica, y en sala de quirófano se realizó monitoreo basal del tipo I con presión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardiaca (FC), frecuencia respiratoria (FR) saturación parcial de oxígeno (SpO₂). Se requirió la colocación del Train Of Four (TNM) para monitorear la relajación neuromuscular. Los pacientes se premedicaron con Midazolam a dosis de 40 mcg/Kg, y Atropina a dosis de 10 mcg/Kg. La técnica anestésica fue Anestesia general balanceada, requiriendo en todos los casos desnitrogenación pulmonar con O₂ a 6 Lx' durante 3 minutos con mascarilla facial que mejor se adaptó al paciente.

La inducción anestésica se realizó aplicando la técnica del Priming Principle, (dosis calculada en base al peso corregido del paciente) en donde la administración del Vecuronio (100 mcg/ Kg de peso corregido), fue del 10% de la dosis para el primer grupo, y el 20% para el segundo grupo, dos minutos antes de la dosis total de relajante (Esta dosis de Priming Principle se administró una vez realizada la premedicación con Midazolam). La

narcosis: Fentanyl a dosis de 3 mcg / Kg. (Se consiguió obtener en el monitor, la supramaximal del TNM una vez administrado el opioide) Lidocaína a 1 mg / Kg. Propofol a dosis de 2 mg / Kg, para que inmediatamente a los 2 minutos ya contados se administrara la segunda dosis del Priming Principle, e iniciar el registro de este principio.

Se tomó la basal (supramaximal), colocando los electrodos en el nervio ulnar, a frecuencia de 1-2 Hz estimulando el aductor del pulgar con el TNM una vez administrado el opioide, y se monitoreó su porcentaje de TOF a intervalos de 10 segundos hasta presentar relajación completa (“0” %)

La máquina de anestesia empleada fue la Datex Ohmeda, con el sensor de transmisión neuromuscular (TNM) con su medición de tren de cuatro (el TOF), con voltaje desde 20 a 70 mAmp para el supramaximal.

El análisis de los datos se realizó de acuerdo al tipo de variables, para las variables cuantitativas se calculó el promedio y la desviación estándar. Se empleó el análisis paramétrico con una prueba para comparación de promedios para grupos independientes a través de la distribución “T” de Student. El nivel de significancia estadístico fue con una probabilidad menor a 0.05

Criterios de inclusión:

1. Pacientes ASA I-III.
2. $IMC \geq 30$ y ≤ 40
3. Pacientes del sexo femenino y masculino con edades entre 20-60 años.
4. Pacientes programados y urgencias que cuenten con ayuno
5. Pacientes sin antecedentes de patología de la placa neuromuscular.
6. Pacientes sin factores predictivos de intubación difícil

Criterios de exclusión:

1. Patologías de la placa neuromuscular.
2. $IMC < 30$ ó > 40 .
3. Pacientes con ASA IV-VI.

Criterios de eliminación:

1. Complicaciones a la inducción e intubación.
2. Reacciones alérgicas a los medicamentos.
3. Otras complicaciones.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se realizó de acuerdo al tipo de variables, para las variables cuantitativas se calculó el promedio y la desviación estándar. Se empleó el análisis paramétrico con una prueba para comparación de promedios para grupos independientes a través de la distribución “T” de Student. El nivel de significancia estadístico fue con una probabilidad menor a 0.05

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio se ajustó a la Declaración de Helsinki para la investigación cuya última revisión fue en octubre de 2000, en Edimburgo Escocia, sobre la investigación en seres humanos, además fue aprobado por el comité Local de Investigación y se informó a los pacientes la finalidad del estudio, los efectos colaterales y sus beneficios potenciales y estando de acuerdo firmaron la carta de consentimiento informado. Los fármacos empleados ya han sido probados en seres humanos de forma amplia.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO

Recursos humanos: Un investigador con el asesoramiento de un médico de base, un médico que manejó la aleatorización y dio los medicamentos. Además el personal que se encuentra laborando normalmente en el hospital.

Recursos materiales: Los propios del hospital

Recursos financieros: Los propios del hospital

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Actividades	<u>2007</u>				
	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE
<i>Revisión bibliográfica</i>	xx	xx			
<i>Elaboración de protocolo</i>			xx		
<i>Recolección de datos</i>				xx	xx
<i>Análisis estadístico</i>					
<i>Resultados</i>					
Publicación					

Actividades	<u>2008</u>		
	ENERO	FEBRERO	MARZO
<i>Revisión bibliográfica</i>			
<i>Elaboración de protocolo</i>			
<i>Recolección de datos</i>	xx		
<i>Análisis estadístico</i>		xx	
<i>Resultados</i>		xx	
Presentación de tesis y Publicación			xx

RESULTADOS

La población fue de 50 pacientes de los cuales aleatoriamente se distribuyeron en dos grupos. No hubo pérdidas de casos ya que todos los pacientes se seleccionaron con criterios y ninguno de ellos presentó complicaciones

El siguiente tabla (1) señaló los límites máximos-mínimos para las variables, así como el promedio de cada una.

