

# **Evaluación de la variabilidad del tiempo de duración de la relajación neuromuscular del cisatracurium vs rocuronio en pacientes ancianos.**

## **1. INFORMACION GENERAL DEL PROYECTO**

**Nombre del Proyecto:** Evaluación de la variabilidad del tiempo de duración de la relajación neuromuscular del cisatracurium vs rocuronio en pacientes ancianos.

**Grupo de Investigación:** Grupo de investigación en Anestesiología

**Línea de Investigación:** Evaluación de la respuesta a drogas y técnicas en geriatría.

**Investigador Principal:** Félix Ramón Montes  
Departamento de Anestesiología  
Fundación Cardio Infantil  
Teléfono: 679 11 40  
[felix.ramon.montes@gmail.com](mailto:felix.ramon.montes@gmail.com)

**Coinvestigadores:** Yamil Jaller Bornacelli.  
Residente de anestesiología.  
Universidad del Rosario.  
Fundación Cardio Infantil.  
[yamiljaller@hotmail.com](mailto:yamiljaller@hotmail.com)

**Duración:** 18 meses

**Fecha de inicio y terminación:** 1 de Abril 2008 – 14 de Enero de 2010

**Clasificación del área científica:** Medicina, Anestesiología.

**Sector de Aplicación:** Pacientes ancianos sometidos a cirugía.

**Tiempo de dedicación semanal:** 46 horas.

**Lugar de ejecución del proyecto:** Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología.

## ***RESUMEN:***

### *Objetivo:*

Comparar la variabilidad en el tiempo de acción clínicamente efectivo (definido como el tiempo de aparición del T<sub>1</sub>25% al estímulo por tren de cuatro) y la recuperación de la función neuromuscular luego de la administración de un bolo de 3 ED<sub>95</sub> de cisatracurio o 2 ED<sub>95</sub> de rocuronio en pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía.

### *Materiales y Métodos:*

Se incluyeron para este estudio pacientes mayores de 65 años de ambos sexos programados para cirugía electiva que requirieran de anestesia general, quienes durante la valoración preanestésica se incluyeran dentro de la clasificación de ASA 1, 2 o 3. Los pacientes requieren de haber firmado el consentimiento anestésicos, y no presentar alteración de la función renal, antecedente de disfunción hepática, enfermedad cardiovascular no compensada, enfermedad neurológica o neuromuscular, desequilibrio ácido-base o estar bajo tratamiento con medicamentos que interactuen con los relajantes. Los pacientes fueron aleatorizados mediante un método de bloques permutados en dos grupos :GRUPO 1: Relajación muscular con cisatracurio 0.15 mg/kg IV y GRUPO 2: Relajación muscular con rocuronio 0.6 mg/kg IV. Se incluyeron 68 pacientes a los cuales se le cuantificaron mediante la utilización del dispositivo TOF-Watch SX los siguientes tiempos: T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>25%, T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=90%. Con base en estas mediciones se obtuvieron las medidas de tendencia central y de dispersión, posteriormente se realizó un análisis de varianza y /o pruebas no paramétricas

dependiendo de la distribución para determinar la variabilidad entre los tiempos obtenidos en cada grupo.

#### Resultados:

Los grupos eran comparables desde el punto de vista de edad, sexo, número de pacientes ( $p > 0.05$ ). Se obtuvo como resultado final que el cisatracurio es menos variable que el rocuronio para cada una de las variables  $T_0$ ,  $T_1$ 25%,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_4/T_1=90\%$  ( $p < 0.01$ ) en pacientes ancianos llevados a cirugía mayor de 90 minutos que requiera relajación neuromuscular.

#### Conclusión:

El cisatracurio es menos variable que el rocuronio cuando se utiliza en pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor de 90 minutos que requiera relajación neuromuscular, pudiendo ser el cisatracurio un medicamento más predecible en su tiempo de acción, con lo cual la probabilidad de asociarse a efectos por relajación neuromuscular residual es menor.

## ***ABSTRACT***

### *Objective:*

To compare the variability in the clinically effective duration of action (defined as the time of appearance of T125% to stimulation by train of four) and recovery of neuromuscular function after the administration of a bolus of 3 ED95 to ED95 of cisatracurium or 2 rocuronium in patients over 65 years undergoing surgery.

### *Materials and Methods:*

Were included for this estudio patients over 65 years of both sexes scheduled for elective surgery requiring general anesthesia, who during preanesthetic evaluation should be included within the classification of ASA 1, 2 or 3. Patients need having signed the anesthetic consent, and not to impaired renal function, history of hepatic dysfunction, cardiovascular disease uncompensated neurological or neuromuscular disease, acid-base imbalance, or being under treatment with drugs that interact with the relaxants. Patients were randomized using a permuted block method in two groups: Group 1: Muscle relaxation with cisatracurium 0.15 mg / kg IV and Group 2: muscle relaxation with rocuronium 0.6 mg / kg IV. We included 68 patients to whom he was quantified by using the TOF-Watch SX device payable are the times: T0, T125%, T4/T1 and T4/T1 = 80% = 90%. Based on these measurements were obtained measures of central tendency and dispersion, subsequently conducted an analysis of variance and / or tests not depending on the distribution parameter to determine the variability between the times obtained in each group.

