



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SUBDIRECCION CORPORATIVA DE SERVICIOS MEDICOS
GERENCIA DE REGULACION Y DESARROLLO MEDICO
PETROLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL NORTE

*“DETERMINACION DE LA INCIDENCIA DE PARALISIS NEUROMUSCULAR
RESIDUAL POSTOPERATORIA CON EL USO DE AGENTES
BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES DE ACCION INTERMEDIA EN EL
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS”*

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA

P R E S E N T A

DRA. MARIANA ARCEO TOVAR

DR. JORGE ZEPEDA ZARAGOZA

DIRECTOR HOSPITAL CENTRAL NORTE PETROLEOS MEXICANOS

DRA GUADALUPE GRISELDA MUZQUIZ BARRERA

JEFE DEL SERVICIO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

DR. ARTURO SILVA JIMENEZ

JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGIA

DRA. NANCY ESCOBAR ESCOBAR

MÉDICO ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA Y ASESOR
DE TESIS

DR GABRIEL OLVERA MORALES

MÉDICO ADJUNTO DE LA ESPECIALIDAD DE ANESTESIOLOGIA Y ASESOR
DE TESIS

DEDICATORIA

A mi hermosa familia ya que me brindan el apoyo, el cariño, la alegría y me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante, a todos y cada uno de ustedes mis padres, abuelos, tíos, tías, primas, sobrinos, mi querida hermanita. Los amo profundamente y siempre están en mi corazón.

A Marcelo por su amor, paciencia, comprensión y apoyo incondicional.

A mis maestros, gracias por su tiempo, confianza, apoyo así como por la sabiduría que me transmitieron en el desarrollo de mi formación profesional, por ser ejemplos a seguir como anestesiólogos y como personas.

A mis amigos, por soportar mis ausencias, aceptarme tal cual soy y siempre estar ahí, cuando los necesito Franco, David, Pactli, Juanjo, Andrea, Yesi.

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría que estas líneas sirvieran para expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han facilitado las cosas para que este trabajo y llegue a un feliz término.

Al servicio de anestesiología del Hospital Central Norte, residentes y adscritos, que durante estos tres años fueron mi segunda familia. En especial al Dr. Arturo Silva Jiménez, jefe del servicio, por ser el líder de este grupo de trabajo, y mostrar interés, confianza y apoyo constantes en sus residentes.

Gracias a mis maestros: Dr. Iván Urbietta, Dr. León Opalin, Dr. Guillermo Castillo, Dr Héctor Valdés, Dra. Elizabeth Arteaga, Dr. Gabriel Olvera, Dra. Maria Esther Paredes, Dr Pedro García, Dr Hector Santillán, y agradecimiento aparte merece el interés mostrado por mi trabajo y las sugerencias recibidas de la profesora y amiga Dra Nancy Escobar Escobar, con la que me encuentro en deuda por el ánimo infundido y la confianza en mí depositada.

Al servicio de enseñanza por las facilidades otorgadas.

INDICE

- I. MARCO TEÓRICO
 - I.I ANATOMIA Y FISILOGIA DE LA CONTRACCION MUSCULAR
 - I.II HISTORIA
 - I. III BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES
 - I. IV MONITOREO DE LA FUNCION NEUROMUSCULAR
 - I. V PARALISIS RESIDUAL POSTOPERATORIA
 - I. VI ANTAGONISMO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR
- II. PLANTEAMIENTO Y JUSTIFICACION DEL PROBLEMA
- III. HIPOTESIS
- IV. OBJETIVOS
- V. MATERIAL Y METODO
 1. TIPO DE ESTUDIO
 2. DEFINICIÓN DE UNIVERSO
 3. DESCRIPCION CONCEPTUAL DE VARIABLES
 4. SELECCIÓN DE MUESTRA
 - A) TAMAÑO DE LA MUESTRA
 - B) CRITERIOS DE INCLUSIÓN
 - C) CRITERIOS DE EXCLUSIÓN
 - D) CRITERIOS ELIMINACION
- VI. PROCEDIMIENTO
 1. PLAN DE RECOLECCION
 2. ANALISIS
- VII. RESULTADOS
- VIII. DISCUSION
- IX. CONCLUSIONES
- X. CONSIDERACIONES ÉTICAS
- XI. ANEXOS
 - CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES
 - MEDIDAS DE BIOSEGURIDAD
 - RECURSOS PARA EL ESTUDIO
- XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

DETERMINACION DE LA INCIDENCIA DE PARALISIS NEUROMUSCULAR RESIDUAL POSTOPERATORIA CON EL USO DE AGENTES BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES DE ACCION INTERMEDIA EN EL HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PETROLEOS MEXICANOS

I. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL

El bloqueo neuromuscular es uno de los objetivos y componentes de la anestesia general, por lo cual la utilización de bloqueadores neuromusculares en el quirófano es una práctica frecuente que ha resultado importante para el crecimiento y desarrollo de la anestesia y la cirugía.

El conocimiento sobre la anatomía, fisiología y farmacología de la placa neuromuscular, la dinámica de la acetilcolina y la conformación y cinética de los receptores a esta molécula a evolucionado de tal manera que el conocimiento y el empleo clínico de los bloqueadores neuromusculares se ha transformado en una ciencia de gran profundidad y complejidad.

Aunque es un procedimiento habitual, no está exento de riesgos y la correcta utilización de los fármacos que lo producen requiere conocer cuáles son las alternativas terapéuticas, sus indicaciones, así como los mecanismos de control, monitorización y reversión del mismo, si procede, para mejorar la seguridad y bienestar del paciente.

1.1 ANATOMIA Y FISIOLOGIA DE LA CONTRACCION MUSCULAR

Para entender el modo de acción de los relajantes neuromusculares, es necesario comprender las bases estructurales de la fisiología neuromuscular

ANATOMOFISIOLOGIA DEL MUSCULO ESQUELÉTICO.

Todos los músculos esqueléticos están formados por numerosas fibras cuyos diámetros varían entre 10 y 80 micrometros. Cada una de estas fibras está formada a su vez por subunidades más pequeñas. La membrana celular de la fibra muscular recibe el nombre de sarcolema. En cada extremo de la fibra muscular la capa superficial del sarcolema se fusiona con una fibra tendinosa, estas fibras tendinosas a su vez se unen y forman los tendones musculares.

Cada fibra muscular contiene entre varios centenares y millares de miofibrillas. Cada miofibrilla posee unos 1500 filamentos (gruesos) de miosina y 3000 filamentos (finos) de actina, moléculas proteicas polimerizadas responsables de la contracción muscular. Los filamentos de actina y miosina están parcialmente intercalados, lo que hace que las miofibrillas presente bandas claras y oscuras alternantes. Las bandas claras contienen filamentos de actina y se denominan bandas I, las bandas oscuras contienen filamentos de miosina y se denominan bandas A. existen también pequeñas proyecciones de los lados de los filamentos de miosina, denominadas puentes cruzados y hacen prominencia desde la superficie de los filamentos de miosina a lo largo de toda la extensión del filamento excepto en el centro de este. Los extremos de los filamentos de actina están unidos a un denominado disco Z, desde este los filamentos de actina se extienden en ambas direcciones para intercalarse con los filamentos de miosina. El disco Z esta compuesto de proteínas filamentosas, cruza la miofibrilla y también de una miofibrilla a otra. La porción de una miofibrilla situada entre dos discos Z sucesivos se denomina sarcomero.

Dentro de la fibra muscular las miofibrillas están suspendidas en una matriz denominada sarcoplasma, que contiene los componentes intracelulares habituales. Con un elevado número de mitocondrias y un extenso retículo endoplasmico, que en la fibra muscular se denomina retículo sarcoplasmico.

MECANISMO MOLECULAR DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR.

La relación lado a lado de los filamentos de actina y miosina se mantiene mediante un gran número de moléculas filamentosas e una proteína llamada titina. Estas elásticas moléculas de titina actúan como armazón que reviste los filamentos de actina y miosina.

En el estado relajado los extremos de los filamentos de actina procedentes de dos discos Z sucesivos, comienzan a superponerse mínimamente entre si. En el estado “contraído” estos filamentos de actina han sido atraídos hacia dentro de los filamentos de miosina.

Cuando un potencial de acción viaja por la fibra muscular hace que el retículo sarcoplasmico libere grandes cantidades de iones calcio que rápidamente penetran en las miofibrillas. Estos iones calcio activan fuerzas mecánicas generadas por la interacción de los puentes cruzados entre los filamentos de actina y miosina y comienza la contracción. La energía necesaria para que se lleve a cabo el proceso procede de los enlaces de alta energía del ATP que se degrada a difosfato de adenosina. (1)

FISIOLOGIA DE LA PLACA NEUROMUSCULAR.

En la sinapsis entre el axón de una motoneurona situada en las células del asta anterior de la medula espinal, y el grupo de fibras musculares inervadas por dicho axón tiene lugar la transmisión nerviosa gracias a la existencia de una estructura especializada llamada unión neuromuscular o placa motora terminal. Se considera esta unión neuromuscular como la biofase o “compartimento del efecto” para los bloqueadores neuromusculares.

La placa neuromuscular está formada por una neurona motora presináptica, una hendidura sináptica y un elemento postsináptico que en este caso es una fibra muscular.

