

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de estudios de posgrado

SERVICIOS DE SALUD DE SONORA

HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO DE SONORA

“Dr. Ernesto Ramos Bours”



“EFECTO DEL CISATRACURIO EN EL PACIENTE OBESO”

TESIS

Para obtener el grado de especialista en Anestesiología presenta:

Dr. Iván Silva Ríos

Asesor: Dr. Salvador Terán Rivera

Hermsillo Sonora, Septiembre del 2009.



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.

FIRMAS

Dr. René Pesqueira Fontes

Director General Hospital General del Estado de Sonora

Dr. Joaquín Sánchez González

Jefe de la División de Enseñanza, Capacitación e Investigación

Dr. Víctor M. Bernal Dávila

Jefe del servicio de Anestesiología

Dr. Hugo Molina Castillo

Profesor titular del curso de Anestesiología

Dr. Salvador Terán Rivera

Asesor de tesis

Dr. Iván Silva Ríos

Médico Residente de anestesiología

INDICE

Prologo	1
Capítulo I. MARCO TEORICO	
1.1 Antecedentes	4
1.2 Estructura función de la unión neuromuscular	7
1.2.1 Estructura y función pre sináptica	8
1.2.2 Estructura y función de la hendidura sináptica	9
1.2.3 Estructura y función de la membrana pos sináptica	9
1.3 Besilato de Cisatracurio	10
1.3.1 Características generales	10
1.3.2 Indicaciones y uso	13
1.3.3 Dosis y administración	13
1.3.4 Reacciones adversas	14
1.4 Aceleromiografía	15
1.4.1 Estmulo simple	16
1.4.2 Tren de cuatro	17
Capitulo II. MATERIAL Y METODOS	
2.1 Planteamiento del problema	17
2.2 Objetivo	17
2.3 Hipótesis	18
2.4 Justificación	18
2.5 Tipo de investigación	26
2.6 Diseño metodológico	27
2.7 Criterios de inclusión	29
2.8 Criterios de exclusión	29
2.9 Variables a observar	29
2.9.1 Tiempo de latencia	29
2.9.2 Periodo de relajación profunda	30
2.10 Análisis estadístico	30
2.11 Aspectos éticos	30
Capitulo III. RESULTADOS, DISCUSION Y CONCLUSIONES	
3.1 Resultados	31
3.2 Discusión	33
3.3 Conclusiones	35
Anexos	36
Bibliografía	41

Prologo

Revisando éste trabajo del Sr. Dr. Iván Silva Ríos, titulado: **“EFECTO DEL CISATRACURIO EN EL PACIENTE OBESO”** me impresionó gratamente ver como realmente se comprometió y profundizó en el tema abarcando ampliamente todo el concepto, como se puede constatar en este breve resumen.

No se concretó únicamente a describir el efecto del medicamento en los pacientes de su estudio de acuerdo a la técnica, dosis, y asociación con otras drogas para llegar, ya sea a la confirmación o a la negación de su hipótesis.

Toca también de manera bastante amplia el tema de la OBESIDAD, que aparte de ser de por sí muy importante por su gran complejidad, es de verdadera actualidad por el incremento que ha tenido en los últimos años.

Para afirmar su propuesta de manejo farmacológico de este tipo de medicamentos tan comúnmente empleados en anestesiología, como son los relajantes musculares, nos lleva hasta el fascinante mundo de la neurotransmisión y lo hace, de una manera ágil, amplia y completa hasta llegar a la base misma de la neurotransmisión neuromuscular como es la placa terminal, las vesículas sinápticas y el Cuanto. Neurotransmisor para explicar el principio de la acción despolarización nerviosa que es donde tienen su efecto estos medicamentos como el cisatracúrio.

Me parece muy atinado y pertinente su muestra del aspecto demográfico del problema actual de la obesidad, que es de tal manera importante que ya se ha convertido en una verdadera amenaza para la salud a nivel mundial y nos dá una interesante y valiosa información estadística al respecto, que debe darnos una idea mas completa de la magnitud del problema hoy en día en el mundo: nos dice que la OMS en el año 2005 , informó que había 1600 millones de adultos con sobrepeso y aproximadamente 400 millones de personas obesas.

Para el año 2015, se espera que halla 23 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad. En Estados Unidos de Norte América, los pronósticos para el año 2020, son de que más del 50% de su población serán obesos.

México: según la Encuesta Nacional de Salud, en el año 2000, el 24% de los mexicanos adultos padecían obesidad. En el 2006, el 30% de los adultos mayores de 20 años, eran obesos y en el 2010 aproximadamente 14 millones de sus habitantes mayores de 35 años estarán en franca obesidad clínica.

En México, sumados el sobrepeso y la obesidad y considerando la población total del país la cifra alcanza el 70%.

En el estado de sonora considerando igualmente tanto el sobrepeso como la obesidad, la cifra alcanza el 31% de la población. Si es sólo obesidad, es el 38.4% y si se toman en cuenta únicamente los adultos, alcanzan un 73.2% (esto es por arriba de la media nacional). Asimismo, 3 de cada 10 niños en el Estado padecen de sobrepeso u obesidad.

Desde mi particular punto de vista, considero que el Dr. Silva, con el fin de justificar aún más su trabajo de investigación nos muestra muy atinadamente también el aspecto laboral, asistencial y económico con su propuesta de manejo para este tipo de pacientes ya que al darnos a conocer las estadísticas anteriores, es un hecho que nos debe preocupar bastante no sólo en lo personal a cada uno de nosotros para no llegar a formar parte precisamente de esas cifras, sino desde el punto de vista de nuestra actividad profesional como los verdaderos anesthesiólogos que somos ya que los pronósticos indican que estos pacientes con problemas de diversos grados de obesidad, se van a presentar cada día con mas frecuencia a requerir de nuestros servicios.

También en el manejo de estos pacientes vemos agregados otros problemas diferentes al meramente médico clínico, pero íntimamente ligados a su exceso de peso como son el hecho de que indudablemente requerirán mas tiempo en las salas de operaciones y ésto aumentará la carga de trabajo para cirujanos, anesthesiólogos, enfermeras y administrativos de cualquier hospital y por tanto será necesario también cada vez “ mas tiempo de quirófano” para sus intervenciones, mas camas en las salas de hospitalización pues también puede implicar mas tiempo de internamiento.

Asimismo, se requiere de equipos especiales para su manejo y muchos otros elementos que necesariamente elevarán los costos de tratamiento complicando también aun mas la prestación de los servicios de salud desde el punto de vista económico.

Este enfoque que se le dio al trabajo, es muy interesante, porque este tipo de pacientes obesos requieren de un manejo anesthesiológico ya de por sí muy especial y hasta podría decirse controversial; precisamente para evitar complicaciones que hasta cierto punto pueden ser completamente previsibles, pero son tan importantes que pudieran significar la diferencia entre el éxito o el fracaso del procedimiento proyectado y por tanto también del futuro del paciente.

Como el mismo doctor lo señala en su trabajo, el número de estudios que hayan investigado la acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en el paciente obeso, hasta la actualidad es bastante limitado.

Todo esto, pues, me hace pensar que el Sr. Dr. Iván Silva Ríos junto con su profesor y asesor de tesis: el Sr. Dr. Salvador Terán Rivera, han tocado un tema de sumo interés y actualidad porque cada vez se verán mas seguido y en mayor número, este tipo de pacientes ya de por sí de ALTO RIESGO, por su propia condición de OBESOS y para los que todavía tenemos poca información segura para su manejo pre-trans y post anestésico tanto farmacológico como de la técnica anestésica más adecuada y de los cuidados post operatórios, sobre todo, para evitar las complicaciones respiratorias que son las más frecuentes y peligrosas en estos pacientes.

Por último, considero que éste trabajo es una verdadera investigación desarrollado en nuestro HOSPITAL GENERAL DEL ESTADO “Dr. Ernesto Ramos Bours”. Sobre un tema tratado de manera amplia y a conciencia que indudablemente signifique un gran esfuerzo de los Doctores Silva y Terán y que nos debe hacer reflexionar concienzudamente de la importancia que tiene el valorar adecuada y meticulosamente a todos los pacientes para el manejo anestésico que se les piensa dar.

Ojalá también implique el compromiso ético de ofrecerles de manera especial a estos y a todos los pacientes que requieran de sus servicios, lo mejor de su capacidad profesional manteniéndose siempre “al día” en los conocimientos necesarios para evitarles complicaciones sobre todo cuando pueden ser totalmente previsibles como ya lo hemos anotado antes.

Por lo tanto, felicito y reconozco nuevamente a los autores por su esfuerzo y su valiosa aportación a la Anestesiología Mexicana y agradezco cumplidamente el honor de darme la oportunidad de hacer estos comentarios a su trabajo.

¡Adelante Jóvenes Anestesiólogos!

Dr. Víctor Manuel Bernal Dávila
Jefe del servicio de Anestesiología
Hospital General del Estado de Sonora

CAPITULO I. MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes

Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de numerosos fármacos pueden verse alteradas por los cambios fisiopatológicos inducidos por la obesidad, donde se ven afectadas: la distribución, la bio transformación, y la excreción farmacológica. Dado que el bloqueo neuromuscular residual se ha relacionado directamente con la aparición de complicaciones respiratorias en el posoperatorio, es fundamental una correcta dosificación de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en el paciente obeso, así como la monitorización de su efecto para evitar el incremento del riesgo anestésico.

Los últimos cálculos de la organización mundial de la salud indican que en el año 2005 había aproximadamente 400 millones de obesos en el mundo y calcula que en el año 2015 habrá 700 millones. Solo en Estados Unidos, se calcula que el 20% de la población tendrá obesidad mórbida en 2010. En México, alrededor del 30% de la población es obesa, y si se une obesidad y sobrepeso se alcanza el 70%.

Según la encuesta nacional de nutrición y salud del 2006 en Sonora el 27.4% de los hombres y el 38.9% de las mujeres son obesos. El problema de obesidad seguirá en incremento a nivel mundial durante los próximos años. Se estima que para el 2010, 14 millones de mexicanos mayores de 35 años tendrán obesidad.

Los pacientes obesos tienen más del doble del riesgo de sufrir un evento respiratorio adverso en la unidad de cuidados posanestésicos definido como hipoxemia, hipoventilación y obstrucción de la vía aérea.

Los pacientes obesos pasan más tiempo en la sala de operaciones debido a que el tiempo de la cirugía de estos pacientes es significativamente más largo. Debido a la tendencia actual de elevación sostenida del número de obesos, la información recabada demuestra que habrá un incremento en la carga de trabajo

del equipo quirúrgico pues no solo los casos tardaran más, sino que también habrá más pacientes.

La obesidad esta asociada con cambios significativos en la función corporal y su composición que pueden alterar la farmacodinamia y farmacocinética de varios medicamentos, la obesidad determina alteración de la función hepática, capacidad de unión a proteínas y distribución tisular.