Results:

The groups were comparable in terms of age, sex, number of patients ( $p > 0.05$ ). The result was final that cisatracurium is less variable than rocuronium for each of the variables T0, T125%, T4/T1 and T4/T1 = 80% = 90% ( $p < 0.01$ ) in elderly patients taken to surgery more 90 minutes requiring neuromuscular relaxation.

Conclusion:

Cisatracurium is less variable than when using rocuronium in elderly patients undergoing major surgery that requires 90 minutes of neuromuscular relaxation and can be a drug cisatracurium more predictable in their time of action, thus the probability associated with effects on residual neuromuscular relaxation is smaller.

## ***INTRODUCCIÓN:***

### ***Planteamiento del problema:***

El bloqueo neuromuscular residual es una complicación frecuentemente observada en la Unidad de Cuidado Post-Anestésico luego de la administración intraoperatoria de agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM)<sup>1</sup>. El bloqueo residual, aún siendo leve, puede estar asociado a una significativa disminución de la función ventilatoria, disfunción de los músculos faríngeos, incremento en el riesgo de aspiración y alteraciones de la respuesta ventilatoria a la hipoxia <sup>2</sup>.

Investigaciones previas han mostrado que luego de la administración de una dosis única de ABNM de acción intermedia, el bloqueo neuromuscular residual se presenta entre el 16 y 45% de los pacientes<sup>3</sup>. La frecuencia de este problema puede ser mayor en la población anciana debido a los conocidos cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas asociados con la edad<sup>4</sup>.

El Rocuronio es un relajante neuromuscular esteroideo frecuentemente utilizado en este grupo de edad, sin embargo por su metabolismo hepático la eliminación del mismo puede estar afectada en estos pacientes dando como consecuencia una prolongada recuperación<sup>5</sup>. El Cisatracurium comparte con el Rocuronio la estabilidad cardiovascular pero debido a las características peculiares de su eliminación, degradación espontánea por esterasas plasmáticas, podría proveer una más predecible recuperación cuando se compara con el Rocuronio<sup>6</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior la variabilidad en el tiempo de acción y de recuperación del cisatracurium será menor respecto al rocuronio, ya que al ser de metabolismo plasmático este no se modifica al no relacionarse con los cambios a nivel hepático y renal que suceden con la edad.

*Planteamiento de la pregunta de investigación:*

¿Es la variabilidad del tiempo de duración de la relajación neuromuscular menor con el uso de cisatracurium que con la utilización de rocuronio, en el paciente anciano?

***MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE.***

El uso de los ABNM se inicio a mediados del siglo pasado cuando los doctores Griffith y Johnson utilizaron por primera vez la d-tubocurarina para conseguir relajación muscular durante la cirugía, desde ese momento se han elaborado nuevos y variados medicamentos cuyo objetivo principal es brindar un perfil farmacológico seguro en los diferentes grupos poblacionales de acuerdo a sus patologías y a el tipo de intervención.

La utilización de los ABNM en salas de cirugía es bastante frecuente y ha resultado importante para el crecimiento y desarrollo de la anestesia y de la cirugía. Ellos dieron inicio a la era moderna de las mismas posibilitando la realización de cirugía cardiorácica, neurológica y el trasplantes de órganos. Actualmente los ABNM se utilizan de forma sistemática no solo para facilitar la intubación endotraqueal, sino

también para lograr mantener un óptimo bloqueo neuromuscular en los procedimientos quirúrgicos que así lo requieran.

El porcentaje de población anciana llevada a cirugía aumenta progresivamente, en nuestro hospital representa un 18 % de las cirugías realizadas durante el año 2006. El estudio de los fármacos en esta población específica se hace primordial ya que son evidentes las diferencias en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los medicamentos secundarios a los cambios asociados con el envejecimiento. Dentro de estos últimos es importante recalcar:

- Composición corporal: En pacientes ancianos se evidencia una disminución de la masa corporal, incremento en el porcentaje corporal de grasa y disminución del agua corporal total. Lo anterior hace difícil interpretar los tiempos de distribución y eliminación de los medicamentos, se pronostica sin embargo, un pico más alto de distribución luego de una infusión rápida o de un bolo, con un tiempo de eliminación más prolongado que el habitual<sup>7</sup>.
  