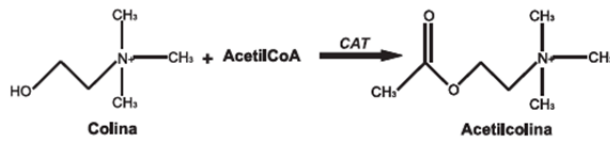
Cada fibra muscular contiene únicamente una unión neuromuscular y por tanto es controlada por una única neurona.

El terminal pre sináptico está constituido por la fibra nerviosa terminal recubierta únicamente por una célula de Schwann ya que a este nivel ha perdido la vaina de mielina.

Las terminaciones axónicas tienen múltiples vesículas rellenas de acetilcolina. La hendidura sináptica (50-60 nm) separa la terminación presináptica de la fibra muscular, contiene una matriz amorfa rica en mucopolisacáridos donde se encuentran las acetilcolinesterasas enzimas sintetizada en la célula muscular y encargadas de la degradación de la acetilcolina. La fibra muscular presenta unas invaginaciones en la zona sináptica que reciben el nombre de pliegues de unión o pliegues sinápticos. En las crestas de estas depresiones se localizan los receptores colinérgicos nicotínicos en alta densidad, ya que en el resto de la membrana plasmática de la fibra muscular esquelética hay muy pocos receptores para la acetilcolina. En cada placa motora hay de 107 a 108 receptores. Y canales de sodio voltaje dependientes que responden a la despolarización producida por un potencial de placa y generan un potencial de acción (2)

SINTESIS DE ACETILCOLINA Y MECANISMO DE ACCION

La acetilcolina se sintetiza en la mitocondria a partir de la acetil coenzima A y la colina en una reacción catalizada por la enzima colina O acetiltransferasa. Las moléculas de acetilcolina junto con adenosin trifosfato (ATP), proteoglicanos y iones calcio, magnesio e hidrogeno son almacenados en vesículas de 40 nm de diámetro en el aparato de Golgi del cuerpo de las neuronas motoras de la medula espinal que migran hacia la unión neuromuscular por transporte microtubular. (3)



La acetilcolina contenida en vesículas es liberada al exterior al fusionarse la membrana vesicular con la membrana de la terminal presináptica. Este mecanismo está constituido por varias etapas; primeramente, las vesículas transportan el neurotransmisor a su interior mediante una proteína transportadora con 12 dominios transmembranales, que utilizan un gradiente electroquímico generado por una bomba (ATPasa) de protones (H⁺) La mayor parte de las vesículas sinápticas (~90%) que contienen el neurotransmisor, no están libres en el citoplasma, sino que se encuentran unidas al citoesqueleto de la terminal presináptica mediante la interacción de proteínas presentes en la membrana de la vesícula (sinapsinas I y II) con proteínas del citoesqueleto.

Característicamente, las sinapsinas son fosforiladas por diversas cinasas de proteína, que incluyen las cinasas I y II, dependientes de iones de Ca⁺⁺ y de la proteína calmodulina (CaMK I y CaMK II), y por la cinasa dependiente de AMPc (PKA). Cuando un potencial de acción alcanza la terminal nerviosa, se genera un potencial de membrana que activa canales de Ca⁺⁺. Debido al gradiente electroquímico, se genera un influjo de iones de Ca⁺⁺, que en conjunto con la calmodulina activan las cinasas CaMK I y CaMK II, las que fosforilan a la sinapsina I (CaMK I y CaMK II) y a la sinapsina II (CaMLII).

La adición de un grupo fosfato a las sinapsinas debilita la unión de las vesículas sinápticas al citoesqueleto, facilitando así su transporte a la zona activa. Una vez transportadas, las vesículas se fijan a la zona activa, donde experimentan un proceso que las hace competentes para la exocitosis. (4)

Receptor nicotínico de acetilcolina.

Los receptores de acetilcolina tipo nicotínicos, también se conocen como canales operados por ligando, pues se abren al unirse el neurotransmisor, haciendo entrar gran cantidad de iones y cambian el potencial de membrana rápidamente, llevando a una rápida respuesta celular.

En la unión neuromuscular, los receptores nicotínicos están constituidos por cinco subunidades: dos α 1, una β 1, una γ y una δ (2α 1, β 1, γ , δ). Cada una de estas subunidades son de hecho familias compuestas por varias proteínas con alto nivel de homología, así de las α se han clonado nueve tipos diferentes (α 1- α 9), de las β cuatro (β 1- 4), y una respectivamente de las γ , δ y ϵ .

Cada una de estas subunidades tiene una estructura con cuatro dominios transmembrana, denominados M1, M2, M3 y M4, los dominios M2 de cada una de las cinco subunidades se unen en el centro del receptor para formar el canal iónico. Los sitios de unión a la acetilcolina se encuentran en las subunidades α - ϵ y α - δ , que tienen dos residuos de cisterna, próximos entre sí y necesarios para el reconocimiento del agonista (5,6)

El receptor nicotínico de la acetilcolina existe en tres estados funcionales: cerrado, abierto y desensibilizado. Conduciendo iones únicamente en su estado abierto. Aunque el canal está cerrado en los estados de reposo y desensibilizado, la estructura en ambos estados es diferente siendo más amplia la compuerta en el estado desensibilizado que en el de reposo. Durante el ciclo de transición entre uno y otro estado los receptores que están en estado de reposo se unen a dos moléculas de acetilcolina y se isomerizan al estado abierto, si continúa la unión con la acetilcolina u otro ligando agonista se desensibilizan y el canal permanece cerrado. (7)

MECANISMO DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR Y LA CONTRACCIÓN MUSCULAR.

Cuando el potencial de acción de una motoneurona alcanza las ramificaciones axónicas se suceden los siguientes acontecimientos:

- a)** La llegada del potencial de acción da lugar a la apertura de los canales de Ca^{++} dependientes de voltaje en la membrana presináptica. El Ca^{++} entra al interior del axón, al elevarse la concentración citoplasmática de calcio las vesículas sinápticas se fusionan con la membrana plasmática de la neurona presináptica y se produce la liberación de acetilcolina por exocitosis. Esta liberación estará en función de la concentración de Ca^{++} extracelular y de la disponibilidad de neurotransmisor.
- b)** La liberación de acetilcolina, como en el resto de neurotransmisores es cuántica, cada potencial del acción nervioso que llega a la terminación axónica da lugar a la liberación de 200 quanta con aproximadamente 5.000-10.000 moléculas de acetilcolina cada una.
- c)** La acetilcolina difunde rápidamente por la hendidura y se une a los receptores nicotínicos de la placa motora terminal. La unión acetilcolina-receptor produce un cambio conformacional que permite el flujo de iones de Na^{+} y K^{+} a favor de sus correspondientes gradientes electroquímicos. Las corrientes iónicas correspondientes que se producen originan una despolarización transitoria de la región de la placa motora (a esto se la llama potencial de la placa motora PPM) (8)
- d)** La unión de la acetilcolina al receptor es reversible y en poco tiempo se disocia del mismo. Es degradada a continuación por la acetilcolinesterasa que la desdobla en acetato y colina. La colina es recaptada por el terminal presináptico y el acetato difunde hacia el líquido extracelular. De toda la

acetilcolina que se libera por la llegada de un potencial de acción nervioso, se estima que el 60% es degradado antes de que alcance el receptor y que el porcentaje restante es degradado en unos pocos milisegundos.

El potencial de acción viaja a lo largo de la membrana de la fibra muscular, de la misma manera que viajan los potenciales de acción a lo largo de las membranas de los nervios.

El potencial de acción despolariza la membrana de la fibra muscular y gran parte de la electricidad del potencial de acción también viaja en profundidad de la fibra muscular, donde hace que el retículo sarcoplasmico libere grandes cantidades de iones calcio.

Los iones calcio inician fuerzas de atracción entre los filamentos de actina y miosina haciendo que se deslicen entre si.

Transcurrida una fracción de segundo, los iones calcio son bombeados de nuevo al interior del retículo sarcoplasmico mediante una bomba de calcio de membrana, donde permanecerán almacenados hasta la llegada de un nuevo potencial de acción al musculo.

1.2 HISTORIA.

Curare es un nombre genérico dado a diversos venenos sudamericanos usados en flechas. El curare es una sustancia extraída de diversas especies del género *strychnos*, que produce parálisis muscular progresiva. Durante siglos los indios que habitaban a las orillas del Amazonas lo utilizaron con la finalidad de matar animales salvajes. (9.)

En 1912 Lawer fue el primero en usar el curare durante la anestesia. Griffith retomó esta práctica en 1942, sugiriendo en conjunto con Johnson que la d-tubocurarina es una droga segura durante la cirugía que provee de relajación musculoesquelética. (7)

En 1954 Beecher y Todd reportaron un incremento en la mortalidad de 6 veces en pacientes que recibieron dTc en comparación con aquellos que no la recibieron, en un estudio de 599,548 anestésicos, en el transcurso de 4 años, esto debido a una falta de conocimientos generales sobre los bloqueadores neuromusculares (10)

En 1947, Daniel Bevet obtuvo la Galamina, primer derivado sintético de esta familia de fármacos. Dos años más tarde se sintetizó la succinilcolina, que se introdujo en 1952 por Thesleff y Foldes y cols en Estocolmo y en 1951 por Brucke en Viena.(11)

En 1967 se publicó por primera vez la administración clínica de pancuronio.