Ya ha sido reportado el efecto de la succinilcolina, pancuronio, dimetiltubocurarina, vecuronio y atracurio en la unión neuromuscular de pacientes obesos.

La vida media de eliminación, la depuración y el volumen de distribución se han modificado en el paciente obeso, sin embargo el número de estudios que han investigado las acciones de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en el paciente obeso es limitado. Por lo que existe conflicto en lo concerniente a los efectos de la obesidad en la farmacodinamia de los medicamentos bloqueadores neuromusculares y se cree comúnmente que la intubación orotraqueal es más difícil en el obeso que en los pacientes con peso normal.

Los bloqueadores neuromusculares son medicamentos polares e hidrofílicos, por lo que su distribución entre la grasa y el tejido magro puede influir su farmacocinética en individuos obesos.

Existe una diversidad de evidencias concernientes a los efectos de la obesidad en la farmacodinamia de los relajantes neuromusculares no despolarizantes. Weinstein y colaboradores encontraron que la duración de la acción del atracurio no estaba prolongada en el paciente obeso posiblemente debido a su eliminación órgano independiente vía degradación de Hoffman.

El **cisatracurio**, uno de los estereoisómeros del atracurio que evita la liberación de histamina, ha sido también sugerido como el bloqueador neuromuscular de elección en el paciente obeso basado en peso corporal real. Sin embargo Kirkegaard-Nielsen y colaboradores mostraron una duración

prolongada de la acción del bloqueo neuromuscular inducida por atracurio y concluyen que la dosis basada en peso corporal real debe ser reducida en dichos pacientes.

En la obesidad existe una elevación anormal de tejido graso, mientras que el agua corporal total de un paciente normal es aproximadamente un 65%, este disminuye hasta en un 40% en un paciente obeso mórbido, afectando los volúmenes de distribución del medicamento.

Los efectos modificados en la acción de los bloqueadores neuromusculares en pacientes obesos pueden contribuir a las patologías que acompañan a la obesidad y a la disminución relativa en el flujo sanguíneo esplácnico. Los efectos modificados de los agentes bloqueadores neuromusculares en el paciente obeso mórbido pueden atribuirse a un incremento en la actividad de la pseudocolinesterasa plasmática, incremento de volumen del líquido extracelular, solubilidad lipídica variable del medicamento, y cambios en la depuración renal y hepática.

El **Cisatracurio** es uno de los 10 estereoisómeros del atracurio. Su ventaja principal es la ausencia clínica de la liberación no inmunológica de histamina. La farmacocinética es similar a la del atracurio. Sin embargo, la depuración del **cisatracurio** del plasma es influenciada de forma negativa por la falla renal.

Alvarez y colaboradores usaron **Cisatracurio** como bloqueador neuromuscular en 10 pacientes obesos mórbidos y durante la operación usaron propofol, remifentanil y midazolam en para desarrollar anestesia total endovenosa. Se usó el estímulo TOF. Ellos dosificaron la concentración del **cisatracurio** para alcanzar una respuesta de TOF. Determinaron que se podía usar para la inducción de la anestesia, observando condiciones confortables de intubación y un estado hemodinámico estable en el periodo perioperatorio.(

En otros estudios, la acción de bloqueo neuromuscular por vecuronio se encontró prolongada y la acción del suxametonio acortada. Cuando fueron administrados al peso corregido, el pancuronio y la d-metiltubocurarina no

presentaron cambios y concluyeron que el acortamiento de la acción de bloqueo neuromuscular del suxametonio era debido a la elevada actividad de la pseudocolinesterasa y el volumen del líquido extracelular. Y la acción sin modificación del pancuronio era provocada por su baja solubilidad lipídica. El efecto elevado del vecuronio es secundario a su amplio volumen de distribución y cambio de su eliminación hepática.

Varin y colaboradores, mostraron que la depuración plasmática de atracurio no se altera en pacientes obesos y que no hay diferencia en la vida media de eliminación del atracurio entre pacientes obesos y no obesos. Sin embargo, en base a peso corporal total, la concentración promedio de atracurio fue mayor en pacientes obesos que en los no obesos. Concentraciones plasmáticas mayores no fueron asociadas con un mayor grado de bloqueo neuromuscular o un retraso en la recuperación pero sí con un efecto de bloqueo neuromuscular residual comparado con el observado en pacientes no obesos. Las mayores concentraciones de atracurio requeridas para obtener un grado de bloqueo comparable con los no obesos fue atribuido a las alteraciones de unión a proteínas o los receptores nicotínicos de acetilcolina vistos en pacientes obesos. El uso del **cisatracurio** en cirugía bariátrica parece justificado en la literatura por sus similitudes farmacológicas con el atracurio. Alvarez y colaboradores y Gaszinsky y colaboradores reportaron su uso y concluyen que la anestesia total endovenosa con midazolam, remifentanil, propofol y cisatracurio es efectiva, segura, predecible y económica para el manejo anestésico del paciente mórbidamente obeso. Aun no hay estudios que se enfoquen específicamente en el estudio de los efectos farmacodinámicos del **cisatracurio** en el paciente obeso.

1.2 Estructura y función de la unión neuromuscular

La estructura y función de la unión neuromuscular madura se puede dividir convenientemente en las fases pre sináptica, sináptica y pos sináptica

1.2.1 Estructura y función pre sináptica

Cada axón motor mielinizado alcanza un músculo y se divide en 20 a 100 fibras terminales no mielinizadas innervando cada uno a una fibra muscular. A la combinación de las fibras terminales de un axón motor y las fibras musculares a las que se une se le llama unidad motora, las fibras terminales contienen canales de sodio y potasio las cuales controlan la duración y amplitud del potencial de acción. En contraste, la terminal nerviosa carece de canales de sodio y el potencial de acción continúa pasivamente a esta área. La terminal nerviosa contiene vesículas sinápticas y cada una contiene de 5 a 10,000 moléculas de neurotransmisor acetilcolina, al contenido de una sola vesícula se refiere como un Cuanto de neurotransmisor.

En la terminal nerviosa inactiva; las vesículas sinápticas son sostenidas en un marco de actina, cerca de las zonas activas por las cuales liberan su contenido. La llegada del potencial de acción a la terminal nerviosa resulta en la apertura de los canales de calcio voltaje dependientes que están arreglados en forma paralela y ordenados en forma regular en las zonas activas. La liberación rápida del calcio libre en la terminal nerviosa inicia una serie de eventos los cuales resultan en una movilización de las vesículas sinápticas de su matriz de actina, uniéndose a las zonas activas y liberando sus Cuantos de acetilcolina en la hendidura sináptica.

La extensión del influjo de calcio a la terminal nerviosa es determinada por la duración de la despolarización nerviosa y esta parece ser limitada por la activación de los canales de calcio y potasio voltaje dependientes.

En general, un potencial de acción resulta en la exocitosis de 50 a 300 vesículas sinápticas esto representa aproximadamente 10 veces la cantidad necesaria de acetilcolina que se necesita para alcanzar el umbral del receptor pos sináptico nicotínico.

1.2.2 Estructura y función de la hendidura sináptica

La hendidura sináptica es el espacio entre la terminal nerviosa y la membrana pos sináptica y mide aproximadamente 50 nanómetros. Después de la liberación de la terminal nerviosa, la acetilcolina difunde durante unos pocos microsegundos a través de la hendidura sináptica hacia la membrana pos sináptica. Sin embargo, aproximadamente el 50% de la acetilcolina liberada es hidrolizada por la acetilcolinesterasa contenida en la hendidura. O difunde fuera de la hendidura antes de llegar al receptor. La alta concentración de acetilcolinesterasa entre la hendidura termina la acción de la acetilcolina previniendo la activación del receptor nicotínico pos sináptico más de una vez.

1.2.3 Estructura y función de la membrana pos sináptica

La membrana posináptica está plegada en dobleces sinápticos secundarios en la cual están arracimados en la parte exterior, los receptores nicotínicos de acetilcolina en una concentración de aproximadamente 20,000 receptores por micrómetro. La alta densidad de receptores asegura el factor de seguridad para la transmisión neuromuscular. Lejos de la placa terminal, la concentración de receptores nicotínicos de acetilcolina es cien veces más baja.

El receptor nicotínico de acetilcolina es una proteína transmembrana que consta de 5 subunidades arregladas en una unidad pentamérica, en el mamífero adulto estas están designadas como 2 alfa, beta, delta y épsilon, las subunidades están espaciadas como los bastones de un barril rodeando un poro central transmembrana mientras en su superficie sináptica provee los sitios de unión para acetilcolina. En la ausencia de acetilcolina, el poro central permanece impermeable al flujo de cationes. El poro se abre en respuesta a la unión de dos moléculas de acetilcolina unidas al dominio N terminal de las subunidades alfa delta y alfa épsilon. Esto le permite al sodio entrar y despolarizar la membrana celular muscular, lo cual inicia la propagación de potenciales de acción a través de la superficie muscular, lo que después de una serie de pasos, resulta en contracción muscular.

1.3 Besilato de cisatracurio

1.3.1 Características generales

El **Besilato de Cisatracurio** es un bloqueador no despolarizante de músculo esquelético para administración endovenosa. Comparado con otros agentes bloqueadores no despolarizantes tiene una latencia y una duración de acción intermedia. Es uno de los 10 isómeros del atracurio y constituye aproximadamente el 15% de esa mezcla. La fórmula molecular del **Besilato de cisatracurio** es $C_{65}H_{82}N_2O_{18}S_2$ y su peso molecular es de 1243.50. El coeficiente de partición es -2.12 en un sistema de 1-octanol/agua destilada a 25 grados centígrados. Viene en viales con solución acuosa estéril libre de pirógenos de 5 y 10 ml a una concentración de 2mg/ml. y 20ml. con 10mg/ml. El pH es ajustado de 3.25 a 3.65 con ácido benzenosulfónico.

Se une de manera competitiva a los receptores colinérgicos en la placa terminal neuromuscular para antagonizar la acción de la acetilcolina, resultando en un bloqueo de transmisión neuromuscular. Esta acción es antagonizada por los inhibidores de acetilcolinesterasa.

La potencia de bloqueo neuromuscular del **cisatracurio** es aproximadamente tres veces mayor que la del besilato de atracurio. El tiempo de bloqueo máximo es dos minutos mayor para dosis equipotentes de cisatracurio comparado con atracurio.

La duración clínica efectiva de la acción y frecuencia de recuperación espontánea de dosis equipotentes de **cisatracurio** y atracurio son similares.