- Perfil cardiovascular: El gasto cardiaco basal no cambia en pacientes ancianos, pero la respuesta a las catecolaminas y al estrés es menor que en los sujetos más jóvenes y el gasto cardiaco se hace más dependiente de la pre-carga<sup>7</sup>. La mayoría de las comorbilidades asociadas al envejecimiento (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad valvular) afectan de algún modo la mecánica del corazón y pueden ser las responsables primarias de las alteraciones observadas. Asociado a lo anterior cabe anotar que los medicamentos anestésicos generan disminución del gasto

cardiaco en algún grado, lo que también ayudaría a una lenta distribución y eliminación de los diferentes relajantes<sup>2</sup>.

- Alteraciones hepáticas: El volumen, el flujo sanguíneo y la función intrínseca hepática disminuyen considerablemente con la edad. El efecto neto de estos cambios es una disminución del aclaramiento de los ABNM metabolizados en el hígado<sup>8</sup>.
- Alteraciones renales: El flujo sanguíneo renal se relaciona en forma inversa con la edad, y aunque se tengan valores normales de creatinina, la depuración de la misma puede encontrarse disminuida. Es por esto que la eliminación de muchos de los ABNM esta afectada debido a que su excreción se realiza en forma importante de esta vía<sup>8</sup>.
- Temperatura: Los pacientes ancianos son más susceptibles a presentar hipotermia durante el periodo perioperatorio<sup>9</sup>. La duración de acción de muchos de los ABNM se prolongan por la hipotermia. Por lo tanto este factor puede incrementar la duración de acción en población geriátrica especialmente en cirugía de emergencia o cirugías prolongadas (mayores de 3 horas).
- Unión a proteínas: Los niveles de albúmina plasmática caen con el aumento de la edad<sup>10</sup>. Si los niveles de albúmina caen pueden producirse alteraciones en la farmacocinética de las drogas que se unen a ella. Los ABNM son drogas básicas que se unen en forma poco importante (20-50%) a las globulinas de manera que cambios en el nivel de proteínas plasmáticas tienen mínimo efecto en la cantidad de droga libre<sup>11</sup>.

Medición de la recuperación de la relajación:

La medición de la recuperación de la relajación muscular después de administrar un ABNM resulta de extrema importancia con el fin de dosificar estos fármacos de forma adecuada y así garantizar seguridad en el paciente. La evaluación de esta recuperación clásicamente se ha realizado mediante la observación de signos clínicos como abrir la boca, abrir los ojos, protruir la lengua, empuñar la mano y lograr flejar la cabeza; sin embargo estas son medidas subjetivas y varían según el observador, requiriéndose de métodos que sean susceptibles de ser cuantificados y así medir de forma más exacta el grado de relajación. Para tal efecto se han diseñado métodos que estimulan un nervio periférico cuantificándose posteriormente el grado de actividad del grupo muscular inervado. El aductor del pulgar es el único músculo de la eminencia tenar inervado por el nervio cubital, es fácilmente monitorizado y ha sido clásicamente utilizado para la medición objetiva de la relajación neuromuscular.

El registro de las respuestas evocadas se puede realizar por diferentes métodos: mecanomiografía, electro-miografía, fono-miografía, monitores neuromusculares piezoeléctricos y aceleró-miografía. Este último se ha convertido en el método más utilizado, se basa en la segunda ley de Newton donde fuerza es igual a masa por aceleración, si tenemos una masa constante la fuerza se calcula a partir de la medición de la aceleración

En cuanto al tipo de estimulación hoy en día el estándar es el modelo de estimulación nerviosa llamado tren de cuatro (TDC); este consiste en la aplicación de una serie de 4 estímulos supramáximos (estímulo eléctrico con una intensidad 10% a 20% mayor de la necesaria para desencadenar la estimulación de la totalidad de las unidades motoras

inervadas) con una frecuencia de 2 Hz, durante 2 segundos. En un paciente sin bloqueo cada uno de los estímulos produce la contracción del grupo muscular, la comparación entre la cuarta y la primera respuesta se denomina T4/T1 (cociente de TDC), que en un paciente sin relajación será de 1,0. Un paciente al cual se le ha administrado un ABNM presentará disminución en el cociente de TDC. Esta medida constituye una forma eficaz de evaluar el grado de bloqueo neuromuscular sin que se requiera de una evaluación previa a la colocación del ABNM (control).

Hace varios años Ali y cols<sup>12</sup> describieron un cociente de TDC de 0.7 como indicador de recuperación espontánea adecuada de la fuerza neuromuscular; sin embargo, estudios posteriores demostraron que con un cociente de 0.7 se evidenciaba en voluntarios sanos no anestesiados dificultades para hablar y deglutir, debilidad en la musculatura facial, alteraciones visuales e incapacidad para levantarse sin ayuda<sup>13</sup>. En la actualidad se considera seguro un cociente  $\geq 0.9$  ya que mediante estudios radioscópicos se ha demostrado que con este cociente recuperación completa del tono esofágico así como una coordinación faríngea comparable con los niveles basales<sup>14</sup>.