En la década de los 80, se introduce el vecuronio, sintetizado a partir de los estudios originales para la síntesis de pancuronio.

En 1989 fue sintetizado el bromuro de rocuronio.

1.3 BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

Uno de los objetivos del estado anestésico es la relajación muscular, que puede conseguirse con el uso de bloqueadores neuromusculares.

Los bloqueadores neuromusculares se usan con el propósito de facilitar la intubación orotraqueal, mejorar la visión del campo quirúrgico al paralizar la musculatura abdominal y para facilitar la ventilación mecánica.

Se ha demostrado que hay mayor posibilidad de producir lesiones laríngeas en técnicas anestésicas en los que no se administran BNM cuando se realiza una intubación endotraqueal (12). Los bloqueadores neuromusculares mejoran las condiciones de intubación cuando se administran dos dosis efectivas 95 (2DE95) y monitorizando la respuesta del aductor del pulgar, con la condición de que se realice la laringoscopia cuando el bloqueo neuromuscular sea completo.

La utilización de Bloqueadores neuromusculares disminuye los traumatismos laríngeos, faríngeos y dentarios principales incidentes de la intubación endotraqueal, así como el dolor postoperatorio a nivel de las vías aéreas superiores, además, no produce tanto deterioro hemodinámico inherente a la necesidad de administrar dosis mayores de hipnóticos y opiáceos cuando no se utilizan BNMs, siempre que la dosificación del fármaco sea la adecuada y que el lapso de tiempo entre la administración del BNM y la intubación sea suficiente para conseguir el grado de bloqueo máximo

Las características de un agente BNM ideal son: inicio de acción corto, duración clínica corta, con poca o nula liberación de histamina, estabilidad hemodinámica, sin efectos colaterales, y corto tiempo de recuperación con o sin antagonismo; sin embargo aun no contamos con el BNM ideal. (13) Por lo que en la práctica clínica, la elección dependerá del anestesiólogo/a, de las características farmacológicas

de cada fármaco y de las del paciente. Deben tenerse en cuenta la duración de la cirugía, la profundidad de bloqueo requerida y las interacciones farmacológicas.

Los fármacos bloqueadores neuromusculares o relajantes neuromusculares (RNM), se han clasificado como despolarizantes o no despolarizantes según su mecanismo de acción sobre los receptores colinérgicos nicotínicos a nivel de la unión neuromuscular.

Los RNM no despolarizantes compiten con la Ach por los receptores, carecen de actividad agonista sobre los receptores a nivel de la unión neuromuscular, e impiden la despolarización fisiológica que se requiere para la contracción muscular. El bloqueo neuromuscular no despolarizante implica un bloqueo competitivo de los receptores. Los RNM no despolarizantes son de mayor utilidad que los despolarizantes en la práctica clínica debido a sus escasos efectos adversos. (7)

La seguridad de los RNM puede evaluarse considerando los siguientes factores: Liberación de histamina, efectos cardiovasculares, respuestas a las colinesterasas, tendencia a provocar reacciones alérgicas o anafilácticas, acumulación y la presencia de metabolitos activos.

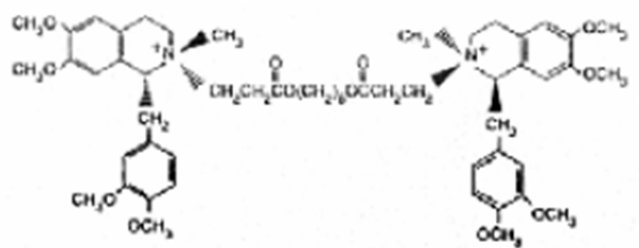
Los RNM pueden producir efectos cardiovasculares por bloqueo de receptores muscarínicos, bloqueo ganglionar, aumento de la liberación de noradrenalina (y bloqueo de su recaptación) y por liberación de histamina.

La frecuencia de reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren en 1/3,500 a 1/20,000 anestésicos. Un 59-70% de estos casos son causados por relajantes neuromusculares. (14)

Los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes se pueden clasificar según su clase química (esteroideos, benzilquinolinio o sus derivados) y también según el momento de aparición de su acción (prolongada, intermedia o breve).

COMPUESTOS DE BENZILISOQUINOLINIO

Cisatracurio. (7,9)



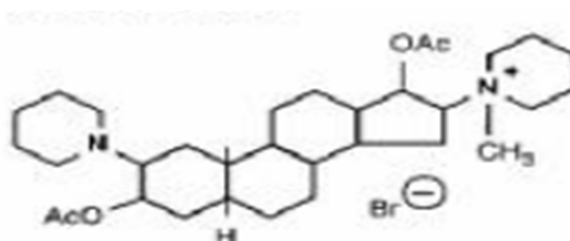
Es uno de los 10 isómeros del atracurio, pero con mayor potencia. Se considera un RMND de comienzo de acción rápido y duración de acción intermedia. Su ruta de eliminación es la vía de Hoffmann. La introducción del isómero cis le confiere una menor liberación de histamina.

Presentación Ampolla de 2,5 mL conteniendo 5 mg (2 mg/mL), Ampolla de 5 mL conteniendo 10 mg (2 mg/mL)

Dosis efectiva 95 .046 mg/kg

BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES ESTEROIDEOS.

Vecuronio (7,9) es un derivado N desmetilado de pancuronio, en el que el sustituto 2 piperidina no está metilado

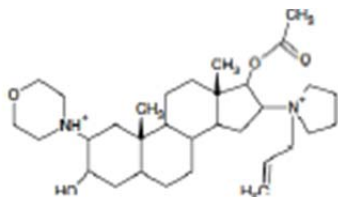


Presentación. En solución acuosa no es estable.

El vecuronio se fija poco a las proteínas plasmática, aproximadamente en un 30 %. Es metabolizado en el hígado por desacetilación. El metabolito 3-desacetilvecuronio tiene propiedades curarizantes con una potencia del 50 al 100 % según las especies. El 3-17 bis-desacetilvecuronio tiene propiedades 60 veces menos potentes que el vecuronio. El vecuronio tiene una captación hepática rápida e importante en la fase de distribución. La eliminación renal tiene un papel menos importante. Se elimina del 20 al 30 % por la orina

Dosis efectiva 95 (mg kg) .041

Rocuronio



Bromuro de 1-(17 β -acetoxi-3 α -hidroxi-2 β -morfolino-5 α -androstano-16 β -il)-1-alil pirrolidino. C₃₂H₅₃BrN₂O₄

Sintetizado por primera vez en 1989, introducido en la clínica en 1993.

Es un derivado del vecuronio difiere en tres posiciones del núcleo esteroideo y no contiene fragmento "Ach like". Es 5 veces menos potente.

Presentación ampollitas de 5 ml, 10 mg por ml, en solución estable, debido a la sustitución del grupo acetato, unido al anillo A , por un grupo hidroxilo

Aclaramiento 5.1, Vd ss (ml Kg) 220

Metabolismo captación hepática, eliminación biliar. 15 a 25 % de la dosis administrada se encuentra en orina a las 24 hrs. DE95 .3 mg/ Kg

(7,9)

1.4 MONITOREO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

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.

La monitorización cuantitativa es una práctica basada en la evidencia y debe consecuentemente recomendarse cuando se utiliza un BNM. De ser posible la monitorización debe iniciarse después de la inducción anestésica y antes de administrar el BNM; esto nos permite tener una referencia de la fuerza de la contracción, realizar una calibración del equipo y la obtención del estímulo supramáximo. Su uso permite determinar el momento óptimo para la intubación traqueal, ajustar el bloqueo a las necesidades del paciente y de la cirugía, además de evitar el bloqueo residual y guiar los criterios de utilización de los reversores del bloqueo neuromuscular.

La forma más práctica, relativamente sencilla y más estudiada de valorar la función neuromuscular es la acelerometría. (15)

La tecnología de la aceleromiografía fue desarrollada y presentada en 1988 por el Dr. Viby Mogensen para su uso clínico rutinario en la sala de operaciones y unidades de cuidados postanestésicos. Los dispositivos de aceleromiografía son pequeños, portátiles y relativamente fáciles de configurar y utilizar. La aceleromiografía se basa en la segunda Ley de Newton: fuerza = masa x aceleración. Si la masa es constante, la fuerza se puede calcular midiendo la aceleración.

La aceleración del músculo estimulado se evalúa mediante un cristal piezoeléctrico pequeño incrustado en un transductor. Una pequeña señal eléctrica se genera en el transductor durante el movimiento de un músculo, que se amplifica y se muestra en el dispositivo

Para la evaluación de la función neuromuscular los patrones de estimulación eléctrica utilizados habitualmente son el twitch único, el tren de cuatro, tetánica, recuento postetánico y estimulación mediante descarga doble.

Estimulación mediante TOF, consiste en la administración de cuatro estímulos supramaximos cada .5 segundos (2 Hz). Cuando se emplea continuamente cada conjunto (tren) de estímulos suele repetir cada 10-20 segundos. Cada estímulo de tren causa una contracción muscular y la proporción TOF se obtiene dividiendo la amplitud de la cuarta respuesta por la amplitud de la primera. En la respuesta control, las cuatro respuestas son iguales, la proporción TOF es igual a 1. Durante un bloqueo no despolarizante la proporción disminuye y es inversamente proporcional al grado de bloqueo.(9)

La estimulación con «tren de cuatro» (TOF) sigue siendo el método estándar para la monitorización neuromuscular. Un TOFr superior a 0,9 en el aductor del pulgar es el criterio objetivo más fiable para descartar un bloqueo o parálisis residual. La ventaja de la estimulación con TOF es que no es necesario un control (16)

Lugares de estimulación. Los diferentes grupos musculares difieren entre si en cuanto a la sensibilidad a los bloqueadores neuromusculares. Las causas son diversas aunque básicamente se trata de diferencias a nivel del flujo sanguíneo, temperatura, densidad de receptores y distinto margen de seguridad en cada grupo muscular.

