



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MORET”

“EFICACIA CLÍNICA DE LA RELAJACIÓN
NEUROMUSCULAR DEL BROMURO DE
ROCURONIO GENÉRICO RESPECTO AL
BROMURO DE ROCURONIO ORIGINAL”

TÉSIS

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:
DR. RAÚL ALEJANDRO ROQUE NIETO

ASESORES:
DR. VÍCTOR LEÓN RAMÍREZ
DRA. JANAÍ SANTIAGO LÓPEZ

México, D.F., 2012.





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. JESUS ARENAS OSUNA

Jefe de División de Educación en Salud
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. BENJAMIN GUZMAN CHÁVEZ

Profesor Titular del Curso Universitario de Anestesia (UNAM)
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

DR. RAÚL ALEJANDRO ROQUE NIETO

Residente de Tercer Año en la Especialidad de Anestesiología
Del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Del Centro Médico Nacional “La Raza”
Del Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de Registro: R-2012-3501-57

ÍNDICE

	Contenido	Página
1.	Índice	3
2.	Resumen	4
3.	Antecedentes científicos	6
4.	Material y Métodos	17
5.	Resultados	22
6.	Discusión	26
7.	Conclusión	29
8.	Bibliografía	30
9.	Anexos	38

RESÚMEN

Antecedentes: El rocuronio es un relajante no despolarizante, aminoesteroideo de acción intermedia, que se comercializó bajo la marca original durante un periodo de 15 años, actualmente recibe la denominación de “patente vencida”, permitiendo así la competencia de genéricos, cuya eficacia clínica no ha sido demostrada. **Objetivo:** Determinar la eficacia clínica de la relajación neuromuscular del rocuronio genérico en comparación con el rocuronio original. **Material y métodos:** Se realizó un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y cegado en 96 pacientes de la institución, aleatorizados a 2 grupos de 48 sujetos cada uno, recibiendo rocuronio en su versión original (grupo I) o genérica (grupo II) a dosis de $0.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ durante de la inducción anestésica. La evaluación de la eficacia clínica del bloqueo neuromuscular se determinó mediante un método acelerográfico reportado con el sistema TOF-Watch SX. Para el análisis de variables, se realizó estadística descriptiva e inferencial. La cual se obtuvo por medio de ANOVA (intervalo de confianza del 90%) y el *test de Wilcoxon*. Una $p < 0.05$ fue considerada significativa. El procesamiento y análisis se realizó con el software SPSS versión 20.0. **Resultados:** Los parámetros hemodinámicos y farmacocinéticos fueron similares en ambos grupos de pacientes durante todo el estudio ($p > 0.05$), sin embargo la presencia de eventos adversos (reacciones alérgicas) fue significativamente mayor en el grupo genérico (9 pacientes vs 1 paciente, $p < 0.001$). **Conclusión:** La eficacia clínica de la relajación neuromuscular del bromuro de rocuronio genérico es igual a la del bromuro de rocuronio original.

Palabras clave: Rocuronio, relajación neuromuscular, original, genérico.

ABSTRACT

Background: Rocuronium is a nondepolarizing relaxant, aminoesteroidal intermediate-acting, which was marketed under the original brand for a period of 15 years, now is referred to as "patent expired", allowing generic competition, whose clinical efficacy has not been demonstrated. **Objective:** To determine the clinical efficacy of generic rocuronium neuromuscular relaxation with rocuronium compared original. **Material and Methods:** An experimental study, prospective, longitudinal, comparative and blinded in 96 patients of the institution, randomized to 2 groups of 48 subjects each, receiving rocuronium in its original (group I) or generic (group II) at doses of 0.7 mg · kg⁻¹ during induction of anesthesia. The evaluation of clinical efficacy of neuromuscular blockade was determined by a method reported acceleromyography the TOF-Watch SX system. For the analysis of variables, was conducted descriptive and inferential statistics. Which was obtained by *ANOVA* (confidence interval 90%) and the *Wilcoxon test*. A $p < 0.05$ was considered significant. The processing and analysis was performed with *SPSS* software version 20.0. **Results:** Hemodynamic and pharmacokinetic parameters were similar in both groups of patients throughout the study ($p > 0.05$), however the presence of adverse events (allergic reactions) was significantly higher in the generic group (9 patients vs 1 patient, $p < 0.001$). **Conclusion:** The clinical efficacy of neuromuscular relaxation generic rocuronium bromide is equal to the original rocuronium bromide.

Keywords: rocuronium, neuromuscular relaxation, original, generic.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

La historia escrita de los bloqueadores neuromusculares comienza a partir del siglo XV con el uso de la tubocurarina por los indígenas de la cuenca del río Amazonas en Sudamérica; Portento que fue promulgado en Europa en el año 1956 por Sir Walter Raleigh a través del libro *"Discovery of the Large, Rich and Beautiful Empire of Guiana"*. Así, la primera información erúditada acerca del efecto paralizante del curare sobre los músculos respiratorios fue suministrada por Sir Benjamin Brodie, en 1812 y confirmada por Charles Waterton en 1825, dichos testimonios sirvieron como base para que en 1850 el fisiólogo francés Claude Bernard estableciera las bases científicas del bloqueo de la placa motora terminal y su actuación sobre los impulsos nerviosos. Pero no fue sino hasta 1912 que se aplicaron por primera vez en la práctica anestésica por el cirujano Arthur Læwen, para posteriormente permanecer 30 años en el olvido. Resurgiendo en 1935 cuando King descubre la estructura química a partir de la cual derivarían los nuevos relajantes musculares, hallazgo al que sucedieron nuevos compuestos: En 1941 el Laboratorio Squibb introdujo en el mercado el "Intocostrin", en 1947 Daniel Bovet obtuvo la "Gallamina", en 1948 se sintetizó el "Decametonio", en 1949 la "Succinilcolina" por Bovet[1], en 1958 se descubrió el "Alcuronio", en 1964 fue sintetizado el "Pancuronio"; en 1979 fue introducido el "Vecuronio" y en 1980 el "Atracuriuo". Con el advenimiento de dichos bloqueadores neuromusculares a las técnicas anestésicas se nos ha permitido ajustar el grado de relajación neuromuscular en forma independiente de la profundidad anestésica. [2]

Así, la introducción de nuevos bloqueadores neuromusculares de latencia corta y diferentes vidas medias de eliminación como el "Mivacurio" y el "Rocuronio" [3] han permitido el uso racional de los fármacos anestésicos acorde a las necesidades del paciente.

Bromuro de rocuronio.

En 1989 Muir sintetiza el Bromuro de Rocuronio (Org 9426) el cual es introducido en la práctica clínica en 1994. Es un relajante no despolarizante, aminoesteroideo, derivado 2-morfolino, 3-desacetil, 16-N-alil-pirrolidino del bromuro de vecuronio; que difiere del vecuronio en tres posiciones del núcleo esteroideo:

- No presenta el fragmento "acetil-like" a nivel del anillo A.
- Sustitución del grupo metilo por un grupo alilo en el nitrógeno cuaternario.
- Reemplazo del grupo acetato por un grupo hidroxil a nivel del anillo A

Es un fármaco de acción intermedia, con un período de latencia corto debido a sus acciones farmacológicas características como:

- Potencia reducida
- Alta microconstante de paso a la biofase (menor semivida de paso del compartimiento central a la unión neuromuscular)
- Bajo volumen de distribución
- Efecto a nivel de los receptores nicotínicos presinápticos (alta selectividad por la musculatura orofaríngea) [4-9]

Bromuro de rocuronio original

El bromuro de rocuronio originalmente, fue introducido en Estados Unidos en 1994 y aprobado para uso en Japón el 31 de julio de 2007, es uno de los relajantes musculares más ampliamente usados, al 2006, había sido utilizado en más de 160 millones de pacientes en todo el mundo, se comercializa bajo la marca de ESMERON.