#### *Relajantes musculares en pacientes ancianos:*

El perfil de los diferentes ABNM ha sido previamente evaluado en la población anciana<sup>2</sup>. La utilización de relajantes como el pancuronio y pipecuronio ha sido desalentada debido a la prolongación de acción que ocurre en estos pacientes luego de su administración<sup>2</sup>. Mejor perfil farmacológico muestran el vecuronio o el rocuronio<sup>2,5</sup>.

El **bromuro de rocuronio** es un ABNM monocuaternario aminoesteroide con una relativa baja potencia y que posee un inicio de acción rápido (a dosis de 0.8 mg/kg y 1.2 mg/kg el tiempo de inicio de acción es de 96 y 54 segundos respectivamente). Es eliminado por el hígado y un 33% de una dosis única se excreta por la orina. Su depuración se puede ver afectada por falla hepática y renal<sup>15</sup>.

Durante cirugía el bloqueo que se obtiene con el rocuronio es similar al obtenido con vecuronio<sup>6</sup>. La farmacocinética del rocuronio es parecida al vecuronio sin embargo, en contraste con este, el rocuronio carece de un grupo éster en la posición 3 del esqueleto esteroideo. Como consecuencia la hidrólisis, que en el caso del vecuronio resulta en metabolitos 3-OH farmacológicamente activos, no ocurre con el rocuronio<sup>6,15</sup>.

Con relación a su efecto en la población anciana se ha documentado que el tiempo de inicio de acción es el mismo que en pacientes jóvenes, sin embargo la duración de acción es más prolongada en el anciano debido fundamentalmente a la reducción (dependiente de la edad) del flujo hepático con la consecuente disminución de la eliminación<sup>5</sup>. En general tiene mínimos efectos cardiovasculares en esta población siendo por ello frecuente su utilización<sup>16</sup>.

De particular interés es el **cisatracurium**, relajante neuromuscular que hace parte de la familia de las benzilisoquinolinas, cuyo metabolismo por medio de la degradación de Hofmann (eliminación independiente de la función hepática y renal), así como la ausencia de liberación de histamina, lo hacen atractivo en esta población. La eliminación ocurre a una velocidad de 4,5 a 5,7 ml/min/kg con una variación

aproximada de 16% de paciente a paciente. La vida media se cuantifica en 29 minutos con variaciones entre 22 y 33 minutos<sup>17</sup>.

El tiempo de duración acción, dado por la recuperación del 25% del T<sub>1</sub>, tiene un rango estrecho de variación: se habla de 61± 13.8 min en el estudio de Ornstein y cols<sup>18</sup>, de 57 ± 11.5 min en el estudio de Phuringer y cols<sup>19</sup> y de 57 ± 14.3 min en el estudio de Keles y cols (20). Así mismo tenemos que el tiempo de recuperación espontánea (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> > 80%) varió de 86 ± 12 min a 88 ± 19 min<sup>19,20</sup>. Los anteriores valores permiten suponer una segura y adecuada predictibilidad en el tiempo de duración de este relajante en esta población en particular. Sin embargo, el número de estudios que comparan el perfil de comportamiento del cisatracurium con respecto a rocuronio, relajante de amplio uso en población geriátrica, es bastante escaso.

### ***OBJETIVOS:***

#### *General:*

- Comparar la variabilidad en el tiempo de acción clínicamente efectivo y la recuperación de la función neuromuscular luego de la administración de un bolo de 3 ED<sub>95</sub> de cisatracurio o 2 ED<sub>95</sub> de rocuronio en pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía.  
Nota: Las anteriores dosis fueron elegidas debido a que son las utilizadas rutinariamente en la práctica clínica y corresponden a las recomendadas por el laboratorio productor de la droga.

Específicos:

- Determinar si hay diferencias en la variabilidad en el tiempo de inicio de acción (depresión máxima de  $T_1$ ) entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en la variabilidad en el tiempo de duración clínicamente efectiva (recuperación del 25%  $T_1$ ) entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en la variabilidad en el tiempo de recuperación  $T_4/T_1 = 80\%$ , entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en la variabilidad tiempo de recuperación  $T_4/T_1 = 90\%$ , entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en el porcentaje de eventos adversos perioperatorios.
- Determinar el porcentaje de pacientes que requirieron medicamentos para revertir la relajación muscular.

***DISEÑO:***

Experimento clínico, cegado, controlado y aleatorizado en población de pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía con anestesia general cuya duración sea de al menos de 90 min.

## ***POBLACIÓN Y MUESTRA:***

### *Población Diana:*

Pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía que requiera relajación neuromuscular.

### *Población Accesible:*

Pacientes que ingresen a la Fundación Cardio Infantil sometidos a cirugía de forma electiva, y quienes requieran anestesia general con relajación neuromuscular para intubación orotraqueal y/o procedimiento quirúrgico.