Aunque la respuesta a la estimulación del nervio facial presenta un comportamiento parecido a la de los músculos respiratorios, habitualmente la

primera prioridad como lugar de estimulación suele ser el nervio cubital por tratarse de un nervio accesible a la estimulación y por la posibilidad de medición de la respuesta de una forma sencilla y fiable. (17)

Se pueden utilizar pruebas clínicas como ordenar la apertura de los ojos, apretar la mano, levantar la cabeza 5 segundos, sacar la lengua, el test del depresor lingual, y parámetros respiratorios (distensibilidad torácica, fuerza inspiratoria mayor de 20 mmHg, volumen corriente, etc.). Se puede utilizar la monitorización instrumental cualitativa táctil o visual.

Todas estas modalidades son poco sensibles y ninguno de los test clínicos disponibles presentan una correlación positiva con la relación $T4/T1 \geq 0.09$, o excluye la posibilidad de parálisis residual (18,19)

Se deben utilizar tests cuantitativos para evitar o minimizar el bloqueo neuromuscular residual al final de la cirugía ya que ésta juega un papel importante en la disminución de la morbi-mortalidad en anestesia

La hipotermia es una de las causas más frecuente de sobreestimación del bloqueo neuromuscular, existiendo un descenso gradual de la altura de la respuesta por debajo de los 35°C, y no siendo fiable con temperaturas menores de 32°C

1.5 PARALISIS RESIDUAL POSTANESTESICA

La recuperación total de un relajante muscular puede definirse como el estado clínico en que cualquier test clínico o modelo de estimulación nerviosa produce una respuesta indiferenciable de la observada en pacientes que emergen de una anestesia en que no se utilizo relajante muscular.

Se denomina parálisis residual postanestésica a la condición clínica determinada por la persistencia de los efectos farmacológicos de los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes después de un procedimiento anestésico. (20)

En 1996, durante el Consenso Internacional de Copenhague para la estandarización de la investigación en el área del bloqueo neuromuscular, la parálisis muscular postoperatoria se definió: «como la presencia de una relación TOF *ratio* menor de 0.8». Sin embargo, de acuerdo con los hallazgos de Erickson y Kopman el retorno a la normalidad de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y de la función muscular requieren necesariamente la presencia de un TOF *ratio* > 0.9 (21)

Numerosos estudios demuestran la elevada incidencia del bloqueo residual postoperatorio tras anestesia en la que se han empleado BNMs con una gran variabilidad en los reportes. Debida a los diferentes métodos utilizados para evaluar el bloqueo residual (test cualitativos, clínicos o cuantitativos), utilización del valor de la relación T4 T1 para definir parálisis residual, uso de diferentes bloqueadores neuromusculares de corta, intermedia y larga duración, uso de dosis única, infusión continua o dosis repetida, reversión o no del bloqueo neuromuscular al final de la anestesia, presencia de disfunción renal, hepática, cardíaca o neuromuscular, utilización de fármacos que pueden alterar la farmacocinética o farmacodinamia de los BNM, y las alteraciones electrolíticas, acidosis metabólica o respiratoria e hipotermia. (22)

En un meta análisis realizado por Naguib M, Kopman A, Ensor J. se examinaron 24 estudios, con 3375 pacientes, publicados entre 1979 y 2005. Se usaron bloqueadores neuromusculares de larga duración en 662 pacientes y de acción intermedia en 2713 pacientes. Se antagonizó el bloqueo neuromuscular en 62.1 % de los pacientes con neostigmina o piridostigmina. La función neuromuscular se monitorizó en 24.4 % de los pacientes (823). Usando un monitor objetivo solo en

280 pacientes. La parálisis residual se definió como TOF ≥ 0.7 en 23 estudios y TOF ≥ 0.9 en 15 estudios. Encontrando una incidencia promedio de 64 % de parálisis residual postoperatoria. (23)

En otros estudios la incidencia varía del 5 al 88 % considerando la relación T4 T1 menor 0.9 (24, 25)

En México, fueron estudiados 822 pacientes sometidos a anestesia general con el uso de cisatracurio, rocuronio, vecuronio o atracurio. En diferentes hospitales del país. Se eligieron aleatoriamente pacientes de ambos sexos durante el mes de agosto del 2009. Del total de 822 pacientes, 97 recibieron cisatracurio, 356 rocuronio, 237 vecuronio y 132 atracurio durante el procedimiento quirúrgico. Las características demográficas y la duración del procedimiento fueron comparables en todos los grupos. Haciendo el subanálisis dentro de cada grupo de agentes bloqueadores neuromusculares, el grupo de pacientes manejados con atracurio presentó una incidencia de parálisis residual de 13%, cisatracurio de 13%, vecuronio de 19% y rocuronio de 24%. La incidencia global resultó de 19 %. (26)

La incompleta recuperación del bloqueo neuromuscular tras la anestesia se ha asociado a una inadecuada recuperación de la función ventilatoria. Un TOF menor de 0.9 disminución del volumen retropaladar y retrolingual, disminución en el aumento normal del diámetro anteroposterior de la vía aérea superior en inspiración forzada y una alteración de las dimensiones y funciones de la vía aérea superior, adicionalmente esto puede condicionar disfagia y disminución del flujo de aire inspiratorio. (13, 27,28) El bloqueo neuromuscular residual es un factor de riesgo para complicaciones pulmonares pos operatorias como aspiración, neumonía y atelectasia (29)

Un TOF menor de 0.8 se correlaciona con alteraciones de la coordinación y fuerza de contracción faríngea, disfunción y retardo en iniciar reflejo de deglución, reducción en el tono del esfínter esofágico superior, aumento del riesgo de

aspiración, alteración en la función muscular dilatadora de los músculos de la vía aérea superior, condicionando posible obstrucción de esta.

Con una respuesta al estímulo TOF menor de .7 hay alteración en la mecánica ventilatoria en respuesta a la hipoxia y síntomas profundos de debilidad muscular como diplopía y otros disturbios visuales, sensación de cansancio y debilidad o dificultad para el habla, debilidad generalizada. (13, 27,28)

Se ha asociado a un incremento de la estancia y del coste hospitalario, tiene influencia directa con la sensación de discomfort y malestar subjetivo de los pacientes tras la anestesia e interfiere en la evolución del paciente ambulatorio (13)

A pesar de la inclinación de mayor uso de los bloqueadores neuromusculares (BNM) de acción intermedia, la incidencia de bloqueo neuromuscular residual continúa elevada así mismo con utilización de anticolinesterásicos (30)

La parálisis residual postanestésica continúa siendo un problema que persiste, tanto para los bloqueadores bencilisoquinoleínicos, como para los aminoesteroides.

INTERACCION CON DROGAS.

Algunas drogas usadas durante la anestesia o en el preoperatorio pueden interferir con la recuperación del bloqueo neuromuscular. Lo difícil es diferenciar que proporción de un bloqueo residual es atribuible a la interacción de drogas.

Algunos antibióticos aminoglicosidos pueden producir bloqueo neuromuscular combinados con relajantes musculares. El calcio también puede contribuir parcialmente con la reversión .El isoflurano ejerce una potenciación que es poco revertida por los anticolinesterasicos.

1. 6 ANTAGONISMO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Los antagonistas de los BNMs aceleran y facilitan la recuperación del tono muscular y pueden evitar las complicaciones del uso de BNMs.

Al igual que la competencia en los receptores de la unión neuromuscular permite que el relajante impida los efectos de la acetilcolina, los medicamentos que aumentan la cantidad de esta en la unión neuromuscular, facilitan la reversión de la relajación. Este grupo de fármacos llamados anticolinesterásicos tiene efecto sobre todos los receptores colinérgicos y no solo en los de la placa neural. Estos fármacos inhiben a la enzima que desdobra a la acetilcolina, lo que hace que exista mayor cantidad disponible de este neurotransmisor en cada receptor.

La reversión del bloqueo neuromuscular No debe iniciarse antes de que existan al menos dos o preferentemente tres respuestas del TOF. Si no se dispone de un estimulador de nervios periféricos, no se debe iniciar la reversión hasta no observar síntomas de recuperación muscular espontánea, de forma que puedan sumarse la reversión farmacológica y la espontánea (31)

NEOSTIGMINA

La neostigmina fue sintetizada en 1931, e inicialmente se empleó como estimulante intestinal, descubriéndose después sus efectos sobre la placa motora, ya fuera como tratamiento de la miastenia gravis o como antagonista del bloqueo neuromuscular no despolarizante residual (BNM-R)

La neostigmina ionizada en el plasma se une al centro activo de la acetilcolinesterasa mediante un enlace carbamil éster, hidrolizándose más lentamente que la acetilcolina. Además induce bloqueo de los canales lentos de

potasio en las terminaciones nerviosas motoras (incrementa la liberación de neurotransmisor). Bajas concentraciones de neostigmina entorpecen la transmisión neuromuscular al causar despolarización transitoria de la placa terminal, mientras que altas concentraciones inducen desensibilización y bloqueo directo del canal del receptor de placa terminal, probablemente en su configuración abierta induciendo potenciación paradójica del bloqueo neuromuscular (BNM).