La dosis efectiva 95 promedio, DE 95 (dosis requerida para producir una supresión del 95% de la respuesta al estímulo simple del aductor del pulgar con estimulación del nervio cubital) del **cisatracurio** es de 0.05mg/kg (1 DE95), para comparación, la dosis DE95 del atracurio es de 0.17mg/kg. Cuando se administra durante la inducción anestésica usando propofol, tiopental, oxígeno, óxido nitroso y coadyuvantes como el midazolam o el fentanil se presentan condiciones de

buenas a excelentes para intubación traqueal hasta en el 94% de los casos en 1.5 a 2 minutos cuando se administran 0.15mg/kg (3 DE 95). de **cisatracurio**.

Se define como "Excelente" al paso fácil del tubo endotraqueal sin toser con las cuerdas vocales relajadas y abducidas. "Bueno" al paso del tubo con tos ligera con cuerdas vocales relajadas y abducidas, "Pobre" al paso del tubo con tos moderada con cuerdas vocales moderadamente abducidas y "no posible" a la observación de las cuerdas vocales en aducción.

La administración repetida de dosis de mantenimiento o una infusión continua de **cisatracurio** por más de 3 horas no se asocia al desarrollo de taquifilaxis o efectos de bloqueo neuromuscular acumulativo. El tiempo necesario para recuperarse de dosis subsecuentes de mantenimiento no cambia con el número de dosis administradas mientras que se permita la recuperación parcial entre dosis. Por lo que las dosis de mantenimiento pueden ser administradas en intervalos regulares con resultados predecibles. El grado de recuperación espontánea de la función neuromuscular después de la infusión es independiente a la duración de la infusión y comparable con el grado de la recuperación seguida de la dosis inicial.

El bloqueo neuromuscular producido por el **cisatracurio** es fácilmente antagonizado por agentes anticolinesterasa una vez que la recuperación se ha iniciado. Así como con otros agentes bloqueadores neuromusculares, entre más profundo sea el bloqueo neuromuscular al momento de la reversión, mayor tiempo se requerirá para la recuperación de la función neuromuscular.

El perfil hemodinámico del **cisatracurio** le permite ser administrado en bolos rápidos a múltiples dosis de ED95 mayores que las del atracurio. El **cisatracurio** no tiene efectos relacionados con la dosis en la presión arterial media o la frecuencia cardíaca seguida de dosis en los rangos de 2 a 8 veces la ED95 administrados de 5 a 10 segundos en pacientes adultos sanos o en pacientes con enfermedad cardiovascular seria.

La información de la concentración plasmática y tiempo del **cisatracurio** seguida de una administración endovenosa es mejor descrita por un modelo abierto de dos compartimentos (con una eliminación de ambos compartimentos) con una vida media de eliminación beta de 22 minutos y una depuración plasmática de 4.57ml/min/Kg. y un volúmen de distribución en estado estable de 145ml/Kg.

El **cisatracurio** experimenta una eliminación órgano independiente de Hoffman (un proceso químico dependiente de la temperatura y el pH) para formar metabolitos de acrilato monocuaternarios y laudanosina de los cuales ninguno tiene actividad bloqueadora neuromuscular. Se ha seguido con radio marcadores y se encontró que el 95% de la dosis se recuperó en orina y menos del 10% de la dosis fue excretada sin cambios. La laudanosina, un metabolito del atracurio y del **cisatracurio** se ha identificado como causante de hipotensión transitoria y en dosis altas se ha observado efectos excitatorios cerebrales cuando se administró en varias especies animales. Sin embargo, no se ha establecido la relación entre excitación del sistema nervioso central y concentraciones de laudanosina en humanos. Debido a que es tres veces mas potente que el atracurio y que se requieren dosis menores, las dosis correspondientes de laudanosina seguidas de administración del **cisatracurio** son un tercio de las esperadas seguidas de una dosis equipotente de atracurio. Los análisis farmacocineticos convencionales han mostrado que la farmacocinética del **cisatracurio** son proporcionales a las dosis de 2 a 4 veces la DE 95.

El volumen de distribución del **cisatracurio** es limitado por su gran peso molecular y su alta polaridad. El volumen de distribución en estado estable es de 145ml/kg. en pacientes sanos de 19 a 64 años, su unión a proteínas plasmáticas no ha sido estudiada exitosamente debido a su rápida degradación a pH fisiológico. Su degradación es ampliamente independiente del metabolismo hepático. Resultados de investigaciones in vitro sugieren que experimenta una eliminación de Hoffman para formar laudanosina y un metabolito acrilato

monocuaternario, este metabolito monocuaternario experimenta hidrólisis por esterasas plasmáticas inespecíficas para formar un alcohol mono cuaternario.

Este alcohol monocuaternario puede experimentar también una eliminación de Hoffman pero a una velocidad mucho más lenta que el **cisatracurio**. La laudanosina posteriormente se metaboliza a demetil metabolitos los cuales son conjugados con ácido glucoronico y excretados en orina. La eliminación órgano independiente de Hoffman es vía de eliminación predominante del **cisatracurio**. El hígado y el riñón juegan un papel menor en su excreción pero son las vías principales para la eliminación de sus metabolitos. Por esta razón la vida media de los niveles de metabolitos en pacientes con disfunción renal y hepática y su concentración puede ser mayor después de una administración a largo plazo.

Los valores promedio de depuración de **cisatracurio** van de 4.5 a 5.7ml/min/kg. En pacientes sanos, los modelos farmacocinéticos compartimentales sugieren que el 80% de la depuración es considerada por la eliminación de Hoffman y 20% por la eliminación renal y hepática. La vida media beta promedio del **cisatracurio** es de 22 a 29 minutos.

1.3.2 Indicaciones y uso

El **cisatracurio** es un agente bloqueador neuromuscular de latencia y acción intermedia, indicado como medicamento adjunto a la anestesia general para facilitar la intubación traqueal, para proveer relajación muscular durante la cirugía y ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos.

Está contraindicado en pacientes que sean conocidos por hipersensibilidad al **cisatracurio** o a otras benzilisoquinoleinas.

1.3.3 Dosis y administración

La duración del efecto clínico del cisatracurio cuando se administró a 3 veces la DE 95 fue de 55 minutos en un rango de 44 a 77 minutos, dosis inferiores pueden resultar en un periodo mas largo para el desarrollo de condiciones satisfactorias de intubación. Se han administrado de forma segura arriba de 8

veces de DE 95 en pacientes sanos y en pacientes con enfermedad cardiovascular seria. Estas dosis se asocian con una duración del efecto clínico mas prolongado. Se recomienda 0.03 mg/Kg. como dosis de mantenimiento de bloqueo neuromuscular en procedimientos quirúrgicos prolongados. Cada dosis de 0.03mg/Kg. mantiene el bloqueo neuromuscular por aproximadamente 20 minutos. Generalmente se requiere una dosis de mantenimiento 40 a 50 minutos después de una dosis inicial de 0.15mg/Kg. de cisatracurio.

Concentraciones de halogenados mayores a 1.25 CAM pueden prolongar la duración de la acción clínica efectiva inicial y de las dosis subsecuentes, este fenómeno se presenta solo cuando se mantienen concentraciones de halogenados a mas de 1.25 CAM por mas de media hora por lo que en procedimientos prolongados que requieran dosis subsecuentes y que se usen halogenados como agente anestésico se deben disminuir las dosis subsecuentes en un 30 a 40%, el propofol no tiene efectos en la duración de la acción o en los requerimientos de las dosis subsecuentes.

Otros medicamentos que pueden aumentar la acción de bloqueo neuromuscular del **cisatracurio** incluyen ciertos antibióticos como los aminoglucosidos, tetraciclinas, bacitracina, polimixinas, lincomicina, clindamicina, colistina y el colestimetato sódico. Las sales de magnesio, el litio, los anestésicos locales, la procainamida y la quinidina. Asimismo se ha demostrado que los pacientes que toman carbamazepina y fenitoina tienen una resistencia a la acción de los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes

1.3.4 Reacciones adversas

Las reacciones adversas pueden ser la liberación de histamina, las reacciones de hipersensibilidad incluyendo las respuestas anafilácticas y anafilactoides. Existen reportes de estridor, laringospasmo, broncospasmo, rash y prurito después de la administración de **cisatracurio** sobre todo en niños.

1.4 Aceleromiografía

La aceleromiografía para uso clínico en anestesia fue introducida en 1988. La evidencia indicaba que la curarización residual posoperatoria era un problema y existía la necesidad de un método simple de monitoreo neuromuscular para uso en el ámbito clínico.

La teoría detrás de la aceleromiografía esta basada en la segunda ley del movimiento de Newton que declara que la fuerza es igual al producto de la masa por la aceleración por lo que cuando la masa es constante la aceleración es directamente proporcional a la fuerza.

Para la medición de la aceleración normalmente se usa un transductor de aceleración consistente en una cerámica piezoeléctrica que cuando se mueve genera un voltaje y si el transductor se fija a un dedo o músculo, cualquier movimiento generará una señal eléctrica, la señal eléctrica es subsecuentemente condicionada, analizada y grabada en una unidad de monitoreo.

Idealmente la función neuromuscular durante la anestesia debe ser monitorizada objetivamente, por ejemplo, usando un instrumento que pueda medir y mostrar la relación del tren de cuatro en tiempo real, sin embargo, aún no existen guías oficiales recomendando el monitoreo neuromuscular rutinario. La función neuromuscular puede ser también evaluada usando pruebas clínicas subjetivas como la habilidad del paciente de mantener la cabeza levantada por más de 5 segundos, tener una capacidad vital de 15 a 20 ml/kg. o generar una fuerza inspiratoria de -25cm de H₂O que clínicamente corresponden a una relación de tren de cuatro mayor a 0.75 La habilidad de toser efectivamente puede también indicar una fuerza muscular adecuada para extubación. Estas pruebas no son exactas y requieren la cooperación del paciente y no pueden descartar curarización residual significativa.

La aceleromiografía es probablemente el método más ampliamente difundido para el monitoreo objetivo de la función neuromuscular durante anestesia clínica, además se ha incrementado su uso para propósitos de investigación.

A pesar del uso de bloqueadores neuromusculares no despolarizantes de acción intermedia y antagonismo del bloqueo neuromuscular al concluir el procedimiento, hasta un 17 a 36% de los pacientes llegan a la unidad de cuidados postanestésicos con evidencia objetiva de la recuperación neuromuscular incompleta. El bloqueo neuromuscular residual altera la función de los músculos respiratorios, laríngeos, y de vía aérea superior. Es asociado con alteración de los reflejos protectores de vía aérea y una disminución de la respuesta ventilatoria hipóxica. Se ha observado una asociación entre la recuperación neuromuscular incompleta, la hipoxemia postoperatoria y las complicaciones respiratorias. El uso de técnicas para limitar el grado de bloqueo residual, como el monitoreo neuromuscular subjetivo puede reducir las alteraciones respiratorias postoperatorias y la hipoxemia en el periodo de recuperación temprana en la unidad de cuidados pos anestésicos.