### *Tamaño de muestra:*

#### Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 65 años de ambos sexos, programados para cirugía electiva que requieran anestesia general.
- Pacientes con riesgo anestésico ASA 1, 2 o 3.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento para participar en el estudio.

#### Criterios de Exclusión:

- Pacientes con antecedente de alteración en la función renal (valores de creatinina mayores de 1.8 mg/dl).
- Pacientes con antecedente clínico de disfunción hepática.

- Pacientes con enfermedad cardiovascular no compensada.
- Antecedente de enfermedades, neurológica o neuromuscular.
- Pacientes con alteraciones electrolíticas o del equilibrio ácido-básico
- Pacientes que reciban drogas que afecten la unión neuromuscular (aminoglucósidos, clindamicina, lincomicina o polimixinas).

El número de pacientes necesario para comparar el grupo de estudio y el grupo control en este experimento clínico se determinó teniendo en cuenta las siguientes premisas:

- a. La variabilidad en el tiempo de duración clínicamente efectivo de una dosis en bolo de relajante muscular es expresada como la varianza alrededor de la media (cuadrado de la desviación estándar). El tiempo de recuperación del 25% de  $T_1$  luego de la aplicación de 2  $ED_{95}$  de rocuronio es de 42.4 minutos con una desviación estándar de 14.5 minutos (5).
- b. Creemos que una variabilidad 50% menor a favor del Cisatracurium sería una diferencia clínicamente significativa.
- c. La probabilidad de error alfa (concluir falsamente que existen diferencias entre el grupo de estudio y el grupo control cuando en realidad no las hay) se estimó que fuera menor de 0,05.
- d. La probabilidad de error beta (concluir falsamente que no existen diferencias entre el grupo de estudio y control cuando en realidad si las hay), se estimó que fuera 0,20.
- e. Reemplazando estos valores en la fórmula de tamaño de muestra aceptada para comparar medias en experimentos clínicos tenemos:

$$n = \frac{S^2}{\sigma^2} * f(\alpha \text{ y } \beta) \quad n = \frac{(14.5)^2}{(7.25)^2} * 7.85$$

n = 32 pacientes por grupo

### Variables Independientes:

Cisatracurium: Droga administradas por jeringa en dosis de 3 ED<sub>95</sub> (0,15 mg/kg IV).

Rocuronio: Droga administrada por jeringa en dosis de 2ED<sub>95</sub> (0.6 mg/kg IV).

Nota: ED<sub>95</sub> se define como la dosis requerida para producir un 95% de depresión de respuesta de contracción del aductor del pulgar a la estimulación del nervio cubital).

### Variables Dependientes Experimentales:

Tiempo de inicio (T<sub>0</sub>): Tiempo transcurrido desde el final de la administración del bolo hasta la máxima supresión del twitch; respuesta muscular ≥ 95% T<sub>1</sub>.

Duración clínicamente efectiva (T<sub>1</sub>25%): Definida como el tiempo en minutos transcurrido desde el final la aplicación del relajante neuromuscular hasta la recuperación del 25% de la altura de T<sub>1</sub>.

Índice de recuperación T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80%: Definido como el intervalo de tiempo transcurrido desde la aplicación del relajante muscular hasta la obtención de una relación T<sub>1</sub>:T<sub>4</sub> = 0.8

Índice de recuperación  $T_4/T_1=90\%$ : Definido como el intervalo de tiempo transcurrido desde la aplicación del relajante muscular hasta la obtención de una relación  $T_1:T_4 \geq 0.9$

Variables Independientes No Experimentales:

- Edad
- Uso de reversión de la relajación neuromuscular
- Eventos adversos ocurridos durante el periodo del estudio y hasta las 24 primeras horas post-operatorios.

***ALEATORIZACIÓN:***

La aleatorización de los pacientes se realizó con base en el número de tamaño de muestra, distribuyendo cada uno de los pacientes a uno de los dos medicamentos a comparar (grupo de cisatracurio, grupo de rocuronio). El plan de aleatorización se obtuvo al ingresar los datos a <http://www.randomization.com>, en donde cada uno de los sujetos es aleatorizado a uno de los tratamientos mediante el método de bloques permutados. Dicho procedimiento se realizó el día 5 de marzo de 2008 a las 12:49:17 p.m. y se puede reproducir con el código 17503. Metodo de bloques permutados.

***COMITÉ DE ÉTICA:***

El día 25 de febrero de 2008 posterior a la discusión del protocolo de investigación y del consentimiento informado, el presidente del Comité de Ética en Investigación Clínica de la fundación Cardio-Infantil Instituto de Cardiología Dr. J. Sinay Arévalo

Leal comunica la aprobación del protocolo propuesto y autoriza el inicio de recolección de pacientes para la investigación clínica. Dicho concepto fue consignado en el Acta No. 168 del 20 de febrero de 2008.