Elaborado por: ORGANON BIOSCIENCES y acondicionado en México por la empresa ORGANON MEXICANA, S. A. de C. V, las cuales fueron adquiridas en noviembre de 2007 por la empresa Schering-Plough. Actualmente ESMERON cuenta con número de registro ante la Secretaría de salud 235M96, S. S. A. IV GEAR-204465/RM2000. En lo

que respecta al proceso normativo de la ley “*PrivateSecuritiesLitigationReformAct*” de 1995, el producto cuenta con denominación de patente vencida desde el año 2009, lo que permite la competencia de productos de marca o genéricos previas aprobaciones normativas [10].

Bromuro de rocuronio genérico

El bromuro de rocuronio genérico, es la formulación farmacéutica autorizada para uso humano genérico que ha demostrado cumplir con las pruebas de seguridad y/o eficacia del principio activo. Fue introducido en Colombia en 2005 y aprobado para uso en México en el 2010, se comercializa bajo las marcas de VITALIS.

VITALIS es elaborado por: VITALIS PHARMACEUTICAL y acondicionado en México por la empresa VITALIS PHARMA DE MÉXICO, S. A. de C. V. Actualmente VITALIS cuenta con número de registro ante la Secretaría de salud 014M2010, S. S. A. [10].

¿Original o genérico?

Con la finalidad de reducir el gasto sanitario, en muchos países se ha decidido autorizar el uso de fármacos genéricos, por ello se ha regulado en los distintos países, entre ellos México desde 1998, mediante la NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998) [11], Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable y los requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas, y mediante las oportunas leyes y reglamentos tales como el reglamento de insumos para la salud: capítulo VII Artículos 72-80, artículo 376 bis, fracción I de la Ley, los medicamentos destinados al mercado de genéricos, la definición de una especialidad farmacéutica genérica y su uso dentro de los diversos ámbitos clínicos [12].

La introducción de fármacos genéricos en el mercado, en sustitución de marcas registradas, y la regulación de las autoridades sanitarias a nivel mundial han generado una constante polémica acerca del binomio costo/beneficio y los riesgos de tal sustitución. Al valorar citado binomio se debe evidenciar de manera implícita y en forma elocuente que tanto el paciente como los servicios de salud pueden beneficiarse de tal sustitución en función de la ausencia de riesgos significativos para el paciente así como la garantía de que existe un beneficio económico directo al racionalizar el gasto público en medicamentos [13-27] .

Atonía de los genéricos intercambiables

Hasta el 2010 había comercializadas en México 2174 especialidades farmacéuticas genéricas, que corresponden a 192 principios activos o fármacos. Su utilización ha aumentado notablemente, pero aún está lejos de ser la óptima y la deseada por las autoridades sanitarias; así, en el año 2001 los medicamentos genéricos representaron el 0,23% del total de fármacos vendidos y el 0,20% del total de gasto. Hasta el 2004 el volumen de ventas de los genéricos era del 6,54% del mercado total y del 4,58% del gasto total en medicamentos.

Sin embargo, desde el inicio de su aparición como alternativa farmacológica se han aportado actitudes contrarias, que persisten en la actualidad, especialmente en el campo de la Anestesiología [10, 28-38].

Una de las formas para determinar la eficacia clínica de la relajación neuromuscular del bromuro de rocuronio genérico respecto al original es mediante el análisis sistemático del empleo de la monitorización neuromuscular.

Monitorización neuromuscular

Chisti y Churchill-Davison describieron en 1958 el empleo de un estimulador nervioso para controlar el bloqueo neuromuscular de manera objetiva durante la anestesia. [39-

42] Básicamente, y como el resto de la monitorización en el quirófano, la monitorización neuromuscular aumenta la seguridad en el paciente. Durante la inducción anestésica, después de la primera dosis de relajante muscular y antes de la intubación, puede reducir el trauma de la intubación y las lesiones de las cuerdas vocales. Durante el tiempo quirúrgico, el objetivo es conseguir buenas condiciones en el campo operatorio con un fácil acceso de las cavidades corporales, y en ocasiones, impedir el mas mínimo movimiento que pueda poner en peligro la intervención; dado que no todos los procedimientos quirúrgicos necesitan la misma profundidad de bloqueo, el uso de monitor de relajación nos permite adecuar la dosis de relajante a las circunstancias de la intervención. Terminada la cirugía, es obligatorio asegurar una rápida y total reversión del bloqueo.

La neuroestimulación tiene su fundamento en el paso de la corriente eléctrica a través de un nervio periférico. Si la corriente aplicada es suficiente para despolarizar un axón, se genera un potencial de acción que se transmite a la terminación nerviosa, donde se libera la acetilcolina. Cuando la acetilcolina activa del 5 al 20% de los receptores, la terminación alcanza un potencial umbral de 45 mV y genera un potencial de acción motor. Los receptores de sodio son activados a lo largo de la fibra muscular, originando la contracción mecánica, **[43, 44]** la cual estará determinada por factores relacionados entre si, tales como:

- Intensidad de la corriente: Para conseguir un flujo de corriente se aplica un voltaje entre dos electrodos, de manera que la corriente total es proporcional al voltaje aplicado e inversamente proporcional a la resistencia total de la piel y los tejidos.
- Tamaño de la fibra nerviosa: Las fibras pequeñas tienen un umbral de estimulación dos a tres veces mayor que las fibras gruesas.

- Umbral: Umbrales altos requieren intensidades de corrientes mas altas.
- Amplitud del pulso: Debe de ser menor de 0.5 ms.
- Frecuencia: Habitualmente responden a frecuencias intermedias.

Para obtener respuestas fiables y repetibles, el estímulo debe de cumplir una serie de requisitos:

- Intensidad: La corriente mas baja necesaria para generar actividad muscular en condiciones optimas es de 15 mA.[45] El estimulo supramáximo corresponde a un 10 a 20% mas que el estimulo máximo. En la práctica se necesita una intensidad mínima de 40 mA, aunque generalmente se emplean de 50 a 60 mA. [46-47]
- Forma: El estímulo debe de ser monofásico y rectangular.
- Duración: No debe de ser superior a la del periodo refractario de la unión neuromuscular, que oscila entre 0.5 y 1 ms.
- Dirección: Preferentemente del electrodo negativo al positivo.

Así, el neuroestimulador ideal debe ofrecer una información reproducible y sencilla de entender, que se ha de correlacionar con hallazgos clínicos y permitir una predicción segura de la respuesta del paciente. Tiene que mandar una corriente constante con impulsos de onda cuadrada que duren entre 0.1-0.2 ms, sin embargo el estímulo ha de ajustarse de 3-100 mA. Debe de estar indicada la polaridad de los electrodos, y llevar incorporado un termistor, con señal audible y visual con cada estimulo, alarma de impedancia y desconexión y ha de incluir todos los patrones de estimulación: twitch, TOF, tétanos, DBS y conteo postetánico.