Tabla 1

TABLA DE VALORES DE LOS CASOS CON LÍMITES Y EL PROMEDIO

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
EDAD EN AÑOS	50	22	60	47.38	11.122
INDICE DE MASA CORPORAL M2 SC	50	30.00	40.00	32.2280	2.38574
TALLA	50	1.43	1.71	1.5342	.05761

Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

La siguiente tabla (2) indicó los casos por género en el cual observamos que predominó el sexo femenino sobre el masculino correspondiendo al 78 % y 22 % respectivamente del total de casos, entre los grupos de comparación no existe diferencia significativa en cuanto al sexo.

Tabla 2

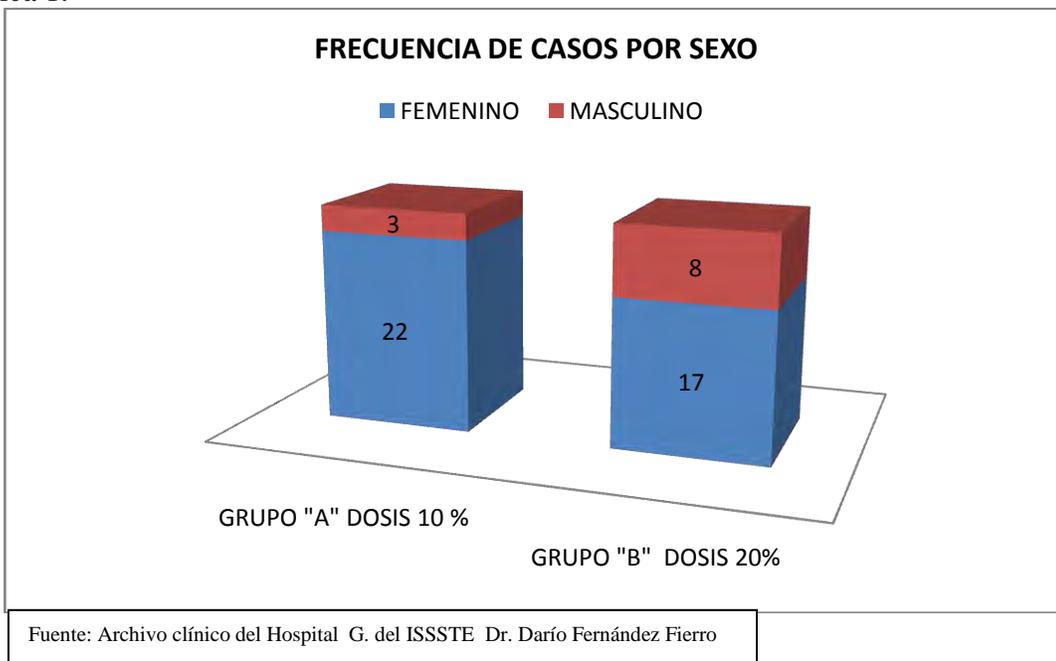
TABLA DE FRECUENCIA DE CASOS POR SEXO Y GRUPO

	SEXO		Total
	FEMENINO	MASCULINO	
GRUPO "A" (VECURONIO 10 % DE LA DOSIS DE RELAJANTE)	22	3	25
"B" (VECURONIO 20% DE LA DOSIS DE RELAJANTE)	17	8	25
Total	39	11	50

Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

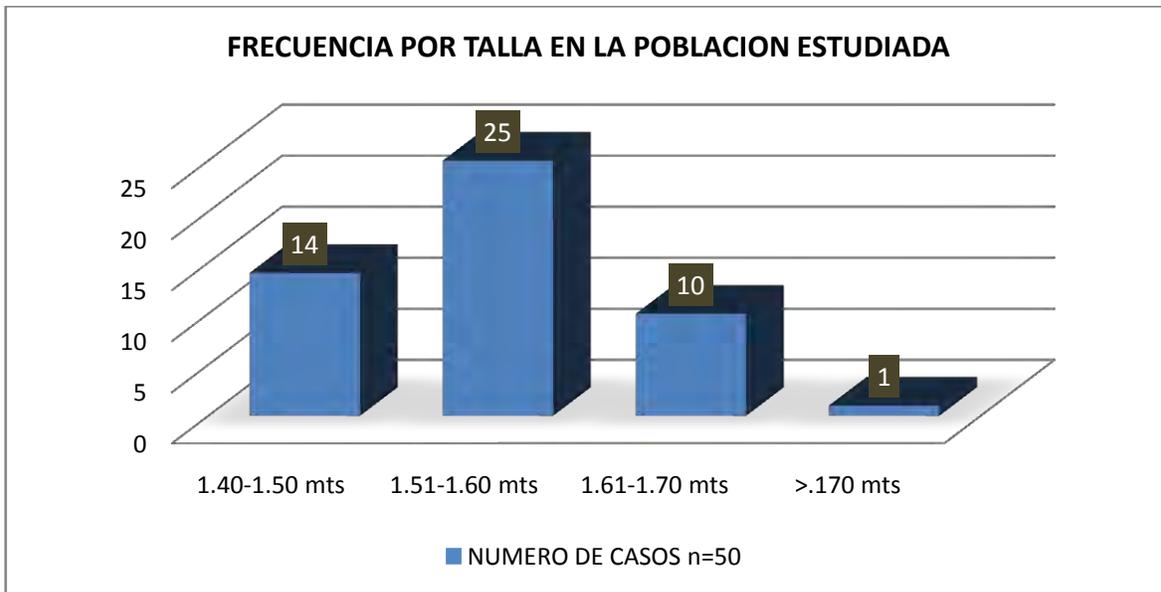
Se observó en el siguiente gráfico (1) entonces la diferencia significativa en el número de pacientes en cuanto a sexo, y siendo el femenino el que se presentó con mayor frecuencia.