***PROCEDIMIENTO:***

*Preoperatorio:*

Todos los pacientes a participar en el estudio se identificarán en la consulta preanestésica, aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y no cumplan con los de exclusión se les dará amplia información acerca del estudio y se hará firmar el consentimiento de participación. Los pacientes serán divididos aleatoriamente, de acuerdo a una tabla generada por el plan de aleatorización descrito, en dos grupos así:

GRUPO 1: Relajación muscular con cisatracurio 0.15 mg/kg IV

GRUPO 2: Relajación Muscular con rocuronio 0.6 mg/kg IV

*Intraoperatorio:*

Los pacientes serán llevados a salas de cirugía donde se monitorizarán de manera convencional con presión arterial no invasiva, registro electrocardiográfico continuo, oximetría de pulso y temperatura nasal. A todos se les canalizará una vena periférica (No. 18) en miembro superior y recibirán goteo de mantenimiento con solución salina normal al 0.9%. Adicionalmente se le colocará el acelerómetro (TOF-Wath SX) en la mano contralateral para evaluar la respuesta del aductor del pulgar, previa colocación

del miembro superior derecho de forma perpendicular al cuerpo, y con el traductor de la aceleración en la parte volar de la falange distal del dedo pulgar, previniendo la restricción del movimiento por cualquier causa. Previo a la inducción anestésica los pacientes respirarán oxígeno al 100% por máscara facial por un periodo mínimo de 3 minutos.

La inducción anestésica se iniciará con remifentanil  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  por 60 segundos seguido por la administración de etomidato  $0,3 \text{ mg}/\text{kg}$ . Se continuará ventilación con máscara, usando cánula oro-faríngea de guedel a discreción del anesthesiólogo. Al determinarse pérdida de conciencia (no de respuesta a órdenes y ausencia de reflejo palpebral) se procederá a la calibración del acelerómetro seguido por estimulación de tren de cuatro -línea de base-. En este momento se procederá a la inyección en 5 segundos del relajante neuromuscular iniciándose al finalizar la misma el registro del tiempo. Se procederá seguidamente la administración de sevoflurano a una concentración inspirada de 2%. Los pacientes se intubarán cuando la altura  $T_1$  del TOF sea menor del 5% de la altura control.

El mantenimiento anestésico se realizará con sevoflurano (1 MAC de concentración espirada) e infusión de remifentanil iniciando a una rata de  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  que podrá modificarse de acuerdo a la profundidad anestésica deseada. Líquidos endovenosos y drogas presoras (neosinefrina y/o efedrina) serán dados a necesidad con el fin de mantener la frecuencia cardiaca y la presión arterial media dentro del 25% de la línea de base. La ventilación será controlada con el fin de conservar la concentración espirada de  $\text{CO}_2$  en un rango de 25-30 mmHg. Para obviar cambios en la respuesta muscular la

temperatura central será mantenida por encima de 35 °C con la utilización de aire forzado y calentador de líquidos.

El registro de la función neuromuscular será monitorizado por la respuesta del aductor del pulgar a la estimulación supramáxima del tren de cuatro, el cual será medido cada 12 segundos y almacenado automáticamente en computador.

No se administrará, en lo posible, inyecciones adicionales del relajante neuromuscular. En caso de ser necesario esta se realizará luego de la obtención de T<sub>25</sub> el cual es el objetivo primario del estudio. Inyecciones de relajante previo a T<sub>25</sub> serán consideradas violación del protocolo y el paciente será excluido de la investigación. La reversión del relajante neuromuscular se realizará de acuerdo al criterio del anestesiólogo tratante, en caso de efectuarse se hará con atropina (1 mg IV) y neostigmina (2,5 mg IV) registrándose la razón de la misma y el nivel T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub> previo a la reversión.

***CEGAMIENTO:***

El operador quien hace la medición de los tiempos con el sistema TOF Watch SX, desconoce el grupo al cual el paciente es asignado, se le entrega una jeringa la cual esta marcada como relajante que siempre contiene un volumen de 10 cc y ya que los medicamentos su color es transparente, no poseen un olor característico ni se precipitan al contacto con soluciones cristaloides, no es posible diferenciar al momento de la inducción anestésica a que medicamento corresponde.

## ***PROCESAMIENTO Y ANALISIS***

Las variables de exposición que se tuvieron en cuenta en este estudio para evaluar la variabilidad en el tiempo de acción de relajación neuromuscular fueron la administración de cisatracurio o rocuronio, la edad y el género.