Produce estimulación muscarínica en órganos efectores autonómicos (corazón, glándulas salivales, intestino). Estimulación nicotínica en ganglios autónomos y músculo esquelético. (32)

Efectos secundarios de la neostigmina: Broncoespasmo e incremento de secreciones de la vía aérea, fallo respiratorio (parálisis neuromuscular o depresión centros medulares). Bradicardia, bradiarritmias e hipotensión arterial por descenso del gasto cardíaco y menos frecuentemente taquicardia paroxística sinusal y síncope, reducción tono del esfínter esofágico inferior, incremento de la contractilidad y secreciones gástricas, riesgo de regurgitación en pacientes sanos, aumento de la motilidad muscular rectal (riesgo de dehiscencias de las anastomosis intestinales), mayor incidencia de náuseas y vómitos, estimulación de la secreción de hormona de crecimiento y de aldosterona, Incremento del umbral doloroso después de su administración (espinal o sistémica). (La sensibilidad a los efectos centrales de la neostigmina varían dramáticamente entre individuos sanos)

Dosis.

Para uso en nuestra práctica dosis de .04 a .06 mg /kg, acompañado por la mitad de la dosis de atropina.

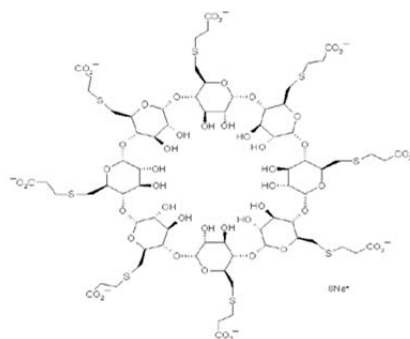
Para bloqueos por vecuronio Jhonson y Harper, recomiendan la utilización de .04 mg/kg con indiferencia del grado de curarización residual, basándose en el tiempo necesario para la reversión. (33)

Las contraindicaciones a la reversión farmacológica son excepcionales Incluyen hipersensibilidad a la neostigmina, obstrucción mecánica del tracto gastrointestinal o genitourinario no resuelta. Debe ser utilizada con precaución en pacientes con asma bronquial, epilepsia, bradicardia, oclusión coronaria reciente, megacolon, vagotonía, hipertiroidismo, arritmias cardiacas o úlcera péptica.

SUGAMADEx

El sugammadex es una nueva clase de ciclodextrina que funciona como encapsulador específico de relajantes musculares aminoesteroides. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos capaces de quelar o encapsular ciertos compuestos endógenos y exógenos, formando complejos hidrosolubles con entidades químicas insolubles(30)

La molécula de ciclodextrina modificada Org 25969, está compuesta por 8 moléculas de azúcar dispuestas en anillo, C₇₂ H₁₁₂ O₄₈ S₈, peso molecular 1279 daltones. Su estructura tridimensional consiste de una cavidad hidrofóbica y un exterior hidrofílico debido a la presencia de grupos polares hidroxilo, por lo que es hidrosoluble y biológicamente estable.



Farmacocinética.

Distribución: El volumen de distribución de sugammadex en estado estacionario es de aproximadamente 11 a 14 litros. Ni el sugammadex ni el complejo de sugammadex y rocuronio se unen a las proteínas plasmáticas ni a los eritrocitos. Sugammadex presenta una cinética lineal en el rango de dosificación de 1 a 16 mg/kg, cuando se administra por vía intravenosa en bolus.

En los estudios preclínicos y clínicos no se observaron metabolitos.

Eliminación: La semi-vida de eliminación ($t_{1/2}$) de sugammadex en adultos es de 1,8 horas y el aclaramiento plasmático se estima en 88 ml/min, > 90 % de la dosis se excreta antes de 24 horas. El 96 % es excretado en orina del que al menos un 95 % es sugammadex inalterado.(31)

Presentación Bridion® 100mg/ml 2ml

Dosis: Se recomienda la administración de una dosis de 2 mg/kg de sugammadex si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición del T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio.

El tiempo medio para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 es alrededor de 2 minutos

En los ensayos que comparan el sugammadex frente a la neostigmina, en caso de bloqueo profundo inducido por rocuronio, 4 mg/kg de sugammadex comparado con 70 mcg/kg de neostigmina tardan una media de tiempo en revertir el bloqueo de 2,7 min frente a 49 min con neostigmina. En caso de bloqueo moderado inducido por rocuronio, 2 mg/kg de sugammadex frente a 50 mcg de neostigmina permiten revertir el bloqueo en una media de 1,4 min frente a 17,6 min con neostigmina. También la recuperación tras un BNP moderado y profundo inducido por vecuronio es significativamente más rápida con sugammadex que con neostigmina(32).

La seguridad de sugammadex se ha evaluado basándose en la base de datos de seguridad integrada de aproximadamente 1.700 pacientes y 120 voluntarios. La reacción adversa notificada más frecuentemente fue la disgeusia (gusto metálico o amargo) y se observó principalmente tras dosis iguales o superiores a 32 mg/kg de sugammadex. En un número reducido de individuos se notificaron reacciones de tipo alérgico (es decir, enrojecimiento y erupción eritematosa) tras la administración de sugammadex, una de las cuales fue una reacción alérgica leve confirmada.(30,33)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la incidencia de parálisis residual postoperatoria con el uso de bloqueadores neuromusculares de acción intermedia vecuronio, rocuronio y cisatracurio, posterior a una sola dosis, en los pacientes sometidos a anestesia general en el Hospital Central Norte de Petroleos Mexicanos ?

JUSTIFICACIÓN

De manera ideal la administración racional de cualquier fármaco que se usa en un procedimiento anestésico tendría como objetivo final que el paciente no presentara signos o síntomas de efectos residuales.

Desafortunadamente, en la práctica clínica esto no siempre sucede, estando presentes factores que influyen en el comportamiento de estos fármacos, entre ellos la variabilidad interindividual, la edad, la temperatura, el estado general del paciente, etc.

Aunque los bloqueadores neuromusculares tienen un amplio margen de seguridad, incluyendo previsibilidad farmacocinética y farmacodinámica, se recomienda el empleo de la monitorización del bloqueo en razón de la variabilidad interindividual y de la potenciación por otros fármacos o circunstancias clínicas

En México, la importancia que se le da a los bloqueadores neuromusculares es en ocasiones escasa, y no se cuenta con una metodología de uso cotidiano tanto para su dosificación como para su monitoreo.

Numerosos estudios demuestran la elevada incidencia del bloqueo residual postoperatorio tras anestesia en la que se han empleado Bloqueadores neuromusculares

El bloqueo neuromuscular residual postoperatoria conduce a complicaciones pulmonares postoperatorias y aumenta la morbilidad y mortalidad debida a éstas, aunque el impacto de la parálisis residual neuromuscular después de la cirugía ha sido poco estudiado.

La parálisis residual postoperatoria es un problema de seguridad para el paciente potencialmente prevenible, utilizando la monitorización cuantitativa se puede evitar el bloqueo residual .Los test cualitativos no son lo suficientemente sensibles para detectar el bloqueo neuromuscular residual ya que no aprecian TOFr <0,9

Es nuestra responsabilidad el descartar un efecto residual y asegurar el traslado del paciente del quirófano al aérea de recuperación en condiciones libres de efectos colaterales

HIPÓTESIS

La incidencia general de parálisis muscular residual en nuestra institución estará dentro del promedio reportado en la literatura.

El grupo con mayor incidencia de parálisis muscular residual será donde se utilice rocuronio.

Pacientes con temperatura menor a 35.5 grados, serán los que muestren mayor incidencia de parálisis muscular residual

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Determinar la incidencia de parálisis neuromuscular residual con el uso de bloqueadores neuromusculares de acción intermedia, cisatracurio, rocuronio y vecuronio en la población atendida en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos en el periodo de tiempo comprendido de mayo 2012 a noviembre del 2012.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar cual es el bloqueador neuromuscular que se asocia con mayor frecuencia a la presencia de parálisis neuromuscular residual
- Determinar la incidencia de parálisis neuromuscular residual de acuerdo al sexo y al grupo etareo
- Evaluar la confiabilidad de los criterios clínicos (parámetros respiratorios) para llevar a cabo la extubacion sin complicaciones debidas a parálisis residual postoperatoria
- Valorar si el estado físico ASA influye en la incidencia de la parálisis neuromuscular residual
- Recomendar el uso del monitoreo del bloqueo neuromuscular como procedimiento de rutina en pacientes que reciban cualquier bloqueador neuromuscular

MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, transversal y comparativo.

UNIVERSO DE TRABAJO

Pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general balanceada con uso de bloqueador neuromuscular (vecuronio, rocuronio, cisatracurio), en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicano, en el periodo de tiempo comprendido entre marzo 2012- diciembre 2012.

DESCRIPCIÓN CONCEPTUAL DE VARIABLES

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes . Grupo de fármacos BNM que actúan sobre la placa motora compitiendo en el receptor nicotínico con la acetilcolina. Producen una parálisis muscular al evitar la despolarización de la celular muscular.