Grafica 1.



La siguiente gráfica (2) mostró el número de casos por subgrupos de talla cada 0.1 mts a partir del límite inferior de los casos estudiados.

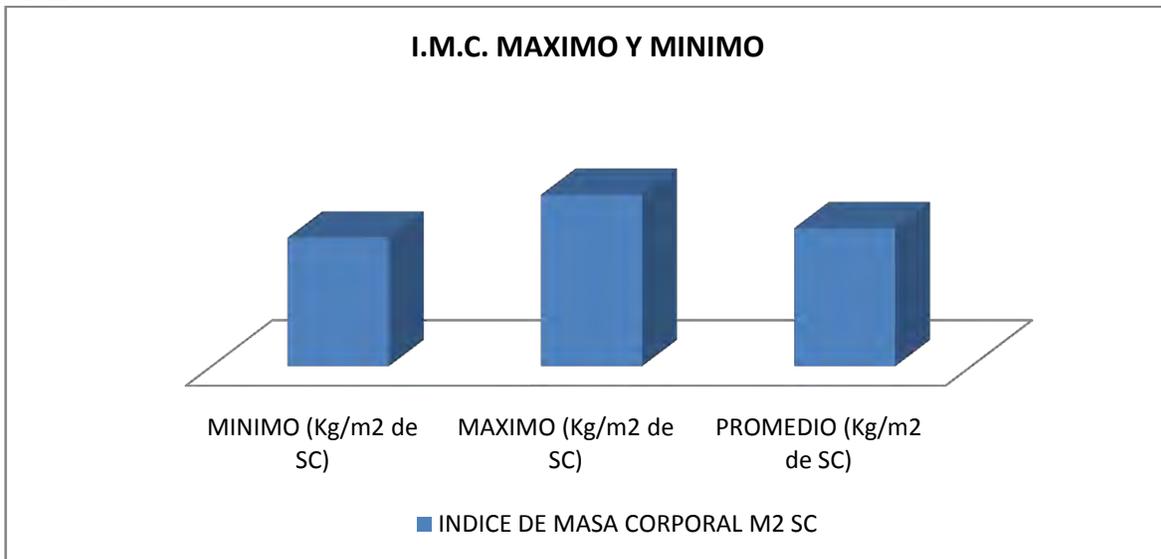
Gráfica 2



Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

En esta gráfica (3) se observó por subgrupos el I.M.C. máximo que fue de 40 Kg/m² de SC y el mínimo que fue de 30 Kg / m² de SC, donde el 68 % está representado por un I.M.C de 32.2 Kg/ m² SC como promedio de los casos.