A la hora de preparar el campo para la monitorización neuromuscular, se deben de tener en cuenta una serie de factores:

- La superficie de los electrodos debe de permitir un umbral para la estimulación por debajo de 15 mA para obtener una impedancia baja. [48]
- El impulso eléctrico debe de ir del electrodo negativo al electrodo positivo. Orientación negro distal al nervio y rojo proximal, lo que permitirá reducir el umbral para el flujo supramáximo.
- En cuanto a la distancia, mientras mas separados estén los electrodos, mayor será el umbral.
- La temperatura central debe de estar por encima de los 35°C o una temperatura cutánea periférica $\geq 32^{\circ}\text{C}$.
- Normoventilación, con valores de EtCO₂ o PaO₂

Los parámetros a registrar con un motor de función neuromuscular son:

1. Tiempo de inicio
 - a. Tiempo de la primera inhibición
 - b. Tiempo de latencia
 - c. Tiempo de transición
2. Índice de bloqueo máximo
3. Duración clínica eficaz (DUR 25)
4. Índice de recuperación 25-75 (IR 25-75)
5. Índice de recuperación 25-90 (IR 25-90)
6. Índice de recuperación 25-09 (IR 25-09) (**Figura 2**)

En este punto es fundamental tener unificados los conceptos sobre los parámetros neuromusculares que se van a valorar.

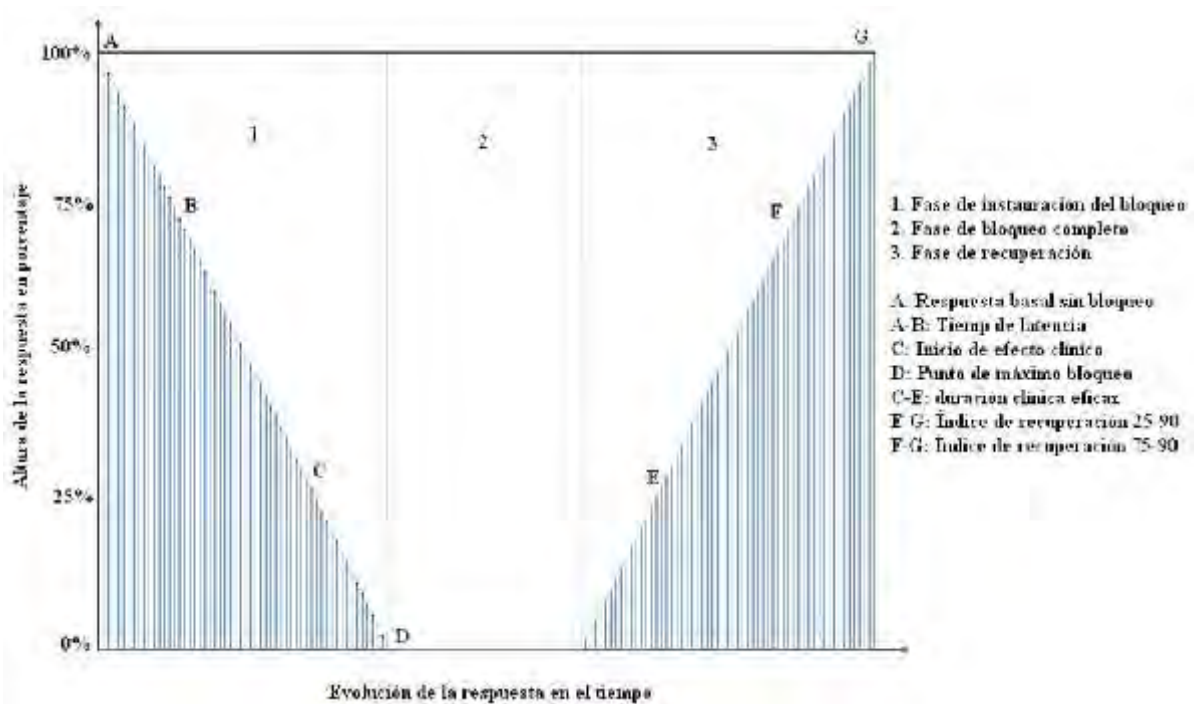


Figura 2. Parámetros neuromusculares.

- *Tiempo de inicio:*

Tiempo transcurrido desde el inicio de la aplicación del relajante neuromuscular hasta la obtención del bloqueo máximo, es decir la obtención del 95% de depresión del twitch respecto al control. Este tiempo presenta a su vez tres componentes:

- Tiempo de la primera inhibición:

Tiempo transcurrido en segundos desde que se administra el relajante neuromuscular hasta que se obtiene una disminución del 5% en la primera respuesta del tren de cuatro respecto al control

- Tiempo de latencia:

Tiempo transcurrido desde que se administra el relajante neuromuscular hasta que se obtiene una disminución del 25% en la primera respuesta del tren de cuatro respecto al control.

- Tiempo de transición:

Se calcula teniendo en cuenta las diferentes fases del bloqueo neuromuscular. En la práctica clínica es difícil de calcular y se correlaciona con el tiempo óptimo de intubación.

- *Índice de bloqueo máximo:*

Tiempo transcurrido en segundos desde la administración del relajante neuromuscular hasta alcanzar el máximo porcentaje de inhibición de la primera respuesta del tren de cuatro estímulos o en el twitch respecto al control. El máximo porcentaje de inhibición se define como el 95% del bloqueo.

- *Duración clínica eficaz (DUR 25):*

Tiempo transcurrido en minutos desde la administración del relajante neuromuscular hasta que la primera respuesta del tren de cuatro o del twitch se recuperan en un 25% respecto al control.

- *Índice de recuperación 25-75 (IR 25-75):*

Tiempo transcurrido en minutos desde el 25% hasta el 75% respecto al control.

- *Índice de recuperación 25-90 (IR 25-90):*

Tiempo transcurrido en minutos desde el 25% hasta el 90% respecto al control.

- *Índice de recuperación 25-09 (IR 25-09):*

Tiempo transcurrido desde el 25% respuesta respecto al control hasta que el hasta que T4/T1 alcanza el 90%. [49]

Además, existen diferentes patrones de estimulación nerviosa:

- *Estímulo simple o twitch:*

Primer patrón usado para valorar la transmisión neuromuscular, presente en el Bloc-Aid. [50] Es la forma mas simple de estimulación. Se administra un estímulo único supramáximo sobre un nervio periférico motor, con una frecuencia de 0.1 Hz (un estímulo cada 10 seg).

- *Tren de cuatro o TOF*

En 1968, Roberts y Wilson introdujeron el TOF (*train of four*), que fue popularizado por Ali et al en 1971. Consiste en la administración de cuatro estímulos supramáximos (T1, T2, T3 y T4) de 200ms, separados entre si por medio segundo (2 Hz) y en la medición de la altura de la respuesta muscular a cada uno de los estímulos. [51].

- *Estimulación tetánica*

Consiste en una estimulación con pulsos bifásicos de unos 200ms a una frecuencia de 50Hz (Un estímulo cada 20 ms durante 5 s) que da lugar a una contracción tetánica del músculo estimulado.

- *Estimulación de contracción única posttetánica (Facilitación posttetánica)*

Es específico del bloqueo no despolarizante y consiste en la aplicación de un estímulo simple de 0.15 Hz, 6 s después de un estímulo tetánico. La contracción producida por una estimulación simple posterior a una estimulación tetánica se ve aumentada por el fenómeno de “facilitación posttetánica”

- *Cómputo posttetánico PTC*

Consiste en una estimulación tetánica a 50 Hz durante 5 segundos, seguida tras un intervalo libre de 3 segundos, de 10 a 20 estimulaciones simples a una frecuencia de 1 Hz. Las respuestas musculares a los estímulos de baja frecuencia pueden medirse gracias a la facilitación posttetánica y se utilizarán para valorar la intensidad de los bloqueos profundos en los cuales no hay respuesta al estímulo simple ni al tren de cuatro.