Dosis eficaz 95 (DE95): Dosis media de fármaco que produce una depresión del 95% de la respuesta al estímulo único. Su utilidad es doble ya que permite comparar la potencia de diferentes BNMs y calcular las dosis utilizadas clínicamente. Por ejemplo, la dosis de intubación de un BNM suele ser dos o más veces la DE95 (2xDE95).

Parálisis residual o bloqueo neuromuscular residual. Es el producido por una recuperación incompleta del efecto del BNM. Puede ocasionar debilidad muscular con disminución de la fuerza inspiratoria, obstrucción de la vía aérea superior, hipoxemia, alteración de los reflejos protectores de la vía aérea, y disminución a la respuesta ventilatoria a la hipoxemia. Se correlaciona con una relación T4/T1 (TOFr) inferior a 0,9 en el aductor del pulgar.

Reversión del bloqueo: Finalización del bloqueo muscular inducida farmacológicamente.

Recuperación del bloqueo: Proceso por el que desaparece de forma espontánea y gradual el bloqueo neuromuscular. Se considera completa cuando la relación T4/T1 en el músculo estudiado es mayor de 0,9.

Relación T4/T1 (TOF ratio, TOFr). Relación (expresada habitualmente en porcentaje o en números del intervalo 0-1) entre la cuarta y la primera respuesta del TOF.

Tren de cuatro estímulos (Train of four, TOF): Método de estimulación nerviosa que consiste en aplicar cuatro estímulos en 2 segundos, de corriente supramáxima y de 0,2 ms de duración cada uno al nervio motor periférico

ANÁLISIS

Para la determinación de la distribución de datos en la parte descriptiva se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión así como promedios y rangos.

Para el análisis bivariado se utilizaron pruebas de hipótesis paramétricas para la edad (t student). Para el caso de las variables cualitativas así como aquellas que no se distribuyeron de forma normal se realizaron las pruebas no paramétricas. para la distribución de esperadas Chi cuadrada, para la diferencia de proporciones la prueba de Kolmogorov-Smirnov, para la pruebas intragrupos de relajante prueba de Kruskal-Wallis.

En todos los casos se utilizó una confianza del 95%, aceptando como valores estadísticamente significativos aquellos menores del 0.05.

Para la determinación de las anteriores se utilizó el Software Estadístico SPSS, versión 18.0

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

a) Tamaño de la muestra

120 pacientes, 40 pacientes con empleo de rocuronio, 40 pacientes con vecuronio, 40 pacientes con cisatracurio

b) Criterios de selección

Criterios de inclusión

Pacientes del género masculino y femenino

Pacientes adultos, de edades entre 18 años y 70 años

Pacientes con estado físico de ASA (American Society Anesthesiologist) I, II, III

Pacientes con consentimiento informado y por escrito

Pacientes sometidos a anestesia general con uso de bloqueador neuromuscular no despolarizante

Criterios de exclusión

Pacientes pediátricos

Pacientes embarazadas

Pacientes mayores de 70 años

Pacientes ASA IV, V

Pacientes con patología renal terminal (IRC III, IV, V)

Pacientes con uso crónico de carbamacepina, fenitoina.

Criterios de eliminación.

Pacientes en los que ya administrado el bloqueador neuromuscular no se haya registrado el TOF inicial.

Pacientes con uso de dosis subsecuente de bloqueador neuromuscular.

Pacientes que en el transoperatorio se hayan empleado coadyuvantes como el sulfato de magnesio.

Pacientes que al momento de extubación registren temperatura central menor de 34.

PROCEDIMIENTOS

Previa elaboración de protocolo y permiso del Comité de ética e investigación del Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, con firma de consentimiento informado por escrito del paciente, se desarrolla el presente estudio de investigación.

Captación de pacientes en el área de quirófano, previo a inicio de procedimiento quirúrgico, aquellos que cumplan con criterios de inclusión, en el periodo de tiempo comprendido entre junio 2012 a noviembre 2012, en cualquier horario (matutino, vespertino o nocturno)

Serán estudiados 120 pacientes, correspondiendo a 40 pacientes a quienes se haya aplicado rocuronio, 40 pacientes en quienes se haya aplicado cisatracurio y 40 pacientes para vecuronio

La elección del bloqueador neuromuscular, así como la pre medicación, serán decisión del anestesiólogo.

Una vez en sala de quirófano, posterior a la narcosis basal, e hipnosis, se realizara el monitoreo objetivo de la función neuromuscular con un estimulador de nervios periféricos (aceleromiografía TOF watch), obteniendo un estímulo inicial o respuesta control.

Técnica anestésica: inducción narcosis fentanil a 3-4 mcg/kg. Hipnosis propofol 1-2 mg/kg. La dosis del bloqueador neuromuscular empleado deberá ser de 2 DE95. El mantenimiento anestésico será decisión del anestesiólogo a cargo del caso, incluyendo en el protocolo anestesia general balanceada, con fentanil como narcótico y como halogenado desflurano o sevoflurano CAM promedio de 1. La ventilación se pauto para mantener normocapnia (EtCO₂ 30-35 mmHg)

Al concluir el acto quirúrgico, los criterios de extubación serán ventilación espontánea, volumen tidal de 5-8 ml/kg, frecuencia respiratoria 10 por minuto. fuerza inspiratoria mayor de 20 mmHg Presencia de reflejo de deglución. Se registrara la temperatura mediante un termómetro esofágico.

En el momento inmediato posterior a la extubación, se realizara el monitoreo de función neuromuscular por TOF, por un investigador no involucrado en el manejo anestésico de ese paciente Aplicando tres estimulaciones consecutivas con un intervalo de quince segundos Medido en el aductor del pulgar de los pacientes, de acuerdo a los estándares internacionales se registrara como parálisis residual a la presencia de un TOF ratio menor que .9 en dos de estas tres determinaciones.

Después de la medida del TOF, todos los pacientes con T4/T1 entre 0,7 0,3 recibieron 20 µg.kg de neostigmina y 10 µg.kg de atropina. La dosis máxima se limito a 2.5 mg de neostigmina y 1 mg de atropina.

RESULTADOS

Descripción

La muestra fue integrada por 136 pacientes, con una edad promedio de 51.35 ± 14.36 , siendo el paciente más joven tenía 18 años y el paciente de mayor edad fue un paciente de 70 años.

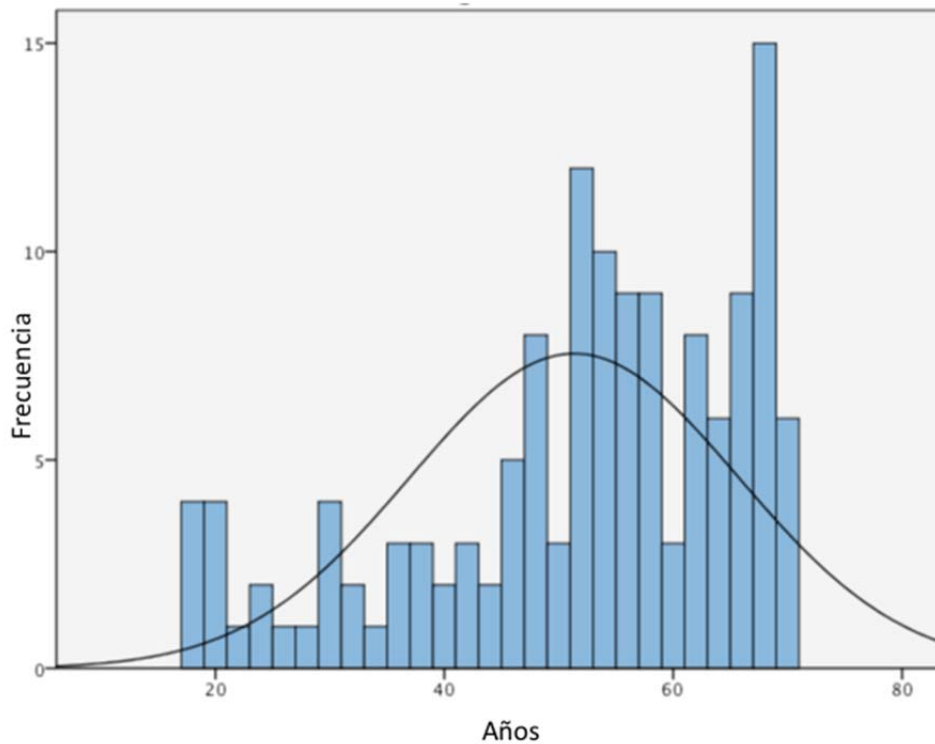


Grafico No.1. Distribución de la edad en los pacientes operados.

En lo respectivo a la distribución del sexo, la muestra esta constituida principalmente de mujeres, con un 68.4% y los varones con un 31.6%.

Sexo	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	93	68.4
Hombre	43	31.6
Total	136	100

Tabla No.1. Distribución por sexo en los pacientes operados.

De acuerdo a los antecedentes de los pacientes, las principales comorbilidades fueron el 27.9% hipertensos, el 22.8% de los pacientes presentaban diabetes, el 17.6% fueron personas con obesidad, un 3.7% de los pacientes presentaron una neoplasia, un 0.7% tenían antecedentes de cardiopatía isquémica.

Dentro de los otros padecimientos, los pacientes presentaron principalmente trastorno de ansiedad y depresión, seguido de la dislipidemia y enfermedad ácido péptica.