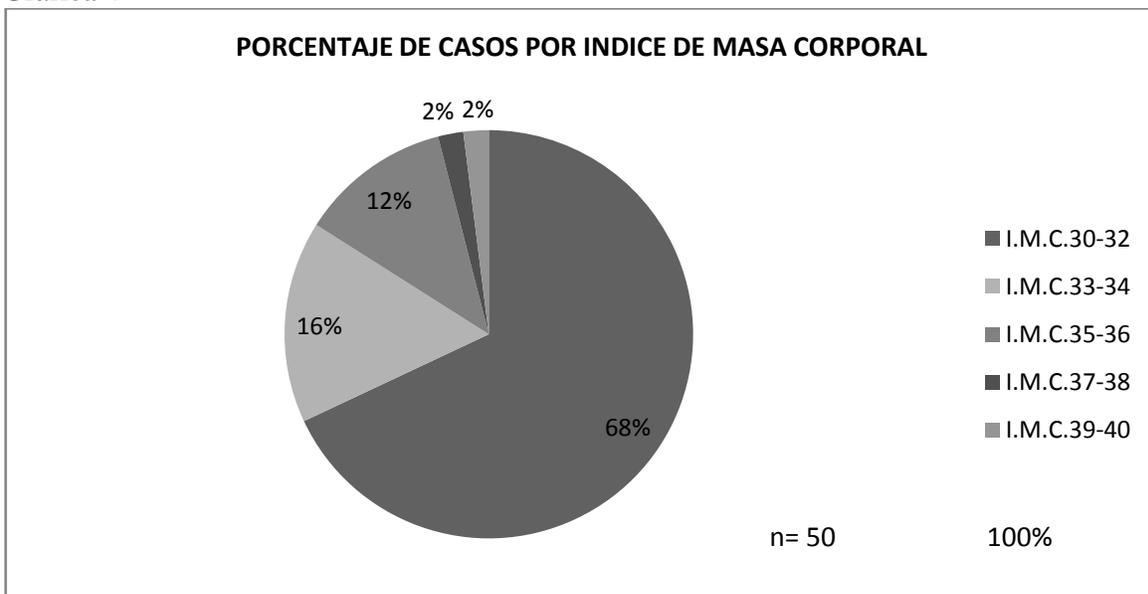
Gráfica 3



Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

En la siguiente gráfica (4) observamos el porcentaje de cada uno de los subgrupos, donde se observa el predominante (30-32 Kg/m2 de SC).

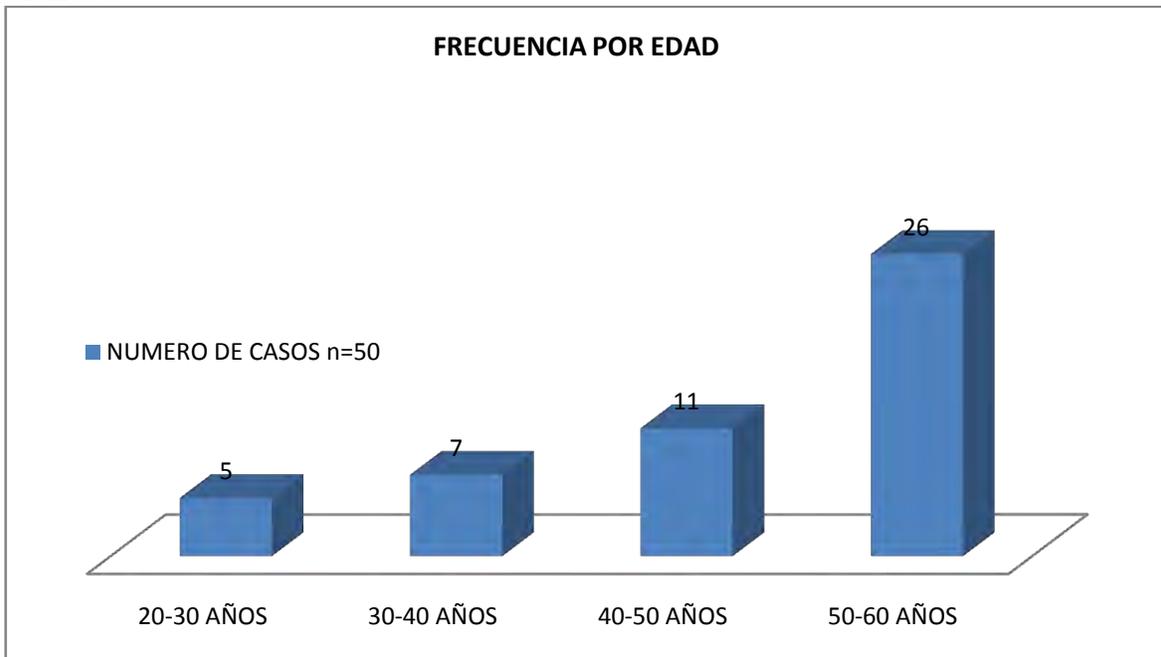
Gráfica 4



Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

El gráfico (5) mostró que la edad en los casos principalmente se encontró entre los 50-60 años, lo que representa el 52 % de la totalidad, seguido de la quinta década de la vida con 22 % y finalmente los casos de pacientes jóvenes con tan solo 10 %