- *Estimulación tetánica doble o estímulo de doble ráfaga (DBS 3,3, DBS 3,2)*

Consiste en dos series de estimulación muy breves a 50 Hz, separados por un intervalo de 750 ms. Cada serie consta de tres impulsos de onda cuadrada bifásica de 0.2 ms (DBS 3.3). En el DBS 3.2 la primera ráfaga tiene tres impulsos y la segunda ráfaga, dos.

El primero es más sensible y menos doloroso que el segundo. Su única indicación es detectar una eventual curarización residual.

Teóricamente cualquier nervio motor del que dependan uno o varios músculos puede emplearse para llevar a cabo la monitorización neuromuscular. Sin embargo el que mas frecuentemente se elije en la práctica diaria es el nervio cubital. Los electrodos se aplican en la cara anteroexterna de la muñeca , colocando el electrodo distal 1 cm proximal al pliegue donde cruza el borde radial del tendón del flexor cubital del carpo y el electrodo proximal 2 a 3 cm respecto al distal. Los músculos que responden al estímulo y en los que se recoge la respuesta suelen ser los de la eminencia hipotenar, los interóseos y el aproximador del pulgar [43, 48-51].

MATERIAL Y MÉTODOS:

Con la aprobación del comité de Enseñanza, Investigación y Bioética del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional “La Raza”, y con el consentimiento informado de los pacientes, se realizó en un grupo de pacientes de la Institución un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y cegado durante el periodo comprendido de enero a mayo de 2012, para determinar la eficacia clínica de la relajación neuromuscular del bromuro de rocuronio genérico en comparación al bromuro de rocuronio original. La población de estudio comprendió 96 pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general mediante intubación endotraqueal por sesenta minutos o más, de cualquier género, con edades comprendidas entre 18 y 60 años, aquellos con un riesgo anestésico quirúrgico según la ASA I- III, sin historia personal o familiar de enfermedad neuromuscular, ni tratamiento con drogas (aminoglucosidos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos), que alteraran la farmacocinética y/o farmacodinamia de los relajantes neuromusculares, que aceptaron participar en el estudio. Se excluyeron a aquellos pacientes con alguna contraindicación para la administración de bromuro de rocuronio o cualesquier otro agente empleado durante el estudio, aquellos pacientes con insuficiencia hepática y/o renal, o bien alteraciones en el equilibrio hidroelectrolítico y ácido-base, así como también aquellos con antecedentes personales o familiares de pseudocolinesterasa atípica. El criterio de eliminación fue una falla en el registro de las variables y aquellos pacientes que por circunstancias imprevistas llegaron a requerir una dosis diferente de cualquiera de los agentes para su procedimiento. De acuerdo a la programación quirúrgica, el día previo a la cirugía el residente de anestesiología encargado del caso, identificó aquellos pacientes que serían sometidos a cirugía bajo anestesia general mediante intubación endotraqueal y los invitó a participar en el estudio, una vez aceptado se recabó el consentimiento informado

(Anexo 2). A su llegada a quirófano se les monitoreo la presión arterial no invasiva (PANI), frecuencia cardiaca (FC), electrocardiografía continua (EKG) y saturación de oxígeno (SpO₂) con un equipo multiparámetro Dash 4000 (Órganon Teknika NV Belgium). Se le instaló una cánula nasal para la administración de oxígeno suplementario a un flujo de 2 Lt·min⁻¹. Posteriormente el investigador principal les asigno aleatoriamente a cualquiera de los grupos, mediante el método de canicas de colores, con el propósito de evitar o minimizar sesgos de información: El grupo I (canica color blanco) recibió bromuro de rocuronio ESMERON y el grupo II (canica color verde) recibió bromuro de rocuronio VITALIS, todos a dosis de 0.7 mg·kg⁻¹. Todos los investigadores excepto el designado para dispensar el fármaco de estudio (investigador principal) fueron ciegos con respecto al grupo que pertenecía el bromuro de rocuronio. El operador (residente de anestesiología) que hizo la medición de los tiempos con el sistema TOF Watch SX (Órganon Teknika NV Belgium), desconocía el grupo al cual el paciente fue asignado, se le entrego una jeringa la cual estaba marcada como relajante que siempre contenía un volumen de 10 cc y ya que el bromuro de rocuronio es incoloro, no posee un olor característico, ni se precipita al contacto con soluciones cristaloides, no fue posible diferenciar al momento de la inducción anestésica a que grupo correspondía. A continuación se le coloco al paciente un dispositivo TOF Watch SX (Órganon Teknika NV Belgium) para la evaluación de la transmisión neuromuscular mediante un método acelerográfico. El cual se coloco en el trayecto del nervio cubital a nivel de la muñeca mediante electrodos de superficie y un transductor. Se limpio exhaustivamente la piel con alcohol yodado antes de colocar el dispositivo para evitar los altos valores de resistencia eléctrica. Los electrodos: uno positivo (rojo) tuvo una localización proximal y el otro negativo (negro) tuvo una localización distal, separados de 2 a 3 centímetros. El transductor se coloco en el

pulpejo del primer dedo de la mano en forma longitudinal. La técnica anestésica fue la misma para todos los pacientes, recibieron ansiólisis con fentanil $2 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$, midazolam $50 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}$ y se inicio una infusión de cristaloides de $4 \text{ mL}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ por vía intravenosa, posteriormente se inicio la respuesta del aductor del pulgar a un estímulo supramáximo en el tren de cuatro programada con una frecuencia de 2Hz cada 12 segundos, estableciéndose así los valores basales. La inducción fue por vía intravenosa con propofol $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, fentanil $5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ y rocuronio $0.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. La laringoscopia se realizó cuando los valores del TOF Watch SX (Órganon Teknika NV Belgium) se encontraban en 0. El mantenimiento anestésico se llevó a cabo con sevoflurano y fentanil $0.08 \mu\text{g}\cdot\text{Kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$. La ventilación mecánica se ajusto en función del CO_2 teleespiratorio y del intercambio de gases, equiparando el manejo de todos los pacientes. La frecuencia cardiaca (FC), presión arterial sistólica (TAS) y presión arterial diastólica (TAD) y fueron medidos desde su llegada a quirófano cada 5 min, mientras que la relajación neuromuscular se evaluó cada 12seg hasta finalizada la cirugía. Para describir el curso temporal del bloqueo neuromuscular se determinaron los siguientes parámetros:

1. Tiempo de inicio
 - a. Tiempo de la primera inhibición
 - b. Tiempo de latencia
 - c. Tiempo de transición
2. Índice de bloqueo máximo
3. Duración clínica eficaz (DUR 25)
4. Índice de recuperación 25-75 (IR 25-75)
5. Índice de recuperación 25-90 (IR 25-90)
6. Índice de recuperación 25-09 (IR 25-09)

El registro para evaluar las variables fue en siete tiempos diferentes: **T₀**: Valores basales, posterior a la ansiólisis, antes de la inducción anestésica, **T₁**: posterior a la inducción anestésica, cuando se presentó la primera inhibición, **T₂**: posterior a la inducción anestésica, y antes de la intubación endotraqueal, cuando el paciente reporto 5% de actividad neuromuscular, **T₃**: cuando el paciente recupero el 25% de la actividad neuromuscular, **T₄**: cuando el paciente recupero el 50% de la actividad neuromuscular, **T₅**: cuando el paciente recupero el 75% de la actividad neuromuscular y **T₆**: cuando el paciente recupero el 90% de la actividad neuromuscular. Los tiempos y valores de las variables se registraron en una hoja diseñada para tal fin (**Anexo 1**). La eficacia clínica se determino en función de los parámetros que describen el curso temporal del bloqueo neuromuscular (Tiempo de inicio, tiempo de la primera inhibición, tiempo de latencia, índice de bloqueo máximo, duración clínica eficaz, índice de recuperación 25-75, índice de recuperación 25-90 e índice de recuperación 25-09), considerándose eficaz si los valores obtenidos se encontraban dentro del $\pm 20\%$ de los valores establecidos como normales.