El método más comúnmente recomendado para monitorizar la función neuromuscular es observar la contracción de los dedos (músculos aductor del pulgar y flexor común de los dedos), en respuesta al estímulo eléctrico del nervio cubital en la muñeca y el codo.

1.4.1 Estímulo simple o single twitch

Un estímulo simple supramáximo que dure menos de 0.2 ms. a una frecuencia de 0.1Hz. es empleada para determinar el control de la respuesta de contracción muscular.

Subsecuentemente, los estímulos simples son usados para evaluar la disminución de la respuesta al estímulo y así la profundidad del bloqueo neuromuscular puede ser medido. Cuantificar la pérdida de altura del estímulo es crucial para evaluar el bloqueo con exactitud.

Una supresión del 90% de la altura del estímulo simple es adecuada para intubación orotraqueal, la supresión de un 75 a 90% es adecuada para la relajación quirúrgica en presencia de agentes anestésicos. La supresión de 25% se asocia clínicamente con una disminución de la capacidad vital.

1.4.2 Tren de cuatro Train Of Four (TOF)

Cuatro estímulos supramáximos a una frecuencia de 2 Hertz son repetidos a intervalos, luego de diez segundos, el número de respuestas al estímulo muscular corresponde al grado de supresión de la respuesta al estímulo inicial, la pérdida del cuarto estímulo corresponde a una supresión del 75% de la altura del estímulo. La pérdida de la tercera, segunda y primera corresponde a 80, 90 y 100% de la altura del estímulo respectivamente. Monitorizar el tren de cuatro es un método de mucha utilidad para determinar el bloqueo neuromuscular porque no requiere una altura de control. La pérdida de más de tres estímulos significa buenas condiciones de intubación y el mantenimiento de uno o dos estímulos durante bloqueo neuromuscular confirman una relajación adecuada y preserva la habilidad para revertir el agente bloqueador neuromuscular.

La pérdida total de los cuatro estímulos durante la dosificación por bolos o terapia de infusión continua significa un bloqueo excesivo. El regreso de la respuesta al estímulo de tren de cuatro sugiere recuperación del bloqueo neuromuscular.

CAPITULO II. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 Planteamiento del problema

¿Se modifica la latencia y el tiempo de relajación neuromuscular por **cisatracurio** en pacientes obesos comparado con pacientes no obesos?

2.2 Objetivo

Comparar el efecto clínico del **cisatracurio** en pacientes con obesidad y pacientes con peso normal cuando se dosifica en función del peso real

2.3 Hipótesis

El tiempo de latencia y el tiempo de relajación muscular por **cisatracurio** se modifican en pacientes obesos mórbidos cuando se comparan con los pacientes no obesos al dosificarse a peso real.

2.4 Justificación

La obesidad se define como una acumulación anormal y excesiva de grasa que es perjudicial para la salud.

La Organización Mundial de la Salud define el sobrepeso como un índice de masa corporal igual o superior a 25 y la obesidad como un índice de masa corporal igual o superior a 30. El índice de masa corporal constituye la medida poblacional más útil del sobrepeso y obesidad, pues la forma de calcularlo no varía en función del sexo ni de la edad en la población adulta. No obstante, debe considerarse como una guía aproximada, pues puede no corresponder al mismo grado de gordura en diferentes individuos.

El índice de masa corporal es el peso en kilogramos dividido por el cuadrado de la talla en metros, es una indicación simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para indicar el sobrepeso y la obesidad en adultos, tanto a nivel individual como poblacional.

Los últimos cálculos de la Organización Mundial de la Salud indican que en 2005 había en todo el mundo aproximadamente 1,600 millones de adultos con sobrepeso y al menos 400 millones de obesos. Además, calcula que en 2015 habrá aproximadamente 23 millones de adultos con sobrepeso y más de 700 millones con obesidad.

La obesidad, que antes se consideraba un problema exclusivo de los países de altos ingresos, esta aumentando espectacularmente en los países de ingresos bajos y medios sobretodo en el medio urbano. La obesidad es la condición crónica más común en los Estados Unidos y su incidencia se está incrementando. En 1980 el 15% de la población de ese país era obesa, actualmente el 35% de la

población tiene sobrepeso, el 26% tiene obesidad leve a moderada, el 5% tiene obesidad mórbida y solo el 33% tiene un índice de masa corporal óptimo.

El porcentaje de la población clasificada como obesa se está incrementando en los Estados Unidos y en el mundo en general, la población entera de Estados Unidos podría tener sobrepeso dentro de unas pocas generaciones. La obesidad es un tema mayor de salud para los norteamericanos en donde hay una tendencia estable en el incremento de la obesidad durante las décadas pasadas con una predicción del 20% de su población teniendo obesidad mórbida para el año 2010.

La obesidad está asociada con las tres principales causas de muerte en los estados unidos; cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y cáncer. Consume 70 billones de dólares del producto interno bruto al año en términos de costos directos e indirectos. La obesidad casi ha sobrepasado al tabaco como la etiología más significativa de muertes prevenibles. La epidemia de la obesidad tiene varias implicaciones en el campo de la cirugía y la anestesia. Se ha dado mucha atención al incremento en la demanda de los servicios para cirugía bariátrica, sin embargo, el impacto de la obesidad en la carga de trabajo se extiende mucho más allá de esto.

El incremento en las enfermedades relacionadas con la obesidad como la litiasis vesicular, el cáncer de mama y el cáncer de colon incrementaran la demanda de los servicios de cirugía general, la obesidad es la causa líder de muerte prevenible y consume el 10% de los gastos de salud.

En México, el sobrepeso y la obesidad son problemas que afectan a cerca del 70% de la población (71.9% de las mujeres y 66.7% de los hombres) entre los 30 y 60 años en ambos sexos. Sin embargo, entre las mujeres existe un mayor porcentaje de obesidad que entre los hombres. La prevalencia de obesidad en los adultos mexicanos ha ido incrementando con el tiempo, en 1993 los resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas ENEC 1993, mostraron que la prevalencia de obesidad en adultos era de 21.5% mientras que con datos de la

encuesta nacional de salud 2000 se observó que 24% de los adultos en nuestro país la padecían.

Actualmente, con mediciones obtenidas por la Encuesta Nacional en Salud y Nutrición 2006 se encontró que alrededor del 30% de la población mayor de 20 años (31.5% de mujeres y 24.2% de hombres) tienen obesidad.

En 2006 uno de cada 3 adolescentes tenía sobrepeso u obesidad y en el caso de las mujeres existe una ligera tendencia de mayor obesidad a mayor edad , comparando la prevalencia de sobrepeso y obesidad de las mujeres de 12 a 19 años en 2006 con la de 1999 se observó un incremento modesto en sobrepeso del 21.6% a 23.3% y un aumento absoluto en obesidad de 6.9 a 9.2%.

La prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad en los niños de 5 a 11 años fue alrededor de 26% y la prevalencia combinada en 1999 fue de 18.6% aumentando un 39.7% en tan solo 7 años. La prevalencia de obesidad aumentó en niños de 4.8% a 11.3% y en niñas de 7 a 10.3%

En Sonora la prevalencia de sobrepeso y obesidad se ubica en cerca del 31%; en mujeres 34.9% y en hombres 27.1%. La prevalencia de sobrepeso y obesidad en escolares es superior a la prevalencia media nacional. En el estado, tres de cada diez niños padecen sobrepeso y obesidad. En el grupo de 12 a 19 años el 33.4% tienen exceso de peso. Con respecto a la media nacional, se puede observar que la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adolescentes en Sonora es mayor a la observada en la escala nacional.

En los adultos de Sonora la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue de 73.2%; 67.6% para hombres y 77.5% para mujeres con sobrepeso y 27.4% de los hombres y 38.4% de mujeres son obesos. En conclusión en Sonora alrededor de un tercio de los niños de edad escolar y de los adolescentes presentan sobrepeso y obesidad pero en el caso de los adultos casi siete de cada diez presentan exceso de peso. El problema de la obesidad seguirá en incremento a nivel mundial durante los próximos años, según estimaciones se espera que para el año 2010

aproximadamente 14 millones de Mexicanos mayores de 35 años tendrán franca obesidad clínica.

Las complicaciones mayores de sobrepeso y obesidad; diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, enfermedad vascular cerebral y cáncer se encuentran entre las principales causas de mortalidad tanto en países desarrollados como muchos otros en desarrollo. El síndrome metabólico es una combinación de hallazgos físicos y metabólicos asociados con enfermedades cardiovasculares, la definición incluye; gran circunferencia de cintura, metabolismo anormal de glucosa, dislipidemia e hipertensión arterial. El síndrome metabólico esta asociado con un incremento del riesgo de enfermedad coronaria y enfermedad vascular cerebral.

La obesidad esta asociada con efectos adversos en varios órganos y sistemas y hay una correlación directa entre el incremento del índice de masa corporal generalmente indicando incremento en la grasa corporal y mortalidad.

Para manejar efectivamente este grupo de pacientes que crece demográficamente rápido se debe tener conocimiento de tres temas fundamentales; 1.- la fisiopatología de la obesidad, 2.- la respuesta del paciente obeso a la enfermedad crítica y 3.- el cuidado post operatorio del paciente obeso: la obesidad es un estado de inflamación e hipercoagulabilidad crónico que disminuyen las reservas metabólicas e inmunes, un incremento en el índice de masa corporal requiere un aumento en el trabajo metabólico, respiratorio y cardiovascular. Resultando en una marcada disminución de la reserva fisiológica. El tejido adiposo es una fuente potente de factor de necrosis tumoral alfa y de interleucina 6. Los neutrofilos de los pacientes obesos tienen alteraciones para la quimiotaxis y activación, tienen concentraciones elevadas de fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno así como disminución de la fibrinólisis y antitrombina III

La obesidad resulta en un patrón restrictivo pulmonar debido a un incremento en el volumen sanguíneo pulmonar y un incremento en la masa de la pared torácica del tejido adiposo. La posición anormal del diafragma, la resistencia de la vía aérea superior y el incremento en la producción diaria de dióxido de carbono exacerban la carga respiratoria y un incremento en el trabajo de la respiración. Las consecuencias de este patrón restrictivo son una disminución de la capacidad residual funcional, capacidad vital, capacidad pulmonar total, capacidad inspiratoria, volumen ventilatorio minuto y volumen de reserva espiratoria.

Un entendimiento de la alteración de la mecánica respiratoria secundaria a la obesidad es crucial para el manejo postoperatorio del paciente obeso. La pre existencia de una enfermedad pulmonar en el paciente obeso lleva a un incremento en la prevalencia de complicaciones pulmonares pos operatorias. Los pacientes obesos tienen una capacidad respiratoria disminuida y son considerados por tener mayor posibilidad a desarrollar complicaciones pulmonares posoperatorias, la anestesia general y la cirugía reducen volúmenes pulmonares y sus efectos pueden ser mayores en el paciente obeso.