Gráfico 5

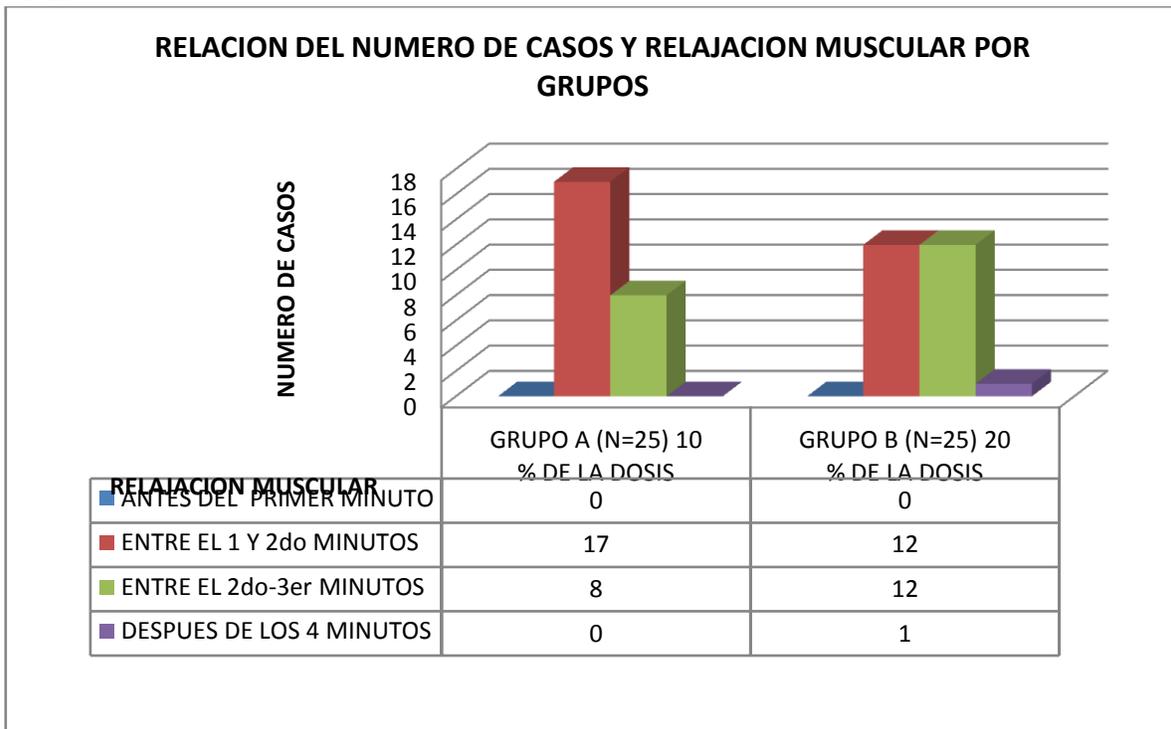


Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

En la siguiente gráfica (6) encontramos que la relajación muscular por grupos fue de la siguiente manera:

Entre el primer y segundo minuto se observó que 29 del total de los casos (n=50), los pacientes obtuvieron relajación más pronto. El tiempo normal de latencia es de 2-4 minutos.

Gráfica 6



Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

La valoración del estado físico del paciente se distribuyó como lo muestra la siguiente tabla (3).

ESTADO FISICO ASA

Tabla(3)

	Frecuencia	Porcentaje
ASA I	5	10.0
ASA II	45	90.0
Total	50	100.0

Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

En la siguiente tabla (4) encontramos todas las variables que fueron medidas y las que fueron estadísticamente Significativas $p < 0.05$. aparecen en negritas.

TOTALIDAD DE VARIABLES MEDIDAS

Tabla 4

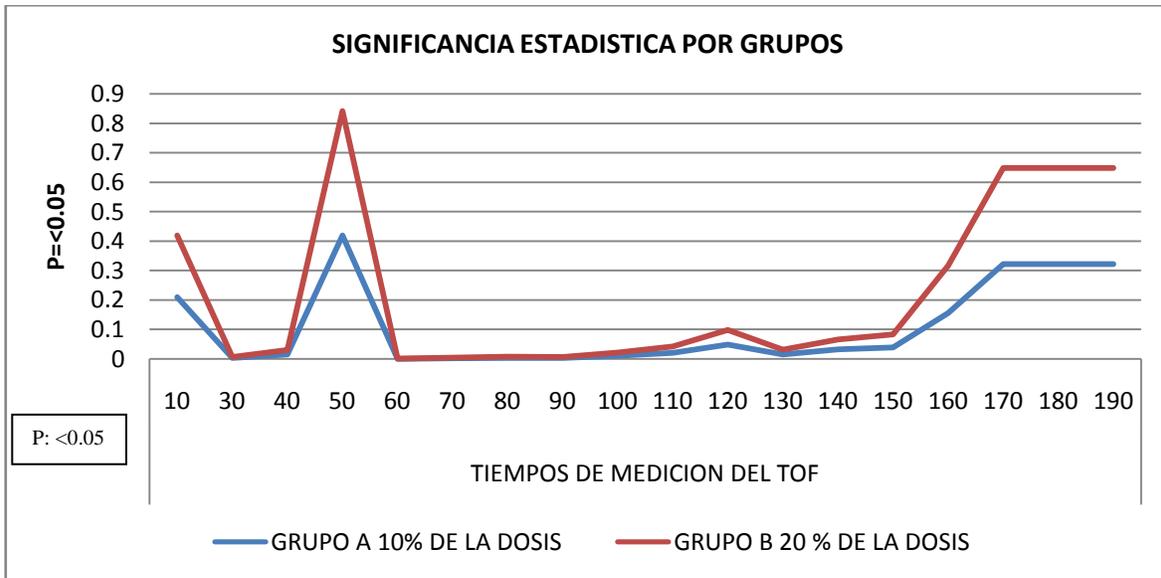
VARIABLE T.O.F. *(SEGUNDOS)	SIGNIFICANCIA = P < 0.05
10	0.210
30	0.003
40	0.015
50	0.419
60	0.01
70	0.002
80	0.003
90	0.003
100	0.011
110	0.021
120	0.049
130	0.015
140	0.032
150	0.039
160	0.155
170	0.322
180	0.322
190	0.327