Para el análisis de variables, se realizo estadística descriptiva, utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Para variables cuantitativas y con distribución normal, se obtuvo media aritmética y desviación estándar; para cualitativas nominales tasas de razones y proporciones.

La estadística inferencial se obtuvo por medio de un análisis de varianza (ANOVA) usando un modelo lineal general (GLM) con un intervalo de confianza del 90% para que la diferencia entre las medias de las dos formulaciones no excediera de 20%. Si los valores de las variables no seguían una distribución normal, se utilizo la transformación logarítmica (logaritmos naturales). Cuando no se asumió una distribución normal de las variables a pesar de la transformación logarítmica se utilizó el test de Wilcoxon (no

paramétrico). En todos los casos un valor de $p < 0.05$ fue considerado estadísticamente significativo.

Para el procesamiento y análisis estadístico de los datos, se construyó una base de datos electrónica con el software SPSS versión 20.0 para Macintosh (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Los resultados se presentaron en tablas y gráficas.

RESULTADOS

Se incluyeron 101 pacientes, de los cuales se eliminaron 5, 4 de ellos por fallas en el registro de las variables y 1 por requerir más dosis de inductor a lo previsto. De los 96 restantes, se distribuyeron en 2 grupos, el grupo I (n=48) recibió bromuro de rocuronio en su versión original (grupo control) y el grupo II (n=48) recibió bromuro de rocuronio en su versión genérica (grupo problema), ambos a dosis de $0.7 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Quedaron incluidos pacientes de 23 a 55 años con un promedio de 45.02 años, 54 pacientes fueron del género masculino y 42 del género femenino, y el estado físico constituyo 30 para el I, 10 para el II y 56 para el III según la ASA. Las características poblacionales se resumen en la Tabla 1. La distribución de los pacientes en cada grupo fue homogénea ya que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las características de cada grupo.

Tabla 1. Demografía de la muestra.			
Variable	Grupo I (n=48)	Grupo II (n=48)	P
Edad (años)	43.15 ± 10	46.9 ± 12	0.315
Peso (kg)	72.7 ± 15	80.25 ± 13	0.111
Talla (m)	1.67 ± 0.09	1.73 ± 0.09	0.08
Género (M/F)	26/15	28/15	0.716
ASA (I/II/III)	14/6/27	16/4/29	0.641

* Valores promedio ± desviación estándar. **ASA:** American Society Anesthesiologist

Los tipos de cirugías se muestran en la Tabla 2, teniendo mayor frecuencia los procedimientos de cirugía general con el 35.42%.

A su llegada a quirófano se registraron las siguientes variables y se compararon en condiciones basales entre ambos grupos, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas (Tabla 3). A su vez dichos valores fueron comparados con los obtenidos en los diferentes tiempos.

Tabla 2. Tipos de cirugías		
	Frecuencia	Porcentaje
Urológica	17	17.71
General	34	35.42
Plástica y reconstructiva	9	9.38
Cardiovascular	3	3.12
Neurológica	20	20.83
Maxilofacial	5	5.21
Angiología	5	5.21
Coloproctología	3	3.12
Total	96	100.00

Tabla 3. Variables en condiciones basales			
Variable	Grupo I (n=48)	Grupo II (n=48)	p
FC (lpm)	73.81 ± 14.72	78.56 ± 17.57	0.342
TAM (mmHg)	90.19 ± 7.88	92.81 ± 8.07	0.405
TOF (%)	93.63 ± 0.89	94.75 ± 1.65	0.564
* Valores promedio ± desviación estándar. FC: Frecuencia cardiaca; TAM: Presión arterial media; TOF: <i>Train of four</i> .			

Las variaciones de la frecuencia cardiaca (FC), registradas durante el estudio en los grupos original y genérico, se muestran en la Tabla 4. En ambos grupos muestra una muy sutil tendencia al ascenso durante el comienzo de acción de bloqueo máximo que tiende a retornar a los valores basales al finalizar el estudio, sin embargo al análisis estadístico no encontramos diferencias significativas.

Las variaciones en la presión arterial media (TAM) registradas durante el estudio en los grupos original y genérico, se muestran en la Tabla 5. En ambos grupos muestra una muy sutil tendencia al ascenso durante el comienzo de acción de bloqueo máximo que tiende a retornar a los valores basales al finalizar el estudio, sin embargo al análisis estadístico no encontramos diferencias significativas.

Tabla 4. Frecuencia cardiaca.			
Tiempo	Grupo I (n=48)	Grupo II (n=48)	p
T ₀	73.81 ± 14.72	78.56 ± 17.57	0.342
T ₁	73.25 ± 11.5	76.17 ± 10.32	0.475
T ₂	81.19 ± 16.19	86.42 ± 19.33	0.371
T ₃	73.69 ± 11.13	75.94 ± 9.99	0.305
T ₄	72.88 ± 13.04	70.88 ± 18.29	0.418
T ₅	71.00 ± 11.67	72.81 ± 16.16	0.416
T ₆	74.88 ± 10.31	73.50 ± 13.76	0.527

* Valores promedio ± desviación estándar. **T₀**: Valores basales, posterior a la ansiólisis, antes de la inducción anestésica, **T₁**: posterior a la inducción anestésica, cuando se presento la primera inhibición, **T₂**: posterior a la inducción anestésica, y antes de la intubación endotraqueal, cuando el paciente reporto 5% de actividad neuromuscular, **T₃**: cuando el paciente recupero el 25% de la actividad neuromuscular, **T₄**: cuando el paciente recupero el 50% de la actividad neuromuscular, **T₅**: cuando el paciente recupero el 75% de la actividad neuromuscular y **T₆**: cuando el paciente recupero el 90% de la actividad neuromuscular.

Tabla 5. Presión Arterial Media.			
Tiempo	Grupo I (n=48)	Grupo II (n=48)	p
T ₀	90.19 ± 7.88	92.81 ± 8.07	0.405
T ₁	91.81 ± 10.56	93.46 ± 9.63	0.630
T ₂	104.06 ± 18.77	106.93 ± 12.51	0.596
T ₃	90.83 ± 12.00	90.65 ± 11.09	0.733
T ₄	91.02 ± 10.90	90.74 ± 9.77	0.485
T ₅	91.54 ± 9.09	92.06 ± 8.93	0.511
T ₆	90.44 ± 11.98	91.74 ± 9.81	0.564

* Valores promedio ± desviación estándar. **T₀**: Valores basales, posterior a la ansiólisis, antes de la inducción anestésica, **T₁**: posterior a la inducción anestésica, cuando se presento la primera inhibición, **T₂**: posterior a la inducción anestésica, y antes de la intubación endotraqueal, cuando el paciente reporto 5% de actividad neuromuscular, **T₃**: cuando el paciente recupero el 25% de la actividad neuromuscular, **T₄**: cuando el paciente recupero el 50% de la actividad neuromuscular, **T₅**: cuando el paciente recupero el 75% de la actividad neuromuscular y **T₆**: cuando el paciente recupero el 90% de la actividad neuromuscular.