En sujetos normales, el sitio quirúrgico afecta la función respiratoria, la alteración es mayor después de cirugía abdominal que después de cirugía no abdominal.

Los pacientes obesos tienen más del doble de riesgo de sufrir un evento respiratorio crítico definido como hipoxemia, hipoventilación u obstrucción de la vía aérea superior requiriendo una intervención activa.

En 2005 Hawn y colaboradores publicaron un estudio para determinar el impacto de la obesidad en la utilización de recursos para procedimientos de cirugía general en donde intervinieron 623 pacientes para colecistectomía, 322 mastectomías unilaterales y 430 colectomías, en donde la proporción de pacientes obesos fue de 44%, 31% y 28% para cada grupo respectivamente. Los pacientes obesos fueron más jóvenes que los no obesos y el tiempo de operación de los

pacientes obesos fue significativamente más largo que los pacientes con peso normal. Debido a que los pacientes obesos pasan más tiempo en la sala de operaciones, habrá un incremento en la carga de trabajo de anestesiólogos y personal de enfermería.

La información recabada muestra que habrá un incremento en la demanda de sus servicios debido al aumento del tiempo que pasan los pacientes en la sala de operaciones, también la carga de trabajo del cirujano se incrementará sustancialmente con la obesidad epidémica. Pues, no solo los casos tardaran mas, sino que habrá mas casos. La obesidad epidémica ya ha resultado en incrementos sustanciales en admisiones relacionadas con litiasis vesicular, cáncer de mama y colon. Si la tendencia actual en obesidad continúa, para el año 2020 más del 50% de los americanos serán obesos.

Es importante entender la relación entre el índice de masa corporal y la función pulmonar. Los volúmenes pulmonares, especialmente la capacidad residual funcional y volumen de reserva espiratoria disminuyen cuando incrementa el peso corporal. Los médicos podemos esperar una disminución aproximada de 0.5% en la capacidad vital, capacidad pulmonar total y volumen residual con cada unidad que se incrementa el índice de masa corporal, para la capacidad residual funcional y el volumen de reserva espiratorio disminuyen aproximadamente 3 y 5% respectivamente por cada unidad que se incrementa el índice de masa corporal de 20 a 30 y arriba de 30 de índice de masa corporal el volumen de reserva espiratoria y capacidad residual funcional disminuyen 1% por cada unidad que aumenta el índice de masa corporal.

En 2004 B. Von-Ungern y colaboradores publicaron un estudio sobre el efecto de la obesidad y el sitio quirúrgico en los volúmenes pulmonares perioperatorios comparando procedimientos de cirugía de mama y laparotomía abdominal baja. La duración de la cirugía en promedio fue de 120 y el máximo 150 minutos, los valores basales de la capacidad vital fueron todos dentro de rangos normales, después de la premedicación los valores disminuyeron en un 5% en ambos grupos. Sin embargo, la disminución fue mayor en aquellos con un índice

de masa corporal mayor y el efecto en pacientes de peso normal fue mínimo. La premedicación redujo la capacidad vital sin diferencia significativa entre grupos programados para cirugía de mama o laparotomía. Esta reducción de la capacidad vital está relacionada con el índice de masa corporal. Los pacientes con peso normal mostraron un efecto mínimo comparado con los pacientes con un índice de masa corporal mayor a 30, quienes tuvieron una disminución del 10% de su capacidad vital.

La premedicación puede afectar la actividad de los músculos respiratorios. La capacidad vital es un buen índice de fuerza de músculos respiratorios en pacientes con desordenes neuromusculares. Las benzodiazepinas tienen un efecto relajante muscular mediado a nivel espinal que pueden afectar los músculos respiratorios por lo que la premedicación puede afectar la respiración. Los pacientes obesos podrían estar más afectados por estos agentes debido a que tienen un mayor trabajo respiratorio.

En el mismo estudio también se encontró una fuerte correlación negativa entre los volúmenes pulmonares y el índice de masa corporal: los valores más pequeños de capacidad vital ocurrieron en pacientes gruesamente obesos con índice de masa corporal mayor a 30 a los 20 minutos después de la extubación comparado con pacientes no obesos con índice de masa corporal menor a 25 con una reducción de la capacidad vital en un 41% contra 11%. Tres horas después de extubados los pacientes con peso normal tuvieron solo una reducción residual pequeña de volúmenes pulmonares o tuvieron una recuperación completa, mientras que los pacientes obesos aún tuvieron volúmenes pulmonares significativamente menores (reducción de la capacidad vital en un 6% contra un 28%) independientemente del sitio de la cirugía.

Como el volumen de reserva espiratorio está reducido en pacientes obesos, la obesidad está asociada con una disminución en la capacidad residual funcional y la capacidad vital teniendo así una respuesta aumentada a la anestesia general comparada con pacientes de peso normal. La obesidad predispone a la formación de atelectasias *per se* y aun más después de inducción para anestesia general. Lo

cual puede reducir significativamente los volúmenes pulmonares en el posquirúrgico.

La obesidad tiene impacto en muchas áreas de la medicina clínica, incluyendo la medicina pulmonar, en donde se debate si la obesidad está asociada con el asma o cómo la obesidad debido a sus efectos en la disminución de volúmenes pulmonares e incremento en la resistencia de las vías aéreas causan síntomas que simplemente mimetizan el asma.

La obesidad esta asociada con cambios significativos en la función corporal y su composición que pueden alterar la farmacodinamia y farmacocinética de varios medicamentos, la obesidad determina alteración de la función hepática, capacidad de unión a proteínas y distribución tisular. El número de estudios que han investigado la acción de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en el paciente obeso es limitado. En pacientes obesos, los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes tienen efectos diferentes en la transmisión neuromuscular. El volumen de distribución, depuración. Y vida media de eliminación, están modificadas en los pacientes obesos.

El **cisatracurio**, uno de los estereoisómeros del atracurio que evita la liberación de histamina se ha sugerido como el bloqueador neuromuscular no despolarizante de elección en el paciente obeso, dosificado a peso real. Weinstein y colaboradores encontraron que la duración de la acción del atracurio no estaba prolongada en el paciente obeso posiblemente debido a su eliminación órgano función independiente a través de la degradación por la vía de Hoffman, sin embargo Kirkeergard y Nielsen mostraron una duración prolongada de la acción de bloqueadores neuromusculares no despolarizantes inducida por atracurio en pacientes obesos y concluyen que la dosis basada en peso real debe ser reducida en dichos pacientes.

El **cisatracurio** es un bloqueador neuromuscular relativamente nuevo, aproximadamente el 76.9% se elimina por la vía de Hoffman, la cual depende del pH y temperatura corporal, el cisatracurio también tiene otras vías de metabolización como la eliminación renal y hepática.

En los pacientes obesos los agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes tienen diferentes efectos en la transmisión neuromuscular. La vida media de eliminación, la depuración y el volumen de distribución se han modificado en el paciente obeso, sin embargo reitero que el número de estudios que han investigado las acciones de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en el paciente obeso todavía es bastante limitado.

Se cree comúnmente que la intubación orotraqueal es más difícil en el obeso que en los pacientes con peso normal, sin embargo la información concerniente al impacto de la obesidad en la laringoscopia difícil aún es controversial, la experiencia y la habilidad del laringoscopista es el determinante más importante para establecer una vía aérea en el paciente obeso mórbido.

Brodsky y colaboradores concluyen que la obesidad por si sola no es un predictivo de dificultad para intubación traqueal, una circunferencia cervical mayor a 40 centímetros y un Mallampati modificado mayor a 3 fueron los únicos predictores de una intubación potencialmente problemática.

Gasynski y colaboradores usaron exitosamente **cisatracurio** a razón de 200 microgramos por kilogramo de peso ideal para facilitar la intubación endotraqueal en pacientes con índice de masa corporal de 70.7. Boyce y colaboradores intubaron exitosamente en el primer o segundo intento a 20 super obesos con un índice de masa corporal de 56 con la administración de **cisatracurio** a razón de 150 microgramos por kilogramo de peso calculado con el peso ideal.

2.5 Tipo de investigación

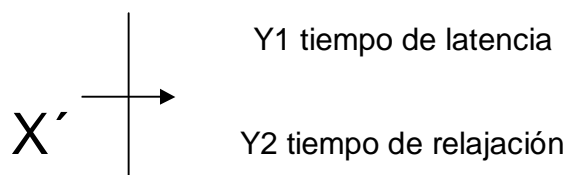
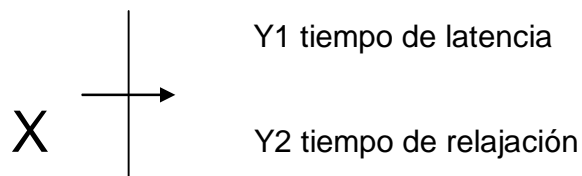
Ensayo clínico, longitudinal, prospectivo y abierto.

2.6 Diseño metodológico

X: aplicación de besilato de cisatracurio a pacientes obesos

X': aplicación de besilato de cisatracurio a pacientes no obesos

Y: efectos del besilato de cisatracurio en pacientes obesos



XY1 versus X'Y1 | análisis estadístico mediante la prueba "U de Mann-Whitney
XY2 versus X'Y2 |

El proyecto de este trabajo fue presentado y se aprobó por el Comité de Ética del Hospital General del Estado de Sonora y se recabó el consentimiento informado de 20 pacientes femeninos con estado físico ASA I y II programados para cirugía general electiva.

Las pacientes se dividieron en dos grupos: grupo de obesas (N=10) con un IMC mayor a 30 y el grupo control (N=10) con un IMC de 18.5 a 24.9. Los medicamentos fueron administrados de acuerdo a su peso real.

La noche antes de la operación se premedicaron con 150mg. de ranitidina y 5 mg. de diazepam vía oral y una hora antes de la cirugía se les premedicó con 10mg. de metoclopramida y 100mg. de ranitidina IV. Durante el perioperatorio se monitorizó la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la saturación periférica por

pulso oximetría y la presión de dióxido de carbono al final de la espiración. La transmisión neuromuscular fue monitorizada usando aceleromiografía del músculo aductor del pulgar con equipo **TOF WATCH** (Organon, Irlanda) el bloqueo neuromuscular inducido por **cisatracurio** fue medido por la respuesta a un estímulo simple de 0.1 Hz durante el tiempo de latencia y subsecuentemente por estimulación de tren de cuatro a una frecuencia de cuatro estímulos a 2 Hertz interpuestos por intervalos de 10 segundos con electrodos de superficie colocados en la muñeca para estimulación del nervio cubital. Usando el transductor aceleromiográfico colocado en la cara volar del pulgar en la articulación interfalángica, se evaluaron las contracciones del músculo aductor del pulgar.