Padecimientos	Frecuencia	Porcentaje
Trastorno de ansiedad y depresión	8	5.9
Dislipidemia	4	2.9
Enfermedad ácido péptica	3	2.2
Artritis reumatoide	2	1.5
Migraña	2	1.5
Otros	12	8.8
Total	31	22.8

Tabla No.2 Distribución otras morbilidades en los pacientes operados.

En cuanto los antecedentes personales patológicos, el 32.4% tenían tabaquismo y el 1.5% problemas de alcoholismo.

El riesgo ASA más frecuente fue el "II" en el 50% de los casos el "III" fue un 29.4% seguido el valor "I" en el 18.4% de los casos.

El servicio de donde procedían fueron Cirugía General, Seguido de Ortopedia y O.R.L.

Servicio	Frecuencia	Porcentaje
Cirugía General	68	50
Ortopedia	25	18.4
O.R.L.	12	8.8
G.O.	7	5.1
V.P.	7	5.1
Otros	17	12.5

Total	136	100
-------	-----	-----

Tabla No.3 Distribución del servicio responsable del paciente en los pacientes operados.

El diagnóstico quirúrgico de ingreso de los pacientes fue principalmente la colelitiasis seguido de la apendicitis y del síndrome de abducción dolorosa de hombro.

Diagnóstico	Frecuencia	Porcentaje
Colelitiasis	28	20.6
Apendicitis	11	8.1
Síndrome de abducción dolorosa de hombro	10	7.4
Varices de miembros inferiores	6	4.4
Colecistitis	5	3.7
Otros	76	55.9
Total	136	100

Tabla No.4 Distribución del servicio responsable del paciente en los pacientes operados.

El procedimiento quirúrgico más frecuente fue la colecistectomía laparoscópica, seguida de la apendicectomía, y la acromioplastia.

Procedimiento	Frecuencia	Porcentaje
Colecistectomía Laparoscópica	32	23.5
Apendicectomía	12	8.8
Acromioplastica	10	7.4
Laparotomía exploradora	6	4.4
Safenectomía	6	4.4
Otros	70	51.5
Total	136	100

Tabla No.5 Distribución del servicio responsable del paciente en los pacientes operados.

Respecto al tipo de cirugía el 14.7% fueron urgencias relativas quirúrgicas habiendo un 85.3% de los casos sometidos a cirugía electiva.



Grafico No.2. Distribución de tipo de evento quirúrgico ingresado a quirófano.

El 100% de los pacientes requirieron anestesia general combinada, siendo el Fentanil-Sevoflorano y el Sufentanil-Desflorano son los principales agentes utilizados.

Los relajantes musculares utilizados en los pacientes de la muestra fueron el Cisatracurio, Vecuronio y el Rocuronio, prácticamente en la misma proporción.

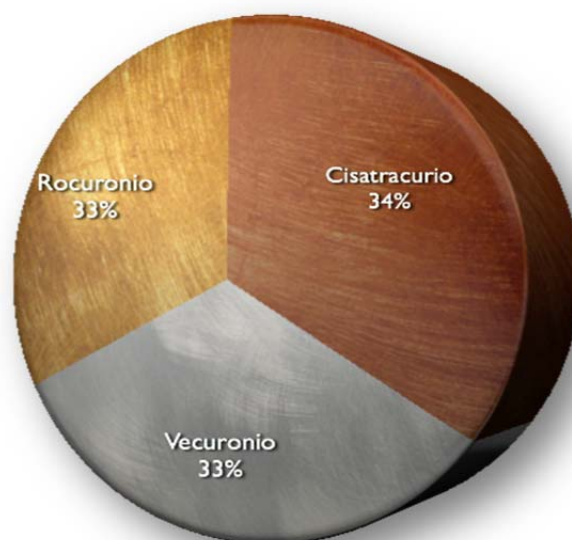


Grafico No.3. Distribución de los relajantes utilizados en cirugía.

Once de los pacientes presentaron una temperatura menor a los 35.5 grados.

El tiempo quirúrgico promedio fue de 61.33 ± 19.9 minutos.

El tiempo anestésico promedio fue de 101.89 ± 22.29 minutos.

Un 11.8% (16 pacientes) de los casos presentaron parálisis

Análisis Bivariado.

En cuanto a la incidencia, aquí observamos que la incidencia de parálisis general fue de 11.8% la cual se encuentra por debajo de la reportada en la bibliografía en general. El valor de comparación se realizó de estudios similares al actual.

Autor	Porcentaje de parálisis %	n
De Morais B y cols ⁱ	31	93
Silva M. y Rojas C ⁱⁱ	19	246
Barajas R y Cols ⁱⁱⁱ	15	822
Rincón P. ^{iv}	13.3	83
Promedio utilizado	19.5	
Actual estudio	11.8	136

Porcentaje observado	Valor de referencia	Prueba	P
11.8%	19.5%	Kolmogorov- Smirnov	0.001

La frecuencia de parálisis respecto del sexo fue la misma para ambos sexos, ya que se presentaron ocho casos por cada sexo sin embargo, la proporción de casos en varones fue mayor, sin que esto representara una diferencia significativa.

Sexo	n	Con parálisis	OR	IC	P	
			Inf	Sup		
Hombres	35	8	2.42	0.84	6.98	0.14
Mujeres	85	8				

El tipo de relajante muscular que fue asociado con mayor casos de parálisis fue el rocuronio, esta diferencia si fue significativa.

Relajante	n	Con parálisis	Prueba	P
Cisatracurio	42	3	Kruskal – Wallis	0.04
Rocuronio	34	9		
Vecuronio	40	4		

El riesgo para el Rocuronio fue de 3.101 el cual fue significativo.

Variable	OR	IC		P
		Inf	Sup	
Rocuronio	3.101	1.068	9	0.04

Para el caso de la temperatura aquí encontramos que la presentación de parálisis es mucho más frecuente en pacientes con temperaturas menores a los 35.5 grados, siendo además estos valores significativos.

Temperatura	n	Con parálisis	OR	IC		P
				Inf	Sup	
Mayor a 35.5 °C	9	116	22.5	5.54	91.7	0.001
Igual o menor a 35.5 °C	7	11				

DISCUSIÓN

La muestra de pacientes se encuentra de parámetros de otros estudios para identificar diferencias, en esta muestra observamos a una población relativamente joven, sin tener casos en edades extremas.

De la distribución de la variable edad encontramos que ambos grupos no presentaron diferencias al ser comparadas de acuerdo a los casos de parálisis ($p=0.654$).

Grupo	Edad promedio	Prueba	P
Con parálisis	58.06 años	T student	0.654
Sin parálisis	50.45 años		

La muestra esta predominantemente compuesta por mujeres.

El riesgo para los pacientes estaba distribuido aleatoriamente.

El servicio del cual provienen los pacientes esta explicado ya que nuestro hospital es un hospital general en donde el servicio de Cirugía General, es quien mayor cantidad de pacientes atiende. De la misma forma sucede con el tipo de padecimientos que son atendidos, los cuales corresponden también al tipo de hospital.

En lo tocante al tipo de anestesia utilizada podemos mencionar que es el tipo de cirugía correspondiente lo que determina la anestesia por lo que esta variable no representa una posible confusota.

De acuerdo a la distribución del tipo de relajantes estos están distribuidos de forma aleatoria dentro del estudio por lo que tampoco esta posibilidad aumenta el riesgo de sesgo.

Respecto de la incidencia de parálisis, esta fue de 11.8% la cual esta por debajo del promedio reportado ya que la se presentó significancia estadística.

No encontramos diferencias significativas respecto del sexo, dato importante debido al importante sesgo que presenta la muestra.

El relajante muscular con mayor incidencia de parálisis fue el Rocuronio el cual presentó un riesgo 2.1 veces mayor que el uso de Vecuronio y Cisatracurio, esto con valores significativos y con intervalos de confianza que no tocaron la unidad.

Si embargo la variable que presentó una mayor diferencia de riesgo para la presentación de parálisis fue la temperatura igual o menor de 35.5°C, la cual presentó una diferencia de riesgo de 21.5 veces mas que aquellos pacientes con temperatura mayor

CONCLUSIONES

De acuerdo a lo anterior podemos afirmar con un 95% de confianza que la incidencia de parálisis en el Hospital Central Norte de Petróleos Mexicanos, se encuentra por debajo de lo reportado en la literatura mencionada, el bloqueador neuromuscular rocuronio presentó una mayor incidencia de casos de parálisis y no existió diferencia estadísticamente significativa en el sexo, la presentación de parálisis residual.

La presencia de parálisis muscular residual secundaria a la administración de rocuronio se debe a que a pesar de calcular la dosis estándar para intubación orotraqueal, su antagonismo con prostigmina con un TOF 0.7 o menor, no es específico debido a la estructura molecular del mismo. El antagonismo de este bloqueador debe ser realizado con sugammadex, medicamento el cual tiene antagonismo específico en contra la estructura molecular del rocuronio y vecuronio, medicamento con el que no contamos en nuestra institución.

Así mismo cabe la pena mencionar que la administración de dosis subsecuentes de bloqueo neuromuscular prolonga la vida media de eliminación lo que puede variar del tipo de cirugía, de las condiciones del paciente y del manejo anestésico

de base ya que una anestesia basada en analgesia puede o no requerir de dosis subsecuentes de bloqueadores neuromusculares para el mantenimiento de la relajación neuromuscular, lo que se traduce en un mayor tiempo de eliminación del bloqueador y una menor parálisis residual.