Las variables farmacocinéticas registradas mediante el dispositivo TOF Watch SX (Órganon Teknika NV Belgium), se muestran en la *Tabla 6*. La duración clínica eficaz (duración hasta la recuperación espontánea del 25% de la transmisión neuromuscular) con esta dosis oscila entre 30 y 40 minutos. En promedio, la duración total (tiempo hasta la recuperación espontánea del 90% de la transmisión neuromuscular) fue de 50

minutos. El tiempo promedio de la recuperación espontánea del 25 al 75% de la transmisión neuromuscular (índice de recuperación), fue de 14 minutos. Al análisis estadístico de las variables, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 6. Farmacocinética.			
Variable	Grupo I (n=48)	Grupo II (n=48)	p
Tiempo de inicio (seg)	120.3 ± 45.1	123.5 ± 40.4	0.430
Tiempo de latencia (seg)	36.5 ± 14.2	38.2 ± 14.2	0.318
IBM (seg)	169.3 ± 59.1	171.3 ± 60.1	0.277
DUR 25 (min)	38.04± 6.21	35.97± 9.74	0.257
IR 25-75	13.25 ± 2.74	12.94 ± 2.88	0.244
IR 25-90 (min)	14.97 ± 19.32	15.02 ± 19.08	0.236
IR 25-09	49.19 ± 19.32	46.06 ± 19.08	0.217
* Valores promedio ± desviación estándar. IBM: Índice de bloqueo máximo; DUR 25: Duración clínica eficaz; IR 25-75: Índice de recuperación 25-75; IR 25-90: Índice de recuperación 25-90; IR 25-09: Índice de recuperación 25-09.			

En la Tabla 7 se muestra el total de los pacientes que presentaron reacciones alérgicas posteriores a la administración de bromuro de rocuronio. Evidenciándose una mayor incidencia en la presentación genérica que en la original con diferencias estadísticamente significativas.Dichos efectos indeseables no tuvieron consecuencias intra ni postoperatorias.

Tabla 7. Reacciones alérgicas			
Pacientes	Grupo I (n=48)	Grupo II (n=48)	Total
Con alergia	9 (18.75%)	1 (2.08%)	10 (10.42%)
Sin alergia	39 (81.25%)	47 (97.92%)	86 (89.58%)
Total	48 (100%)	48 (100%)	96 (100%)
*Población (porcentaje). $p < 0.001$.			

DISCUSIÓN

El Rocuronio es un relajante muscular no despolarizante de origen aminoesteroideo cuya característica mas importante es su tiempo de latencia muy rápido que le proporciona un comienzo de acción extraordinariamente corto, obteniendo óptimas condiciones de intubación, con escasos efectos adversos. La DE₉₀ (dosis requerida para producir una depresión del 90% de la transmisión neuromuscular del musculo abductor del pulgar a la estimulación del nervio cubital) durante la anestesia intravenosa es de 0.35 mg·kg⁻¹ de peso corporal. Sin embargo se sugieren 2 x DE₉₀ para obtener condiciones adecuadas para la intubación en el 80% de los pacientes dentro del primer minuto, posterior a la inducción anestésica[52, 53], lo que coincide con las dosis empleadas en nuestro estudio, al suministrar el bromuro de rocuronio a 0.7 mg·kg⁻¹.

La interacción entreagentes anestésicos (inhalados o endovenosos) y relajantes neuromusculares ha sido estudiada ampliamente por diversos autores[52-56]. Cuando los halogenados son suministrados a menos de 1.0 CAM, no muestran algún efecto sobre la relajación neuromuscular. Sin embargo por arriba de este intensifica de manera parcial el bloqueo neuromuscular inducido por agentes relajantes musculares[52, 54]. El sevoflurano utilizado en este estudio no potencio el efecto del rocuronio. Mientras que cuando los anestésicos son administrados por vía endovenosa, no muestran algún efecto sobre la relajación neuromuscular, lo que coincide con nuestros hallazgos, ya que las dosis de fentanil empleadas no mostraron un efecto clínicamente significativo sobre el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio.

El bromuro de rocuronio puede provocar alteraciones cardiovasculares por bloqueo de receptores muscarínicos, bloqueo ganglionar, aumento de la liberación de noradrenalina y bloqueo de su captación, o liberación de histamina[52, 57]. A las dosis utilizadas en nuestro estudio, el bromuro de rocuronio mostró poca o ninguna actividad, mostrando

un ligero efecto vagolítico, durante el comienzo de acción del bloqueo máximo, con un aumento ligero y clínicamente insignificante de la frecuencia cardiaca de hasta del 10% y un incremento de la presión arterial media del 15% respecto a los valores basales, lo que coincide con lo reportado por Maddineni y colaboradores [55] quienes estudiaron los efectos hemodinámicos del rocuronio comparando 0.6 y 0.9 mg/kg de rocuronio bajo anestesia intravenosa con fentanil y anestesia inhalatoria con halotano en 4 grupos de 10 pacientes cada uno. La frecuencia cardíaca y la presión arterial media se registraron antes y después de inducir la anestesia y a intervalos de 1 minuto durante 5 minutos tras la administración de rocuronio. No hubo cambios significativos en la frecuencia cardíaca ni en la presión arterial media tanto con la dosis de 0.6 mg/kg como con la de 0.9 mg/kg de rocuronio bajo anestesia intravenosa ni inhalatoria.

La monitorización neuromuscular es el proceso de reconocimiento y evaluación periódica de potenciales problemas fisiológicos, e implica observar y vigilar al paciente, utilizar una instrumentación adecuada para cada caso y tener la capacidad para interpretar de forma correcta los datos. De la valoración conjunta de esta información se adoptarán las decisiones terapéuticas tendientes a disminuir las complicaciones perioperatorias. El tren de cuatro sigue siendo el método estándar [52, 58] para la monitorización neuromuscular desde la publicación de Ali y colaboradores, en 1970 [59]. Aunque nunca se ha investigado de manera específica, muchos investigadores han descubierto una gran variabilidad en los parámetros farmacocinéticos entre los pacientes estudiados [58, 60-64]. Varios factores, como la presencia de enfermedades concomitantes (falla hepática o renal), afectan dichos parámetros. Nuestros resultados difieren de lo reportado por Szmuk y colaboradores [65] y Tan y colaboradores [66] quienes reportan una reducción del tiempo de inicio del 22% asumimos que los resultados obtenidos se deben a la edad media de los pacientes

en el grupo de estudio que era de 37 años (no como en el nuestro que es de 45.02 años) y a que el método de monitorización empleado fue de tipo visual. En nuestro estudio, los valores de las variables para determinar eficacia clínica desde su inicio hasta finalizado el estudio, no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que recibieron la versión original y la genérica, la discordancia con otros autores puede deberse a la rigurosidad de los criterios de exclusión que se emplearon.

.El bromuro de rocuronio genérico evidenció un inicio de acción rápido, similar al del original y una duración de acción intermedia, proporcionando buenas condiciones de intubación.