*Train Of Four

Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

En la siguiente gráfica (7) se observó el comportamiento de las variables medidas, y como era de esperarse existe significancia estadística de las variables con $P = <0.05$

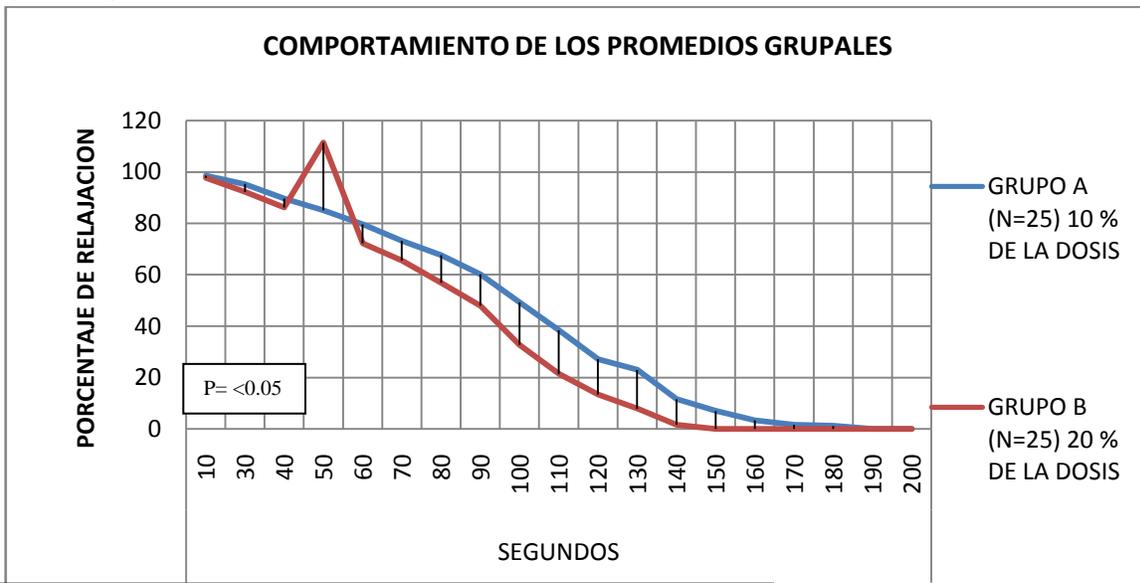
Gráfica 7.



Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

Es otra gráfica (8) nos muestra el comportamiento de todas las variables medidas, tanto las significativas como las que no lo fueron.

Gráfica 8.



Fuente: Archivo clínico del Hospital G. del ISSSTE Dr. Darío Fernández Fierro

ANALISIS DE RESULTADOS

El género que en nuestro estudio observamos como predominante fue el femenino con 78 % vs 22 % del género masculino, hecho que se relaciona con las patologías quirúrgicas más frecuentes en nuestro medio hospitalario. En el análisis estadístico se observa que no existe diferencia significativa en cuanto a sexo en los dos grupos por lo que no es un factor que determine una diferencia en la farmacocinética y farmacodinamia de los relajantes neuromusculares y por lo tanto no es una variable que sesgue este estudio.

La talla que predominó (50%) estuvo entre 1.51-1.60 metros, lo cual se relaciona con el predominio de género que en éste estudio que fue el femenino, y que es la talla promedio de la mujer mexicana reportada en estudios previos. En la gráfica de I.M.C. se encontró que el IMC que dominó el número de casos (68 %), es limítrofe con el sobrepeso, sin embargo esto demuestra que la población de este hospital presenta el problema de obesidad, uno de los factores que incrementa la morbilidad de los pacientes que se van a someter a un procedimiento quirúrgico en el cual se requiere de anestesia general y por ende manejo de la vía aérea (2,8,12).

En lo que respecta a la edad la mayor frecuencia (26) se encontró en pacientes entre los 50-60 años, y son ellos quienes más patología quirúrgica presentan, en relación a los jóvenes. En este estudio representaron el 53% lo que refleja que la población atendida en nuestro hospital tiende a los extremos de la vida. Se ha descrito en la literatura que no existe evidencia de alteración en la farmacología de los relajantes neuromusculares en este grupo de edad en relación al adulto joven, es importante señalar que sin embargo representan también el grupo con mayor número de patologías cardiopulmonares, endócrinas etc.

No se observó diferencia significativa entre los grupos de comparación, en las siguientes variables: edad, sexo, talla, índice de masa corporal lo que confirma que los dos grupos de comparación son semejantes como resultado de la elección al azar y por lo tanto son variables que no causan confusión en este estudio.

El principio del Priming Principle es un recurso alternativo que podemos emplear en el caso de pacientes con obesidad concomitante al abordar la vía aérea, en este estudio se utilizó como técnica que además facilita el manejo de los pacientes con otros factores agregados.

En cuanto a la valoración de ASA observamos que el 90 % (45 casos) se encontraron dentro de la valoración con ASA II y el restante 10 % con ASA I. Lo anteriormente expuesto expresa la relación existente, que a mayor edad, existe también mayor probabilidad de presentar ASA por encima de I. Así entonces en este estudio se observó que poco más del 50 % de los casos, se catalogaron dentro del ASA II, ya que generalmente estos pacientes cursan concomitantemente con otras patologías.