Se estableció si los grupos eran comparables o no, comparando la proporción de hombres y mujeres en cada tratamiento (prueba de  $\chi^2$ ) y a través de la comparación de medias de la edad por una prueba t de student si se asumía normal su distribución para cada uno de los grupos o por la prueba de Kruskal Wallis si se rechazaba la hipótesis nula de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Las variables respuesta medidas fueron:  $T_0$ ,  $T_{1/25\%}$ ,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_1/T_4=90\%$ , las cuales fueron medidas en minutos. Para cada uno de los grupos tratamiento se estableció las medidas de distribución y tendencia central de las variables respuesta comparando su variabilidad con el análisis de varianza de una vía – ANOVA si no se rechazaba la hipótesis nula de normalidad o comparando su variabilidad con la prueba de Kruskal-Wallis si se rechazaba la hipótesis nula de normalidad.

### ***CONTROL DE SESGOS:***

#### *Sesgo de información:*

A. *Observador:* se minimiza al realizar una fase de entrenamiento de los colaboradores los cuales generan preguntas y dudas sobre el proceso de recolección de los datos,

además se optimiza la parte operativa que implica la correcta instalación del dispositivo de medida (TOF watch), al igual que se observan los posibles inconvenientes y situaciones que pueden alterar la recolección de los datos durante su aplicación en los paciente que realmente van a ser incluidos en el estudio.

*B. Dispositivo:* se intenta minimizar teniendo en cuenta que el dispositivo a usar (TOF-watch) es nuevo, solo se ha usado en la realización de este estudio, posee un ítem de auto calibración (se puede encontrar en el manual del usuario del dispositivo-ver en los anexos) y se acopla a un software el cual ha sido instalado solo en un equipo (computador) que está destinado únicamente para la realización de este trabajo.

*C. Observado:* los datos recolectados no pueden ser obviados ni olvidados ya que se almacenan en una base sistemática suministrada por el mismo software (File Maker pro 9.0) con el cual funciona el dispositivo de medición, además de la cual se realiza de forma constante un “backup” con el objetivo de poseer una doble base de datos, que puedan ser comparadas para determinar si alguno de los datos no corresponde o no ha sido incluido.

El método se encuentra estandarizado, el equipo (bomba de infusión, computador, estimulador de nervio periférico-TOF watch) se encuentra siempre almacenado en el mismo lugar y en conjunto puesto y fijado a una mesa que esta destinada específicamente para este estudio y su vez en el mismo lugar se encuentra un manual que consta paso por paso del procedimiento, como usar el software y un manual de instrucciones del estimulador de nervio periférico. Además hay que recordar que se consta de una fase de entrenamiento de los colaboradores.

Sesgo de selección:

Este tipo de sesgo se minimiza al seleccionar de forma aleatorizada cada individuo que va a ser incluido en el estudio, además que cada uno va a ser seleccionado de una misma población. A continuación se describe de forma textual el encabezado de la sección del procedimiento que habla de preoperatorio donde se describe la forma de repartición de los pacientes en el estudio:

“Todos los pacientes a participar en el estudio se identificarán en la consulta preanestésica, aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y no cumplan con los de exclusión se les dará amplia información acerca del estudio y se hará firmar el consentimiento de participación. Los pacientes serán divididos aleatoriamente, de acuerdo a una tabla generada por computador, en dos grupos así:

GRUPO 1: Relajación muscular con cisatracurio 0.15 mg/kg IV

GRUPO 2: Relajación Muscular con rocuronio 0.6 mg/kg IV”

Sesgo de confusión:

Se minimiza al ser un estudio cegado, controlado y aleatorizado, con criterios de inclusión y exclusión específicos y estrictos que hacen las dos poblaciones sean lo más parecido posible y evitando que pueda surgir una tercera asociación que pueda alterar la interpretación de los resultados. Por otro lado el análisis será multivariado, mediante múltiples métodos.

## ***RESULTADOS:***

Las variables respuesta medidas fueron:  $T_0$ ,  $T_1=25\%$ ,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_1/T_4=90\%$ , las cuales fueron medidas en minutos. Para cada uno de los grupos de tratamiento se establecieron las medidas de distribución y tendencia central de las variables respuesta comparando sus medias (prueba de T de Student) si no se rechazaba la hipótesis nula de normalidad o comparando su variabilidad (prueba de Kruskal-Wallis) si se rechazaba la hipótesis nula de normalidad.

### *Distribución demográfica:*

Se evaluaron un total de 38 mujeres y 29 hombres, el 65,6% de los pacientes que recibieron cisatracurio fueron mujeres y el 34,4% fueron hombres. Para el caso del grupo de rocuronio el 48,6% de los pacientes fueron mujeres y el 51,4% fueron hombres sin encontrarse una diferencia significativa entre las proporciones de ambos grupos ( $p=0.16$ ). El promedio de edad para el grupo de cisatracurio era 75.9 SD 6.8 años y para el grupo de rocuronio fue de 73.9 SD 12,7 años. Asumiendo una distribución normal para el grupo de cisatracurio  $p=0.36$  y no siendo normal para el grupo del rocuronio  $p<0.001$ . Al comparar la variabilidad de las edades entre ambos grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis se observó que no hay diferencia significativa entre las edades de los dos grupos  $p=0.75$ , por lo tanto se determina que los grupos son comparables para las variables respuesta medidas.