Después de premedicar al paciente con 1.5mg de midazolam y fentanil a 2 ug/kg. de peso e inducir la anestesia con propofol a 2 mg/kg. de peso se lleva a cabo la autocalibración del estímulo simple a 100% por estimulación supramáxima en el paciente inconciente. Una vez que se desarrolló la autocalibración, el estímulo se detuvo y se reinició antes de la inyección endovenosa de **cisatracurio** para intubación traqueal de 0.15 ug/kg. Siempre estuvieron disponibles mascarillas laríngeas y broncoscopio de fibra óptica para el manejo de la vía aérea difícil no diagnosticada. Las condiciones de la intubación fueron evaluadas por un anestesiólogo con experiencia y descritos de acuerdo a los criterios; excelente, bueno, pobre, y no posible.

Después de intubado el paciente se ventiló mecánicamente con FiO₂ de 1, un volumen corriente de 8 ml/kg. de peso, frecuencia de 12 respiraciones por minuto y presión positiva al final de la espiración de 3 cm H₂O. El mantenimiento anestésico se dió con sevoflorano a 2% y cuando fue necesario se administró un bolo de 1 ug/kg. de fentanil y 0.03mg/kg. de cisatracurio. Se midieron: el lapso de tiempo del término de inyección de **cisatracurio** hasta la supresión del estímulo simple en un 95% de su valor control (tiempo de latencia) y el lapso de tiempo hasta la recuperación del primer estímulo a 25% del control (duración de la acción clínica).

La extubación traqueal se realizó cuando los pacientes cumplían los siguientes criterios: despierto, alerta, obedeciendo ordenes, reflejo de deglución presente, reflejo de tos, que fuera capaz de mantener la cabeza levantada por mas de 5 segundos y ambos brazos por mas de 30 segundos. Además que tuvieran una relación de TOF de 0.9

2.7 Criterios de inclusión

Fueron seleccionadas 20 pacientes femeninos de 18 a 65 años con estado físico ASA I y II programadas para cirugía general electiva. Las pacientes se dividieron en dos grupos: grupo de obesos (N=10) con un IMC mayor a 30 y el grupo control (N=10) con un IMC de 18.5 a 24.9.

2.8 Criterios de exclusión

Pacientes con enfermedad renal, hepática, metabólica, cardiovascular, o neuromuscular. Quienes estuvieron recibiendo medicamentos que pudieran influenciar la función neuromuscular; aminoglucosidos, tetraciclinas, bacitracina, polimixinas, lincomicina, clindamicina, colistina y colestimetato sódico, sales de magnesio, litio, anestésicos locales, lprocainamida y quinidina. Asimismo, pacientes que toman carbamazepina y fenitoina. Pacientes con un Mallampati mayor a 2, distancia esterno mentoniana menor a 13 cm, distancia tiromentoniana menor a 6.5 cm, circunferencia cervical mayor a 40 centímetros, limitación de movimientos de cabeza, cuello y mandíbula, así como dientes prominentes.

2.9 Variables a observar

2.9.1 Tiempo de latencia

Se define como el periodo de tiempo desde el inicio de la administración del bloqueador neuromuscular hasta el tiempo en que se alcanza la supresión de T1 en un 95%. Se determina usando una estimulación simple a 0.1 Hertz o una estimulación de tren de cuatro a 2 Hertz por 1.5 segundos cada 12 a 15 segundos, el intervalo de tiempo entre estimulaciones no debe ser menor a diez segundos.

2.9.2 Periodo de relajación neuromuscular profunda

Es el periodo de relajación neuromuscular en el cual no se observa ninguna respuesta al estímulo simple a 0.1 Hertz o estímulo de tren de cuatro. Este periodo termina cuando se aprecia una recuperación del 25% de la respuesta al estímulo simple o la aparición de T1 en el tren de cuatro.

2.10 Análisis estadístico

Para propósito de análisis estadístico de la información obtenida se realizó la prueba no paramétrica de "U Mann-Whitney".

2.11 Aspectos éticos

Para el desarrollo de este ensayo clínico se siguieron los principios éticos para la investigación médica que involucra sujetos humanos adoptados por la Asociación Médica Mundial declarados en la 18 asamblea general en Helsinki Finlandia en junio de 1964 y enmendada en la 59 asamblea general en octubre del 2008 en Seoul Korea y siguiendo la revisión de Estocolmo del 2005 de las guías de Copenhague para la buena práctica de la investigación clínica en estudios farmacodinámicos de agentes bloqueadores neuromusculares

CAPITULO III RESULTADOS, DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

3.1 Resultados

Se incluyeron 10 pacientes en el grupo control con un rango de edad de 28 a 42 años, una media de 34.9 años con una desviación estándar de +/- 4.28 un peso de 58 a 66 Kg. Con una media de 62.3 Kg. +/- 2.45 Kg. Una estatura de 158 a 170 cm una media de 165.3 cm +/- 3.88 cm, un índice de masa corporal de 21.45 a 24.09 puntos +/- 0.87. Y 10 en el grupo problema un rango de edad de 34 a 50 años una media de 38.4 y una desviación estándar de +/- 4.72, peso en un rango de 80 a 94 una media de 86.3 y una desviación estándar de 3.74. Una estatura de 160 a 170 cm. Una media de 164.1 con una desviación estándar de 3.63. El Índice de masa corporal fue de 30.5 a 34.3 una media de 32.07 y una desviación estándar de 1.20

La dosis de **cisatracurio** dosificado a peso real en el grupo control fue de 8.7 a 9.9 mg. Con una media de 9.34 en el grupo control y de 12 a 14.1 mg con una media de 12.94 mg en el grupo problema. El tiempo de latencia en el grupo control fue de 180 a 240 segundos, una media de 215.5 con una desviación estándar de 20.06 segundos. En el grupo problema el rango de tiempo de latencia fue de 150 a 200 segundos, una media de 175.5 y una desviación estándar de 15.17. el tiempo en alcanzar T25 en el grupo control fue de 45 a 60 minutos, una media de 54.1 minutos y una desviación estándar de 5.21 segundos. Para el grupo problema el rango fue de 55 a 80 minutos una media de 68.7 y una desviación estándar de 8.04 minutos.

El tiempo quirúrgico total fue de 50 a 65 minutos con una media de 59.3 y una desviación estándar de 4.99 minutos para el grupo control y de 70 a 85 minutos, una media de 73.8 y una desviación estándar de 8.16 minutos.

Aunque se encontraron diferencias entre los individuos, al realizar el análisis estadístico mediante la prueba de Mann-Whitney no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

1.- Tabla comparativa de resultados: se presentan las medias y las desviaciones estándar las segundas entre paréntesis.

	Control	Problema
Edad (años)	34.9 (4.28)	38.4 (4.71)
Peso (Kg)	62.3 (2.45)	86.3 (3.74)
Estatura (cm)	165.3 (3.88)	164.1 (3.63)
IMC	22.82 (0.86)	32.07(1.20)
Dosis (mg).	9.34 (0.36)	12.94 (0.56)

Media y desviación estándar.

2.- Tabla comparativa de tiempo de latencia y tiempo de relajación quirúrgica.

	T0 en segundos	T25 en minutos
Control	215.5 (20.06)	54.1 (5.21)
problema	175.5 (15.17)	68.7 (8.04)

Media y desviación estándar

3.2 Discusión

La obesidad constituye un gran problema de salud pública, en la actualidad un 30% de la población Mexicana adulta padece obesidad y según cálculos se espera que para el siguiente año el número de mexicanos obesos superara los 14 millones. En Sonora, la media nacional es superada con un 27.4% de los hombres y un 38.4% de los Sonorenses padeciendo de obesidad.

La obesidad, se considera un factor de riesgo anestésico quirúrgico y el anestesiólogo debe de estar familiarizado con su fisiopatología y su manejo clínico para minimizar los riesgos. Se asocia con cambios significativos tanto de la función como de la composición corporal, que alteran la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos utilizados durante el proceso anestésico.

En el paciente obeso, se produce un aumento de la masa grasa corporal en detrimento del compartimiento celular y extracelular afectado el volumen de distribución de las sustancias lipofílicas. Se altera la biotransformación a nivel hepático, se producen modificaciones a nivel del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular que interfieren en la excreción farmacológica. En el paciente obeso, la dosificación de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes cobra especial interés. Ya que el bloqueo neuromuscular residual constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones respiratorias en el post operatorio. Sin embargo, los resultados que se han publicado son contradictorios en cuanto a los efectos de la obesidad sobre los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes y la necesidad o no de ajustar la dosis a peso real o peso ideal.

El presente estudio, se realizó para observar los efectos farmacodinámicos del **cisatracurio** en los pacientes obesos. Se valora el tiempo de latencia y la duración del bloqueo neuromuscular y se documenta una prolongación en el tiempo de relajación neuromuscular y un acortamiento en el tiempo de latencia entre los individuos obesos comparándolos con los no obesos.

Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa poniendo de manifiesto que con una actividad de pseudocolinesterasas plasmáticas dentro de la normalidad, no existe diferencia estadísticamente significativa en el efecto clínico del **cisatracurio** entre pacientes obesos y pacientes no obesos cuando se dosifica en función del peso real.

Kirkeergard y colaboradores demostraron que la duración de la acción del bloqueo por **cisatracurio** es prolongada en pacientes obesos y que la dosis de atracurio en miligramos por kilogramo de peso corporal total debe ser reducida en estos pacientes. Considerando la contrastante evidencia en atracurio y la escasa justificación en **cisatracurio**, la razón de la diferencia observada en este estudio es relacionada probablemente con la clase de obesidad a la cual pertenecen los pacientes, esto es al grupo de obesidad moderada y en otros estudios con diferencia estadísticamente significativa fueron pacientes obesos mórbidos.

Trabajos recientes, refieren una alta frecuencia de bloqueo neuromuscular residual en la práctica clínica habitual con el uso de bloqueadores neuromusculares no despolarizantes de acción intermedia y se consideran factores de riesgo: 1.- La no monitorización del bloqueo neuromuscular; 2.- La no utilización de reversión del bloqueo; y 3.- Los actos quirúrgicos de corta duración.

Al poner de manifiesto que el efecto del **cisatracurio** es predecible, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Su utilización para procedimientos quirúrgicos de mediana duración en pacientes con obesidad que requieran anestesia general y con vigilancia del grado de relajación bajo monitoreo continuo por *tren de cuatro* o *estimulos simples*, podría minimizar el riesgo de bloqueo neuromuscular residual y con ello de complicaciones post operatorias en pacientes ya de por si, de alto riesgo.