La temperatura corporal determina no sólo la movilización de los bloqueadores neuromusculares, sino de la mayoría de los medicamentos anestésicos, lo que es esperado que la vida media de eliminación de los bloqueadores neuromusculares se vea afectada en la presencia de hipotermia moderada, siendo una eliminación más prologada independientemente de los factores individuales de cada paciente.

Por lo que podemos decir que el mayor riesgo de parálisis se presentó en aquellos pacientes que tenían una temperatura igual o menor de los 35°C.

La duración media de los procedimientos quirúrgicos es también un factor importante a considerar ya que la pérdida de calor no suele ser demasiado intensa en periodos quirúrgicos cortos. La influencia de la hipotermia severa sobre el bloqueo muscular no despolarizante es controvertida.

Cabe destacar que el monitoreo de la relajación neuromuscular residual no es rutinario en las salas de recuperación anestésica, por lo que no podemos concluir que un TOFr 0.9 al salir de la sala de quirófano se mantenga durante la recuperación del paciente en la sala de Cuidados Postanestésicos, ya que una de las más temidas complicaciones del uso de bloqueadores neuromusculares es la presencia de "recurarización", lo que significa que el fármaco recircule en el plasma dando lugar a la presencia de bloqueo neuromuscular nuevamente.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio no viola ninguno de los principios básicos éticos de la investigación en seres humanos.

Los datos obtenidos son de tipo confidencial y con fines de investigación y divulgación científica

Esta acorde a la Ley General de Salud de la Republica Mexicana en materia de investigación.

Se apega a la declaración de Helsinski buscando ante todo el beneficio de los pacientes.

Se apega a la norma oficial mexicana para la práctica de la anestesiología.

Medidas de bioseguridad.

En caso de que se encuentre parálisis residual postoperatoria se realizara el antagonismo farmacológico con prostigmina. Dosis de .04 mg/kg, con empleo concomitante de atropina a 10 mcg/kg.

Ningún paciente egresara al aérea de cuidados post anestésicos con parálisis residual postoperatoria, corroborado con criterio clínico objetivo.

En el aérea de unidad de cuidados post anestésico se contara con monitoreo continuo de constantes vitales, oxigeno suplementario, el cuidado de enfermeria y de un medico anestesiólogo, de acuerdo a lo establecido en la norma oficial mexicana para la práctica de la anestesiología

<i>RECURSO</i>	NÚMERO REQUERIDO	ORIGEN O SITIO DONDE SE REALIZA
MATERIALES		
Estimulador de nervios periféricos, (aceleromiografía TOF watch).	2	H.C.N PEMEX
Rocuronio (10mg-ml)	35 ampulas	H.C.N PEMEX
Vecuronio (liofilizado de 4 mg)	35 ampulas	H.C.N PEMEX
Cisatracurio (2mg-ml)	35 ampulas	H.C.N PEMEX
Carta de consentimiento informado	35	H.C.N PEMEX
Termómetro esofágico	2	H.C.N PEMEX
Computador , con programa SPSS versión 11	1	H.C.N PEMEX
HUMANOS		
Personal del servicio de anestesiología		H.C.N PEMEX

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Edad: sexo:

Peso: talla:

Estado físico de la ASA: (Especificar comorbilidades)

Diagnostico:

Cirugía realizada:

Duración de la anestesia en min
Bloqueador neuromuscular utilizado

- Cisatracurio
- Rocuronio
- Vecuronio

Dosis utilizada: (DE95)

Empleo de dosis subsecuente:
tiempo posterior a dosis inicial

Uso de TOF intraoperatorio

Temperatura central previa a extubacion.

TOF 1	TOF 2	TOF 3	Presencia o no de parálisis residual

Uso de prostigmine: (dosis y TOF posterior)

ⁱ De Morais B, De Castro V, Coelho T, Silva A. Bloqueo Neuromuscular Residual después del uso de Rocuronio o Cisatracúrio. Rev Bras Anesthesiol 2005; 55: 6: 612 – 616.

ⁱⁱ Silva M, Rojas C. INCIDENCIA DE PARÁLISIS MUSCULAR RESIDUAL CON EL USO DE RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES DE DURACIÓN INTERMEDIA. Rev Chil Anest, 2011; 40: 305-310.

ⁱⁱⁱ Barajas R, Camarena J, Castellanos A, Castilleros OA, Castorena G, De Anda D, Hernández M, López G, López V, Oliveros Y, Ramírez R, Rendón ME, Romo A, Velarde J, Yáñez J. Determinación de la incidencia de la parálisis residual postanestésica con el uso de agentes bloqueadores neuromusculares en México. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 34. No. 3 Julio-Septiembre 2011 pp 181-188.

^{iv} Rincón P. Incidencia De Bloqueo Neuromuscular Residual En Recuperación Con Relajantes De Acción Intermedia En La Práctica Diaria. REV. COL. ANEST. 1999; 27: 4: 309-317.

XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. GUYTON HALL. Tratado de fisiología medica. Mc Graw Hill. 10 ed, 2001:79-100
2. Naguib M, Flood P, Mc Ardle JJ et al. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implication for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96:202-231.
3. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico Flores Soto ME,1 Segura Torres JE *Rev Mex Neuroci* 2005; 6(4): 315-326
4. Südhof TC. The synaptic vesicle: a cascade of protein interactions. *Nature* 1995; 375: 645-53.
5. Tsunoyama K, Gojobori T. Evolution of nicotinic acetylcholine receptor subunits. *Mol Biol Evol* 1998; 15: 158-27.
6. Lenovere N, Changeux JP. Molecular evolution of the nicotinic acetylcholine subunit family: an example of multigene family in excitable cells. *J Mol Evolution*; 1995; 40: 155-72.
7. Dr Carrillo Esper. *Clinicas Mexicanas Anestesiología*. Vol 11, 2009: 10-15.
8. Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. N. Unwin en *Journal of Molecular Biology*, vol. 346, págs 468-489, 2005.
9. Miller DR. *Anestesia*, 6th edition. Elsevier. Mexico 2005 , vol 1:
10. Beecher HK, Todd DP, A study of the death associated with anesthesia and surgery based on a study of 599,548 anesthetics in ten institutions 1948-1952. *Ann Surg* 140:2-35,1954.
11. Thesleff S: an investigation of the muscle relaxing action of succinylcholine iodide in man. *Acta Physiol Scand* 1952; 25: 348-67

-
12. Thomas M, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Plinkert PK Fuchs Buder T. Laryngeal morbidity and quality of tracheal intubation, *Anesthesiology* 2003;98: 1049-56.
 13. Controversias con los bloqueadores neuromusculares en anestesia ambulatoria. Francisco Javier Yañez Cortés. *Rev Mex Anest*; 34, 1 junio 2011: 125-128
 14. Savarese JJ, Miller RD, Lien CA, Caldwell JE. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonist. In: Miller RD (ed): *Anesthesia*. Churchill Livingstone. New York. 1994
 15. Alvarez Gomez JA, Arino Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, Martinez Torento F, Roige I Sole J, Gilsanz Rodriguez F. Use of neuromuscular blocking agents and reversal of blockade: guidelines from Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del dolor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009; 56:616-27.
 16. Eriksson LI. Evidence-based practice and neuromuscular monitoring: it's time for routine quantitative assessment. *Anesthesiology* 2003;98:1037–9
 17. Donati F, Meistelman C, Plaud B: vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1990; 73:870-75
 18. . Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS – Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg*, 2005;100:1840-1845.
 19. Brull SJ, Murphy GS – Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg*, 2010;111:129-140.
 20. Murphy GS, Brull SJ – Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*, 2010;111:120-128.
 21. Eriksson L. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralyzed man. A new property of muscle relaxants. *Acta Anaesthesiol Scand*.1996;40(5):520-3.

-
22. Parálisis residual postoperatoria. Da Silva Telles Mathias, Gracco de Bernardis, Rev Bras Anesthesiol 2012; 62: 3: 439-450
 23. Naguib M, Kopman A, Ensor J. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. British Journal of Anaesthesia 2007;98:302-16.
 24. Baillard C, Clec'h C, Catineau J et al. – Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. Br J Anaesth, 2005;95:622- 626.
 25. Maybauer DM, Geldner G, Blobner M et al. – Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. Anaesthesia, 2007;62:12-17.
 26. Barajas R, Camarena J, Yáñez J. et al. Determinación de la incidencia de la parálisis residual postanestésica con el uso de agentes bloqueadores neuromusculares en México. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 34. No. 3 Julio-Septiembre 2011 pp 181-188
 27. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. Anesthesiology.
 28. J. BARRIO ET AL– Influencia de la neostigmina en la evolución clínica del bloqueo neuromuscular de rocuronio y cisatracurio. Estudio aleatorizado doble ciego Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim. 2007; 54: 399-404
 29. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J et al – Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. Acta Anaesthesiol Scand, 1997;41:1095-1103.
 30. Nicholson WT et al. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. Pharmacotherapy 2007; 27(8): 1181-1188. (578.751)
 31. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg 2007; 104(3): 575-581. (573.701)

-
32. Jones RK et al. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109(5): 816-24. (606.077)
33. Caldwell JE. Clinical implications of sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64 (Suppl. 1): 66–72.