La grafica del comportamiento de los promedios significativos que fueron en total 10 de 19 variables medidas, (TOF % medido cada 10 segundos), nos ayuda a confirmar la hipótesis, y lo observamos gráficamente con el trazado de las líneas grupales.

CONCLUSIONES

El resultado confirmó la hipótesis formulada, hecho comprobado por otros autores (1), los efectos del Priming Principle se confirman con una población mexicana en un hospital de segundo nivel atención del ISSSTE.

Se observó que existe una relajación más rápida en el grupo en el que se utilizó el Priming Principle al 20 % sin existir diferencia alguna respecto a la sensación de disnea en comparación con el grupo en el que se usó el Priming Principle al 10%.

La obesidad y la edad con tendencia a adulto mayor se relaciona con la valoración del estado físico del paciente (ASA) siendo mayor que en los jóvenes (3,4,7), factor que incrementa la morbilidad en los pacientes.

Este recurso de abordaje de la vía aérea durante la inducción en la anestesia general con intubación endotraqueal, debe ser considerado una opción para estos pacientes de edad avanzada, el objetivo del Priming Principle es lograr por un lado, acortar el tiempo de inicio de acción de los relajantes neuromusculares despolarizantes (1), y por otro lado que el paciente no presente disnea al momento de la relajación de los músculos respiratorios, por ello la dosis se ha establecido en 10-20 % de la dosis efectiva (DE 90) para conseguir parálisis muscular adecuada, y así lograr la intubación orotraqueal. Sin embargo, éste principio nunca será un sustituto del manejo de secuencia rápida ya que habitualmente ésta se realiza con relajantes musculares despolarizantes, y éste principio emplea a la mayoría de los relajantes “no” despolarizantes. Sólo habrá que recordar, que durante la inducción, la administración de esa “subdosis no paralizante clínicamente”, administrada 2 minutos previos a la administración del resto de la dosis calculada en base al peso corregido, el relajante neuromuscular, durante ese tiempo estará ocupando los receptores respectivos y al terminar de administrar el restante 80 % de la dosis, el inicio de acción del fármaco se acortará (1). De tal manera que la vía aérea en ese periodo de tiempo continua con sus respectivos reflejos protectores, entonces no estamos aumentando el tiempo de exposición de la vía aérea a la ausencia de los mismos (algunos pacientes con sus patologías pueden cursar con estómagos retencionistas o con vaciamiento prolongado, además de las complicaciones cardiopulmonares del paciente obeso que incrementan la morbilidad en el tiempo de inducción-intubación orotraqueal, 2, 8, 12), por lo que se pretende disminuir ese tiempo crítico de exposición de la vía aérea que normalmente se requiere esperar (por el periodo de latencia normal de los relajantes neuromusculares) que es de 2-4 minutos para los relajantes de inicio de acción intermedia (Vecuronio en este estudio y de uso habitual en el hospital donde se realizó el estudio); así entonces concluimos con los resultados arrojados en este estudio que el uso del Priming Principle es un recurso a emplear ya que 58 % de los casos presentaron relajación efectiva (confirmado por el T.O.F de cero %) entre el primer y segundo minuto tras la administración del bloqueador neuromuscular con el Priming Principle, hecho que hace ostensible ese acortamiento de acción de dicho fármaco, y que es valioso para protección de la vía aérea y disminución de la morbilidad del paciente obeso durante la anestesia general. Hay que recordar que es importante el cálculo del peso corregido (1), que es menester cuando se requiere determinar la dosis de

relajante neuromuscular que le corresponde a los pacientes que presentan obesidad y no es un factor que altere los resultados con en el uso de éste principio empleado al 20%, si de calcula con cuidado la dosis.

ANEXOS:

1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS
2. HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.
3. TABLA DE ALEATORIZACIÓN
4. RUTA CRITICA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN:

El empleo de dos relajantes musculares, implementando la técnica del Priming Principle, en pacientes obesos para intubación.

FECHA _____ No. _____

CUMPLE CRITERIOS DE INCLUSIÓN SI NO

NOMBRE DEL PACIENTE _____

EXPEDIENTE: _____ TALLA: _____

EDAD _____ GENERO M F PESO _____ Kg. PESO CORREGIDO _____ Kg.