3.3 Conclusiones

1. El **besilato de cisatracurio** para relajación neuromuscular dosificado a peso real en pacientes de obesidad moderada comparado con pacientes con peso normal no tiene una diferencia estadísticamente significativa cuando se observa el tiempo de latencia y el tiempo de relajación.
2. El **besilato de cisatracurio** calculado a 150 microgramos por kilogramo de peso real es adecuado para desarrollar una laringoscopia directa e intubación endotraqueal exitosa.
3. El uso de monitor de relajación neuromuscular por tren de cuatro o estímulos simples en pacientes obesos durante un evento quirúrgico proporciona información valiosa que disminuyen el riesgo de relajación neuromuscular residual y el riesgo de eventos adversos en el post operatorio inmediato
4. Se requieren más estudios donde se compare la farmacodinamia del besilato de cisatracurio en pacientes obesos para determinar si este medicamento se debe dosificar a peso real, peso ideal o peso corregido.
5. Por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas se consideró al besilato de cisatracurio calculado a 150 microgramos por kilogramo de peso real. Como el bloqueador neuromuscular no despolarizante de acción intermedia de elección en pacientes obesos que requieran anestesia general para una cirugía de mediana y larga duración.

Anexos

1.- Cedula de recolección de datos

Protocolo de investigación EFECTO DEL CISATRACURIO EN EL PACIENTE OBESO

Fecha

Expediente

nombre del paciente

edad

sexo

Peso real

peso ideal

peso corregido

estatura en cm

Indice de masa corporal

Dx

Estado ASA

Cirugía programada

Cirugia realizada

Premedicación

Signos vitales basales

Grupo: Control

Problema

Inducción anestésica:

Mantenimiento anestésico FiO2

halogenado

narcótico

Hora de administración de BNM

Tiempo de latencia T0

Tiempo de relajación muscular T25

Calidad de intubación

Inicio de anestesia

termino de anestesia

Inicio de cirugía

termino de cirugía

Hora de dosis subsecuentes de cisatracurio

Reversión de BNM

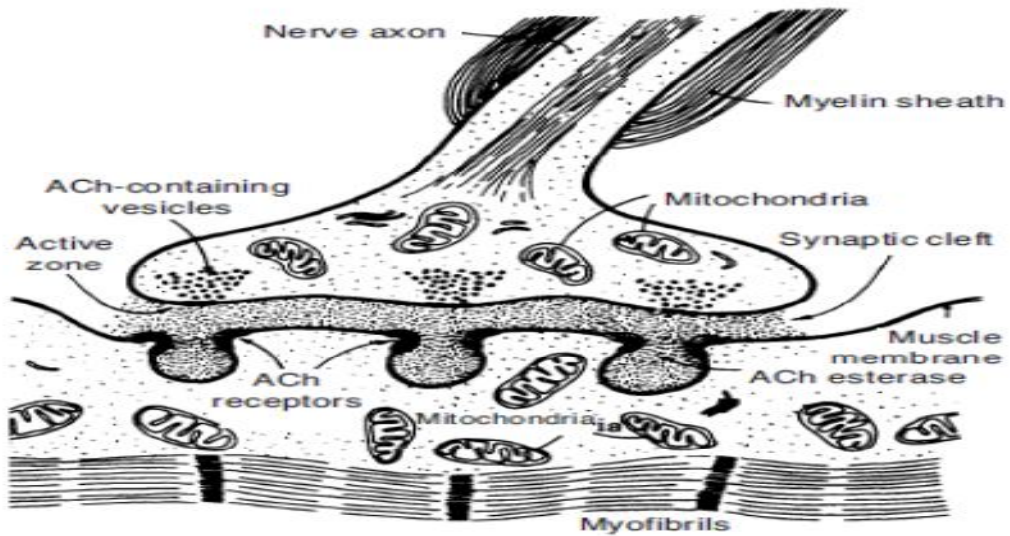


Figura 1.- La unión neuromuscular

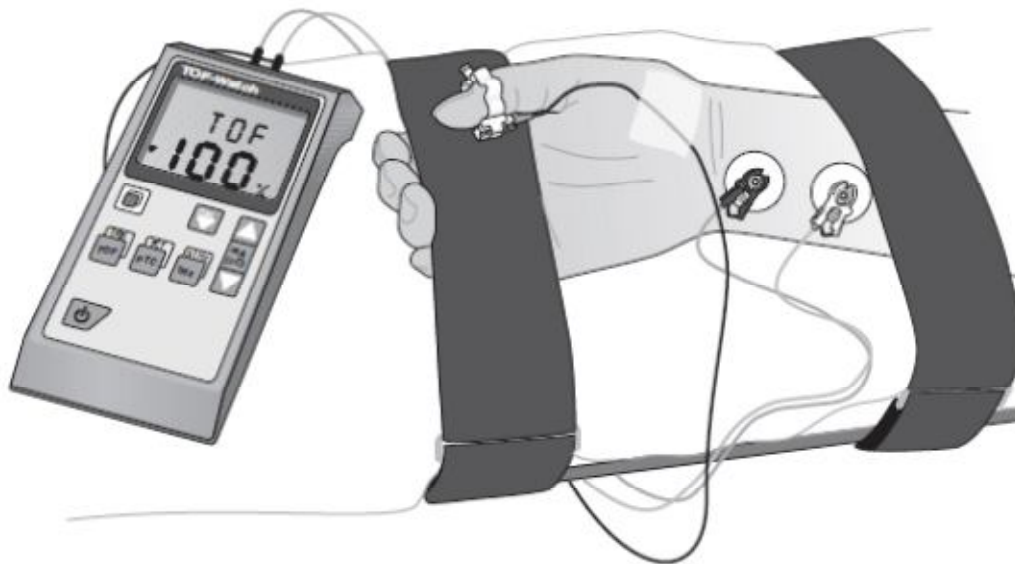


Figura 2.- La colocación de la aceleromiografía.

Dos electrodos son colocados sobre el nervio cubital y la respuesta al estímulo nervioso es medida usando un piezoelectrodo pequeño transductor de aceleración colocado distalmente en la cara volar del pulgar.