Una observación adicional en nuestro estudio fue la presencia de efectos adversos del bromuro de rocuronio en su versión genérica, con una mayor prevalencia en el grupo II, en donde 9 pacientes (18.75%) fueron tratados con esteroide e inhibidores H₁, a diferencia del grupo I donde fue necesario suministrar tratamiento a sólo 1 paciente (2.08%), mostrando un espectro de relevancia clínica, determinado por la liberación de histamina a partir de los mastocitos. Aunque los derivados de la bencilisioquinolinas son más susceptibles de liberar histamina que los aminoesteroides, en nuestro estudio en bromuro de rocuronio genérico mostró una mayor incidencia de reacciones alérgicas.

CONCLUSIÓN

Hasta el momento, dentro de la literatura documentada a nivel mundial no se había realizado un estudio en el que se comparara la eficacia clínica de la relajación neuromuscular del bromuro de rocuronio genérico en comparación con el bromuro de rocuronio original. Los parámetros hemodinámicos y farmacocinéticos fueron similares en ambos grupos de pacientes durante todo el estudio ($p>0.05$), sin embargo la presencia de eventos adversos (reacciones alérgicas) fue significativamente mayor en el grupo genérico (9 pacientes *vs* 1 paciente, $p<0.001$).

Los resultados sugieren que la eficacia clínica de la relajación neuromuscular del bromuro de rocuronio genérico es igual a la del bromuro de rocuronio original. Se recomiendan estudios subsecuentes para indagar la seguridad del mismo en lo que respecta a efectos adversos de la versión genérica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Bovet D. The relationships between isosterism and competitive phenomena in the field of drug therapy of the autonomic nervous system and that of the neuromuscular transmission *Nobel Lecture, December 11, 1957*.
2. Beecher, HK, Todd, DP. A Study of deaths associated with anaesthesia and surgery. *Ann Surg.* 1954, 140:2-34.
3. Rushman, GB, Davies, NJH, Atkinson, RS *Intravenous Drugs in Anaesthesia*, en *A Short History of Anaesthesia*, Editorial Butterworth Heinemann, Oxford, 1996.
4. Muir AW, Huston J, Green KL, Marshall RJ, Bowman WC, Marshall IG. Effects of a new neuromuscular blocking agent (ORG 9426) in anaesthetized cat and pigs and in isolated nerve-muscle preparations. *Br J Anaesth.* 63: 400-410. 1989.
5. Pühringer, F.K., Khuenl-Brady, K.S., et al. «Evaluation of the endotracheal intubating conditions of Rocuronium (Org 9426) and succinyl choline in outpatient surgery» *AnesthAnalg.* 75: 37-40. 1992.
6. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly patients. *AnesthAnalg* 1993; 77: 1193-7
7. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents: How do they compare with established agent?. *Drugs* 2001; 61: 919-942
8. Pierda JM, Kleef UW, Lambalk LM. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 38: 430-5

9. Moore EW, Junter JM. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *Br J Anaesth.* 2001; 87:912-25.
10. Registro sanitario de medicamentos. Disponible en: <http://www.cofepris.gob.mx/AS/Paginas/Registros%20Sanitarios/RegistroSanitarioMedicamentos.aspx>
11. NORMA Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/177ssa18.html>
12. Reglamento de insumos para la salud. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/ris.html>
13. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP); European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, Note for Guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence, London, 2001. Disponible en: http://www.emea.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003519.pdf
14. Nuwer MR, Browne TR, Dodson WE, et al: Genericsubstitutions for antiepileptic drugs. *Neurology* 1990; 40: 1647-51.
15. Borgerhini G.: The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *ClinTher* 2003; 25: 1578-92.
16. Feely M, Crawford P, Krämer G, Guberman A: Riskmanagement in epilepsy: generic substitution and continuity of supply.; *The European Journal of HospitalPharmacy Science* 2005; 11: 83-7.

17. Crawford P, Hall WW, Chappell B, Collings J, Stewart A. Generic Prescribing for epilepsy: is it safe? *Seizure* 1996; 5: 1-5.
18. Guberman A, Corman C, Can J: Generic substitution for brand name antiepileptic drugs: a survey. *NeuroSci* 2000; 27: 37-43
19. Wilner AN.: Therapeutic equivalency of generic antiepileptic drugs: results of a survey. *Epilepsy Behavior* 2004; 5: 995-8
20. Haskins LS, Tomaszewski J, Crawford P.: Patient and physician reactions to generic antiepileptic substitution in the treatment of epilepsy; *Epilepsy & Behavior* 2005; 7: 98-105.
21. Mayer T, May TW, Altenmüller DM, Sandmann M, Wolf P: Clinical problems with generic antiepileptic drugs. *Clin Invest Drug* 1999; 18: 17-22.
22. Burkhardt RT, Leppik IE, Blesi K, Scott S, Gapany SR, Cloyd JC: Lower phenytoin serum levels in persons switched from brand to generic phenytoin. *Neurology* 2004; 63: 1494-6.
23. American Academy of Neurology. Assessment: generic substitution for antiepileptic medication. *Neurology* 1990; 40: 1641-3.
24. Jobst BC, Holmes GL: Prescribing antiepileptic drugs. Should patients be switched on the basis of costs? *CNS Drugs* 2004; 18: 617-28.
25. Wilner AN: Physicians underestimate the frequency of generic carbamazepine substitution: results of a survey and review of the problem; *Epilepsy Behavior* 2002; 3: 522-5.
26. Banahan BF, Bonnarens JK, Bentley JP: Generic substitution of NTI drugs: issues for formulary committee consideration. *Formulary* 1998; 33: 1082-96.
27. Recommendations of the Italian League Against Epilepsy working Group on Generic Products of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2006, 47 (suppl 5): 16-20.

28. Bialer M. Generic products of antiepileptic drugs (AEDs): Is it an Issue? *Epilepsia* 2007, 48: 1825-1832.
29. Krämer G, Biraben A, Carreño M, et al. Current approaches to the use of generic antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2007, 11: 46-52.
30. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatment. *Lancet Neurol* 2007; 6:4 65-8.
31. Sánchez C. Comercialización, prescripción y dispensación de medicamentos con nombres genéricos en Cuba. Un enfoque regulador. *Rev Cubana Farm* 2003;38(1): mayo-agosto.
32. Abasava GI, Delfín M, Muñoz E. Algunos aspectos de los estudios sobre la biodisponibilidad de los medicamentos. *Rev Cubana Farm* 1978;12:3-18
33. WHO. Multisource (generic) Pharmaceutical Products: Guidelines on Registration Requirements to Establish Interchangeability. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Geneva: 1996. (WHO Technical Report Series No. 863).
34. Buenas Prácticas de Producción de Productos Farmacéuticos. Norma Cubana NC 26-211: 92. Ciudad de La Habana, Marzo de 1992.
35. Henríquez RD. Biopharmaceutical and Clinical Evaluation of Chitin. *J Hung Pharm Soc* 1988;32:493.
36. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anestesiol* 2006; 72: 97-109
37. Cope TM, Hunter JM. Selecting Neuromuscular -Blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003; 20:125-140.

38. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8
39. John AD, Sieber FE. Age associated issues: geriatrics. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; 22: 45-80
40. Evers BM, Townsend Jr CM, Thompson JC. Organ physiology of aging. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 23-39
41. Muravchick S. Anesthesia for the elderly. In Miller RM, editor. 5th edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2140-56
42. Kurz A, Plattner O, Sessler DI. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during anesthesia is lower in the elderly than in younger patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 465-69.
43. Veering VT, Buro AG, Souverijn JH. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein. *Br J Clin Pharmacol* 1984; 27: 91-7
44. Cameron M, Donati F, Varin F. In Vitro plasma protein binding of neuromuscular blocking agents in different subpopulations of patients. *Anesth Analg* 1995; 81: 1019-25
45. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975; 45: 570-4
46. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of the residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71
47. Sundman E, Uitt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Ericsson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in

- partially paralyzed humans. Pharyngeal videography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 977-84
48. Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 1083-91
49. Ornstein E, Lien CA, Matteo RS. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 520-5.
50. Puhlinger F.K., Heier T, Dodgson M, Erkola P, Goonetilleke P, Hofmockel R, Gaetke MR, Mortensen CR. Double-blind comparison of the variability in spontaneous recovery of cisatracurium- and vecuronium- induced neuromuscular block in adult and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 364-371
51. Keles GT, Yentur A, Sakarya CM. Assessment of neuromuscular and haemodynamic effects of cisatracurium and vecuronium under sevoflurane-remifentanyl anaesthesia in elderly patients. *European Journal of Anaesthesiology* 2004; 21: 877-881.
52. Morgan GE, Mikhail MS: *Anestesiología clínica*, 4th Edition. Edited by Manual Moderno. México, D.F. (México), 2007.
53. Castillo-Peralta LA, Mandujano-Martínez AM, Castillo-Zamora C, Gutiérrez-Castrellón P. Dosis efectivas de rocuronio para intubación satisfactoria en niños menores de 2 años sometidos a cirugía. *Rev Mex Anest.* 2004, 27 (4): 196-199.
54. Eriksson L. The effects of residual neuromuscular block and volatile anesthetics on the control of ventilation. *Anesth Analg.* 1999; 89: 243-251.

55. Maddineni VR, McCoy EP, Mirakur RK, McBride RJ: Onset and duration of action and hemodynamic effects of rocuronium bromide under balanced and volatile anesthesia. *Acta Anaesthesiol Belg* 1994; 45: 41-7
56. Browman WC. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol* 2006; 147 Suppl 1: S277-86.
57. Megorian T, Flannery KB, Miller Rd. Comparison of rocuronium, succinylcholine and vecuronium for rapid sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 913-918.
58. Gatke M, Viby-Mogensen J, Rosenstock C. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: Less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:207-213.
59. Ali HH, Utting JE, Gray TC. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1970;42:967-977.
60. Kim K, Lew S, Cho H. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg.* 2002;95:1656-1660.
61. Cammu G, Baerdemaeker L, den Blauwen N. Postoperative residual curarization with cisatracurium and rocuronium infusions. *Eur J Anaesthesiol* 2002;19:129-134.
62. Debaene B, Plaud B, Marie-Pierre Dilly M. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003;98:1042-8.
63. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a

- prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *AnesthAnalg* 2004;98:193-200.
64. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *AnesthAnalg* 2008;107:130-7.
65. Szmuk P, Ezri T, Chelly JE, Katz J. The onset time of rocuronium is slowed by esmolol and accelerated by ephedrine. *AnesthAnalg* 2000;90: 1217-1219.
66. Tan CH, Onisong MK, Chiu WK. The influence of induction technique on intubating conditions 1 min after rocuronium administration: a comparison of a propofol-ephedrine combination and propofol. *Anaesthesia* 2002; 57: 223-226 .

ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

DATOS DEMOGRAFICOS							
Nombre del paciente							
Registro:				Anestesiólogo:			
Diagnóstico preoperatorio:							
Cirugía realizada:							
Edad:	ASA:	Peso	Talla:				
Comorbilidades:							
Tiempo anestésico:				Tiempo quirúrgico			
Grupo de estudio:	ESMERON ()	VITALIS ()	DESPROXYL ()				
REGISTRO DE VARIABLES							
	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	T ₄	T ₅	T ₆
Hora							
FC							
TAS							
TAD							
TAM							
CURSO TEMPORAL DEL BLOQUEO							
Tiempo de la primera inhibición		Duración clínica eficaz					
Tiempo de latencia		IR 25-75					
Tiempo de transición		IR 25-90					
Índice de bloqueo máximo		IR 25-09					
<p>T₀: Valores basales, posterior a la ansiólisis, antes de la inducción anestésica, T₁: posterior a la inducción anestésica, cuando se presente la primera inhibición, T₂: posterior a la inducción anestésica, y antes de la intubación endotraqueal, cuando el paciente reporte 0% de actividad neuromuscular, T₃: cuando el paciente haya recuperado el 9% de la actividad neuromuscular, T₄: cuando el paciente haya recuperado el 25% de la actividad neuromuscular, T₅: cuando el paciente haya recuperado el 75% de la actividad neuromuscular y T₆, cuando el paciente haya recuperado el 90% de la actividad neuromuscular. ASA: America Society Anesthesiologist, FC: frecuencia cardiaca, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, TAM: Tensión arterial media, IR 25-75: Índice de recuperación 25-75, IR 25-90: Índice de recuperación 25-90, IR 25-09: Índice de recuperación 25-09.</p>							



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN
PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Eficacia Clínica de la Relajación Neuromuscular del Bromuro de Rocuronio Genérico Respecto al Bromuro de Rocuronio Original.
Lugar y fecha:	México, D.F., a _____ de _____ del 2012.
Número de registro:	R-2012-1912-348862
Justificación y objetivos del estudio:	El objetivo del estudio es determinar la eficacia clínica de la relajación muscular del medicamento genérico en comparación al original, para poder establecer su bioequivalencia, utilidad, costos, beneficios y su posición en el mercado.
Procedimientos:	Mi participación en el proyecto consistirá en que durante la cirugía se me administre al azar cualesquiera de las diferentes comercializaciones que existen en el mercado de un mismo medicamento (rocuronio) para medir y comparar su efectividad, mediante el empleo de un monitor de relajación muscular, el cual emplea pequeñas descargas eléctricas en el nervio que estimula el musculo a estudiar.
Posibles riegos y molestias:	Debido a que el rocuronio es un fármaco que se utiliza en forma rutinaria durante la anestesia, según los estándares establecidos a nivel internacional para el manejo de los pacientes sometidos a cirugía de cualquier índole, la posibilidad de efectos indeseables es escasa, sin embargo puede presentarse reacción alérgica al medicamento.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Debido a que el rocuronio produce relajación muscular, puede resultar benéfico para mejorar la calidad de la anestesia, facilitando la realización de la cirugía, disminuyendo el tiempo de la misma, con un rápido despertar y menos efectos indeseables: como sensación de falta de aire al despertar.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se han comprometido a proporcionarme información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar mi parecer respecto a la permanencia en el mismo.
Participación o retiro:	Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.
Privacidad y confidencialidad	Se me ha garantizado que no se me identificaran en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial.

Beneficios al término del estudio:

Debido a que decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria y no tendré que hacer gasto alguno durante el estudio, no recibiré pago de ninguna índole por mi participación, solo la satisfacción de haber contribuido a la generación de nuevos conocimientos que en un futuro puedan beneficiar a otros pacientes.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigador responsable: Dr. Víctor León Ramírez, a la que se le puede localizar en el Servicio de Anestesiología del Hospital, ubicado en Seris y Zachila s/n. Col. La Raza, Deleg. Azcapotzalco, CP 02990, México D.F. o en el Tel: 557 82 10 88 Ext: 23075 y 23076.

Colaboradores: Dra. Janaí Santiago López
Dr. Raúl Alejandro Roque Nieto

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México D.F., C.P. 06720. Teléfono: (55)56 27 69 00. Correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

_____ Nombre y firma del paciente	_____ Nombre y firma del investigador
Testigo 1	Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre dirección, relación y firma