INDICE DE MASA CORPORAL _____

SERVICIO _____

DIAGNOSTICO _____

CIRUGÍA _____

TÉCNICA ANESTÉSICA _____

ASA _____

SIGNOS VITALES BÁSALES: TA _____ FC: _____ FR _____

TEMP: _____ SAT O2 %: _____

MEDICAMENTO APLICADO GRUPO: A B

HORA DE APLICACIÓN DE LA DOSIS DE RELAJANTE DEL PRIMING PRINCIPLE: _____

HORA DE APLICACIÓN DE LA DOSIS RESTANTE DEL RELAJANTE: _____

HORA DE INICIO DE ANESTESIA: _____

HORA DE TERMINO A: _____

OBSERVACIONES _____

	0	2 MIN	3 MIN	4 MIN	5 MIN	10 MIN
T.A.						
F.C.						
F:R:						
SpO2%						

TOF %

10 seg.	30 seg.	40 seg.	50 seg.	60 seg.	70 seg.	80 seg.	90 seg.	100 seg.	110 seg.	120 seg.	130 seg.	140 seg.	150 seg.	160 seg.	170 seg.	180 seg.	190 seg.	200 seg.	210 seg.
220	230	240	250	300	310	320	330												

COMPLICACIONES Y	
OBSERVACIONES:	

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha _____

Por medio de la presente en pleno uso de mis facultades mentales libre y espontáneamente, _____ acepto participar en el estudio de investigación titulado: El empleo de dos relajantes musculares, implementando la técnica del Priming Principle, en pacientes obesos para intubación, previamente autorizado por el comité local de investigación y de ética del hospital Dr. Darío Fernández Fierro del ISSSTE con número _____, en donde se me ha informado que la finalidad del estudio es utilizar una dosis de un relajante muscular para una mejor relajación y una intubación adecuada

Estoy consciente de que puedo ser asignado a alguno de los dos grupos de estudio lo cual será al azar. El investigador principal me ha dado la seguridad de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Estoy en completa libertad de poder retirarme en cualquier momento del estudio si así lo deseo sin que por ello afecte mi atención médica que recibo de parte del instituto.

Nombre y firma del paciente _____

Testigo _____

Testigo _____

Nombre y firma del investigador _____

TABLA DE ALEATORIZACION DEL PROTOCOLO

El empleo de dos relajantes musculares, implementando la técnica del Priming Principle, en pacientes obesos para intubación.



CASOS VECURONIO

GRUPO A 10 %

1	3	5	7	9
11	13	15	17	19
21	23	25	27	29
31	33	35	37	39
41	43	45	47	49

GRUPO B 20 %

2	4	6	8	10
12	14	16	18	20
22	24	26	28	30
32	34	36	38	40
42	44	46	48	50

AUTORIZACIONES:

Dra. Nieves Mercedes Chávez López.

Titular del Curso y Jefe de Servicio de Anestesiología del Hospital Darío Fernández Fierro e investigador asociado del presente protocolo, Investigador secundario.

Firma:

Evaluado por:

Dra. Norma Cruz. Sánchez

Coordinadora de Enseñanza e Investigación del Hospital Darío Fernández Fierro.

Firma:

Investigador Responsable:

Dr. Miguel Ángel Sánchez Cubillos, Residente del Hospital Darío Fernández Fierro.

Firma:

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Ronald D. Miller, Anestesia Miller, M.D. Ed. Elsevier, 6ª ed, año 2005: pp. 481-547.
2. Thomas J. Ebert, M.D. Perioperative Considerations for Patients with Morbid Obesity, *Anesthesiology Clinics of North America* 2006; 24: 621-636.
3. Sergio Bustamante R. et al., Guía de manejo en Anestesiología, Ed Celsus, año 2006, Pp: 69-84, 401.
4. Dr. J. Antonio Aldrete, Texto de Anestesiología Teórico Práctica, Ed. El Manual Moderno. 2ª ed., año 2004, Pp. 208, 284, 1272.
5. Edgard Morgan Jr. et al., Anestesiología Clínica, Ed. El Manual Moderno, año 2003, 1070.
6. Malin Jonsson, M.D. Distinct Pharmacologic Properties of Neuromuscular Blocking Agents on Human Neuronal Nicotinic Acetylcholine Receptors *Anesthesiology* 2006; 105, 3: 521–33.
7. Anthony P. Adams, Anestesia en Urgencias, Ed. Salvat, año 1990, Pp. 69-84, p: 401.
8. Dr. Medina Gutiérrez Andrés Alejandro, Consideraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas en el paciente obeso. *Revista Mexicana de Anestesiología* 2006; 29, 1: 128-130.
9. Dra: Paz Viñas María Carla, Monitorización del bloqueo neuromuscular con Rocuronio en bolos e infusión continua en colecistectomías laparoscópicas. Departamento y Cátedras de Anestesiología 1999.
10. Harald J. Sparr M.D. et. Al., Early Reversal of Profund Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade by Sugammadex in a Randomized Multicenter Study, *Anesthesiology* 2007; 106: 935-43.
11. Koen Suy, M.D. et al. Effective Reversal of Moderate Rocuronium- or Vecuronium-induced neuromuscular Block with Sugammadex , a selective Relaxant Binding Agent, *Anesthesiology* 2007; 106:283–8
12. Andrea Casati, MD, Anesthesia in the obese patient: Pharmacokinetic considerations, *Journal of Clinical Anesthesia* 2005; 17:2.
13. Mohamed Naguib, M.B, Advances in neurobiology of the neuromuscular Junction, *Anesthesiology* 2002; 96:1.