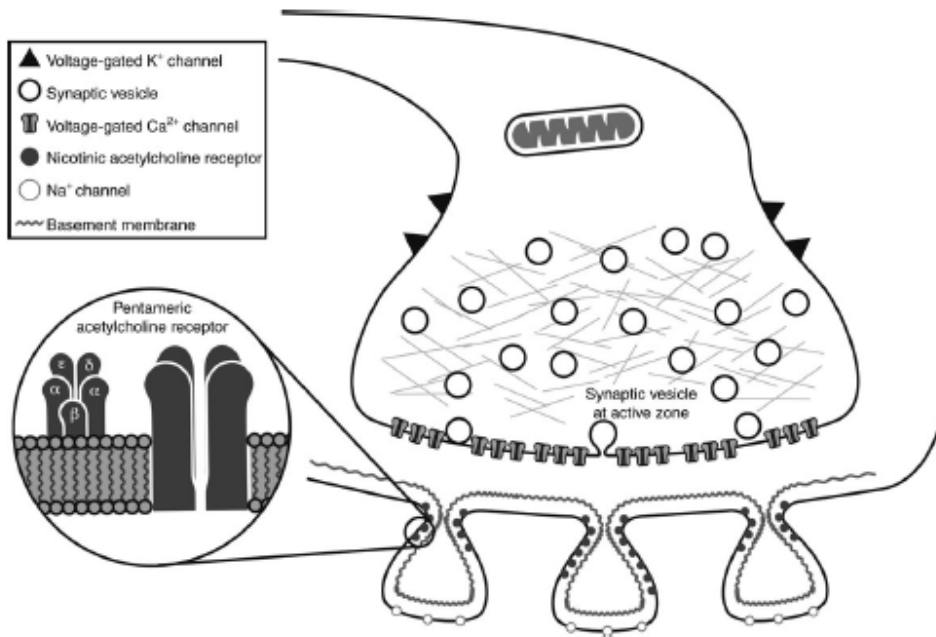


Figura 3.- Diagrama que muestra los componentes de la unión neuromuscular

Model of the acetylcholine receptor

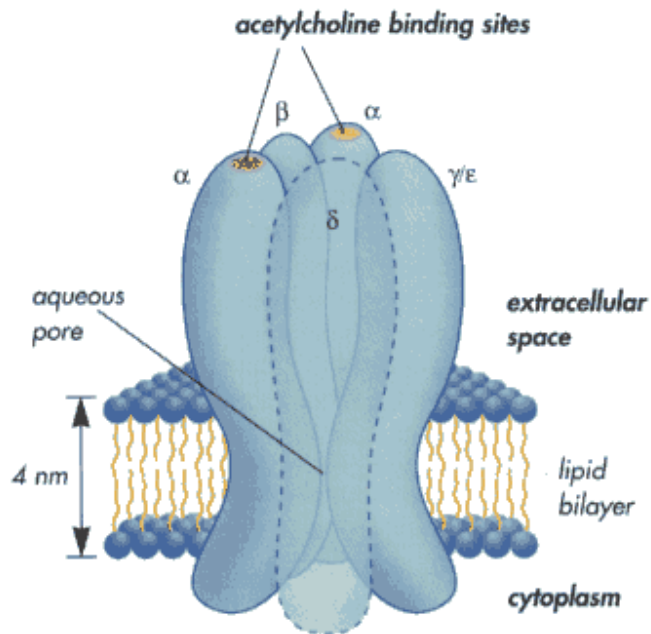


Figura 4.- Modelo del receptor de acetilcolina

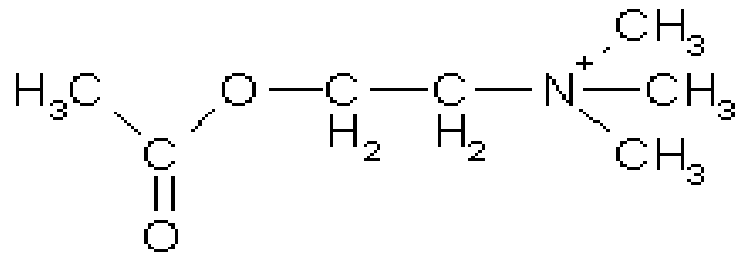


Figura 5.- Estructura de la acetilcolina

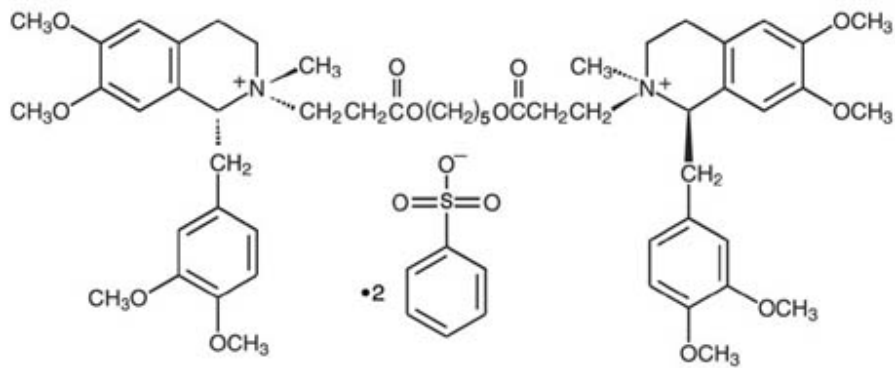


Figura 6.- Estructura del besilato de cisatracurio

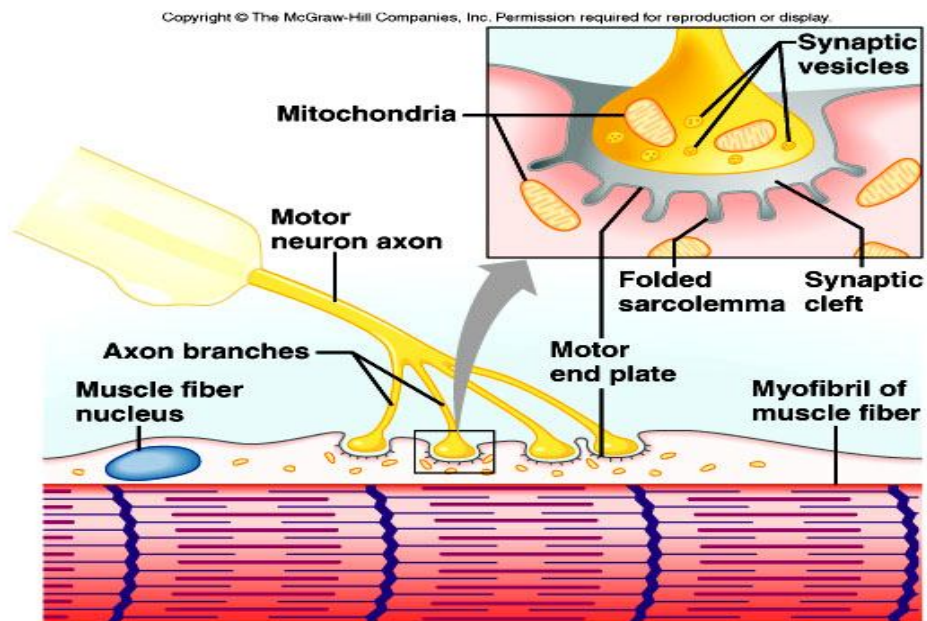


Figura 7.- Esquema que muestra la terminal nerviosa, la hendidura sináptica y el tejido muscular

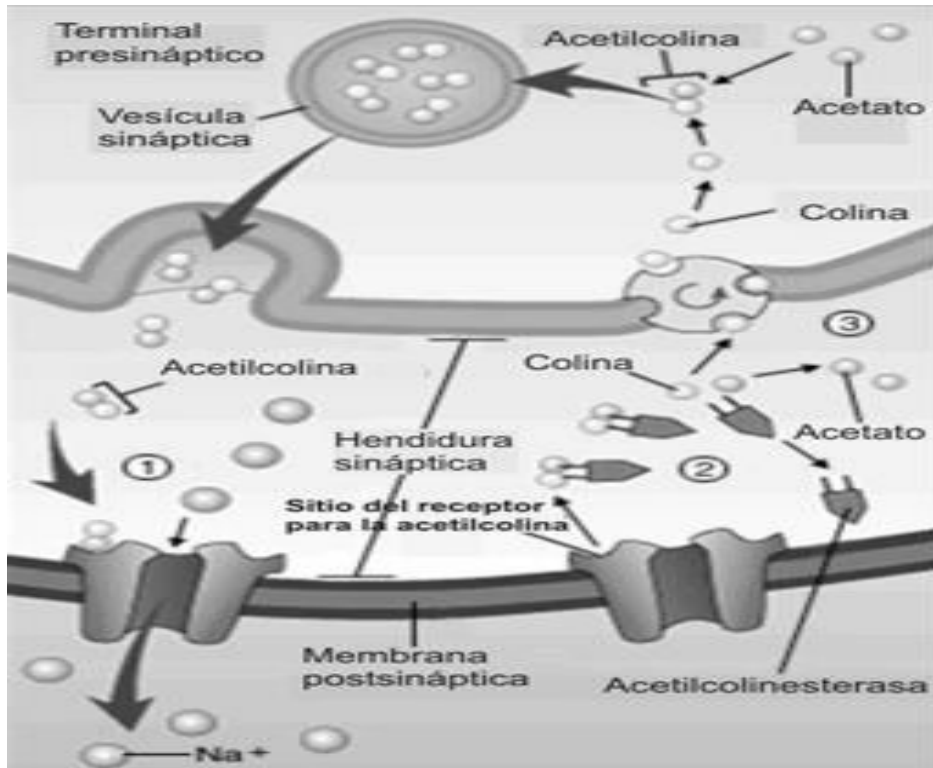


Figura 8.- fisiología de la hendidura sináptica

Bibliografia

1. World medical association declaration of Helsinki . **Ethical principles for medical research involving human subjects**. 59th WMA general assembly seoul october 2008.
2. Douglas G. Altman DSc, Kenneth F. Schulz PhD **The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration**. Annals of internal medicine 2001;134:663-694.
3. J. Viby-Mogensen. J. Engbaek. **Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents**. Acta anaesthesiologica scandinavica 1996;40:59-74.
4. T. Fuchs-Buder C. Claudius. **Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision**. Acta Anaesthesiologica scandinavica 2007;51:789-808.
5. Casper Claudius, Jorgen Viby-Mogensen. **Acceleromyography for use in scientific and clinical practice. A systematic review of evidence**. Anesthesiology 2008;108:1117-40.
6. Glen S. Murphy MD Joseph W. Szokol MD **Intraoperative acceleromyography monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit**. Anesthesiology 2008;109:389-98.
7. Organizacion Mundial de la Salud. **Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva No 311** septiembre 2006.
8. Antonio R. Villa. Michelle H. Escobedo. **Estimacion y proyeccion de la prevalencia de obesidad en Mexico a traves de la mortalidad por enfermedades asociadas**. Gaceta medica mexicana Vol. 140 Suplemento No 2 2004.
9. Mary T. Hawn MD MPH. John Bian PhD. **Impact of obesity on resource utilization for general surgical procedures**. Annals of Surgery 2005;241:821-828.
10. Kim E. Schultheis MD Yeong Gyeo MD. **Fat and neurosurgery: does obesity affect outcome after intracranial surgery?** Neurosurgery 2009;64:316-327.
11. Farshad Abir MD Robert Bell MD. **Assesment and management of the obese patient**. Critical care medicine 2004 Vol 32 Suppl No4.
12. Fredric M. Pieracci MD Philip S. Barie MD. **Critical care of the bariatric patient**. Critical Care Medicine 2006;34:1796-1804.
13. Jay B. Brodsky MD Harry J.M. Lemmens MD PhD. **Morbid obesity and tracheal intubation** Anesthesia and analgesia 2002;94:732-6.
14. Ziad C. Sifri MD Hyonak Kim MD. **The impact of obesity on the outcome of emergency intubation in trauma patients**. J. trauma 2008;65:396-400.
15. Lars H. Lundstrom MD. Ann M. Moller MD. **High body mass index is a weak predictor of difficult and failed tracheal intubation**. Anesthesiology 2009;110:266-74.
16. Ronald C. Harper MD. William B. Kelly MD. **A comparison of the volume and pH of gastric content of obese and lean surgical patients**. Anesthesia and analgesia 1998; 66:147-52.
17. Richard L. Jones PhD FCCP. **The effects of body mass index on lung volumes**. Chest 2006;130:827-833
18. Garth Davis MD Jitesh A. Patel MD. **Pulmonary considerations in obesity and the bariatric surgical patient**. The medical clinics of north America 2007;91:433-442.

19. Barbara Kabon MD Angelika Nagele RN. **Obesity decreases perioperative tissue oxygenation.** Anesthesiology 2004;100:274-80.
20. B.S. Von Ungen-Stenberg. A. Regli MC Scheinder. **Effect of obesity and site of surgery on perioperative lung volumes.** British Journal of anaesthesia 2004;92:202-7
21. F. Collet, A. Mallart. **Physiologic correlates of dyspnea in patients with morbid obesity.** International journal of obesity 2007;31:700-706.
22. Shiro Isomo MD. **Obstructive sleep apnea of obese adults. Pathophysiology and perioperative airway management.** Anesthesiology 2009;110:908-21.
23. Samuel A. Mickelson MD **Preoperative and postoperative management of obstructive sleep apnea patients.** Otolaryngologic clinics of north America 2007;40:877-889.
24. Charlie K. Lan Mary W. Rose. **Perioperative management of obstructive sleep apnea.** Sleep medicine clinics 2006;1:541-548.
25. American Society of Anesthesiologists. **Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea.** Anesthesiology 2006;104:1081-93.
26. Yigol Leykin MD MSc. Tomasso Pellis MD. **The effects of cisatracurium in morbidly obese women** Anesthesia analgesia 2004;99:1090-4.
27. Weinstein JA., Matteo RS, **Pharmacodynamics of vecuronium and atracurium in the obese surgical patient.** Anesthesia analgesia 1988;67:1149-53.
28. Varin F, Ducharme J, **Influence of extreme obesity on the body disposition and neuromuscular blocking effect of atracurium.** Clinical pharmacology therapy 1990;48:18-25.
29. Kisor DF, Schmith VD, **Clinical pharmacokinetics of cisatracurium besylate . clinical pharmacokinetics** 1999;36:27-40.
30. Alvarez AO, Cascardo A, **Total intravenous anesthesia with midazolam , remifentanil and cisatracurium in morbid obesity.** Obes. Surg 2000;10:353-60.
31. Kirkeergard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, **Anthropometric variables as predictors for the duration of action of atracurium induced neuromuscular block.** Anesthesia analgesia 1996;83:1076-80.
32. Gaszynski T, W. Strzelck J. **General anesthesia with remifentanil and cisatracurium for a superobese patient.** European Journal of anaesthesiology 2002;20:77-8
33. Ziya Salihoglu, Sener Demiroglu. **Neuromuscular effects of cisatracurium in morbidly obese patients.** Middle east journal of anesthesia 2008; 19: 831-39
34. Janeth M. Van Vlymen MD, Joel L. Parlow MD **The effects of reversal of neuromuscular blockade on autonomic control in the perioperative period.** Anesthesia analgesia 1997; 84:148-54.
35. Mohamed Naguib, Cynthia A. Lien **Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists.** Miller's anesthesia sixth edition ELSEVIER 2005
36. Jason A. Campagna, Peter F. Dunn. **Bloqueo neuromuscular** Massachusetts General Hospital Anesthesia 2005 editorial Marban.