Los resultados estimados de las medidas de distribución y de tendencia central de las variables respuesta medidas se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Medidas de distribución y tendencia central para T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>25%, T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub>=90%.

variable	obs		media		Sd		shapiro-wilk test (p>Z)	
	cisatracurio	rocuronio	cisatracurio	rocuronio	cisatracurio	rocuronio	cisatracurio	rocuronio
T <sub>1</sub> 25%	29	33	64.9	52.7	12.8	21.9	0.003	0.01
T <sub>0</sub>	31	33	2.74	2.2	1.11	1.21	<0.001	<0.001
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =80%	29	28	95.5	110.5	18.6	39.8	0.76	0.32
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =90%	25	27	102.1	121.4	22.3	41.9	0.9	0.55

Los resultados observados, mostraron una distribución normal para las medidas T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub>=90% y una distribución no normal para las medidas T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub>25%. Al comparar la variabilidad en cada uno de los grupos, en las mediciones de las variables repuesta se encontraron diferencias altamente significativas en todas ellas como se describe en la tabla 2. Siendo para todos los casos menor la variabilidad para en grupo en que se utilizó cisatracurio.

Tabla 2. Comparación de variabilidad entre grupos para T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>25%, T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub>=90%.

variable	prueba estadística	valor p
T <sub>1</sub> 25%	Kruskall Wallis	0.012
T <sub>0</sub>	Kruskall Wallis	0.004
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =80%	anova de una via	<0.01
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =90%	anova de una via	0.003

El porcentaje de pacientes que requirió reversión neuromuscular corresponde a 21.9% en el grupo de cisatracurio y de 22.9% en el grupo de rocuronio. No se registraron eventos adversos durante el desarrollo del estudio.

## **DISCUSIÓN:**

De acuerdo con los datos ya expuestos los dos grupos son comparables, con una distribución por sexos y edad similar en cada uno de los grupos. Se obtuvieron medidas similares en relación a las medias de los tiempos de acción tanto para el cisatracurio como para el rocuronio en cada una de las variables respuesta cuando son utilizados en pacientes mayores de 65 años como ya lo habían descrito anteriormente Cope et al;2003, Matteo et al;1993 y Ornistein et al;1996.

Por otro lado se logro demostrar que la variabilidad del cisatracurio es menor al ser comparada con la variabilidad del rocuronio para las medidas de  $T_0$ ,  $T_{125\%}$ ,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_1/T_4=90\%$  encontrandose diferencias estadisticamente significativas al ser sometidas las diferentes mediciones a un análisis de variabilidad.

Finalmente si se expresa dicha variabilidad en términos del coeficiente de variabilidad podemos decir: para el  $T_{125\%}$  el rocuronio es 2.1 veces más variable que el cisatracurio; para el  $T_0$  el rocuronio es 1.4 veces más variable que el cisatracurio; para el  $T_4/T_1=80\%$  el rocuronio es 1.8 veces más variable que el cisatracurio y para el  $T_4/T_1=90\%$  el rocuronio es 1.6 veces más variable que el rocuronio. Ver tabla 3.

Tabla 3. Relación del coeficiente de variación obtenido para cada una de las variables respuesta según el grupo de tratamiento.

	Cisatracurio			Rocuronio			CVR/CVc
	MEDIA	DS	CVc	MEDIA	DS	CVR	
T125%	64,9	12,8	0,20	52,7	21,9	0,42	2,1
T0	2,74	1,1	0,40	2,2	1,21	0,55	1,4
T4/T1=80%	95,5	18,6	0,19	110,5	39,8	0,36	1,8
T4/T1=90%	102,1	22,3	0,22	121,4	41,9	0,35	1,6

### ***CONCLUSIÓN:***

El cisatracurio es menos variable que el rocuronio cuando se utiliza en pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor de 90 minutos que requiera relajación neuromuscular, pudiendo ser el cisatracurio un medicamento mas predecible en su tiempo de acción, con lo cual la probabilidad de asociarse a efectos por relajación neuromuscular residual sea menor.

## **REFERENCIAS:**

- 
- <sup>1</sup> Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 97-109
  - <sup>2</sup> Cope TM, Hunter JM. Selecting Neuromuscular -Blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003; 20:125-140.
  - <sup>3</sup> Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8
  - <sup>4</sup> John AD, Sieber FE. Age associated issues: geriatrics. *Anesthesiol Clin N Am* 2004; 22: 45-80
  - <sup>5</sup> Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly patients. *Anesth Analg* 1993; 77: 1193-7
  - <sup>6</sup> Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents: How do they compare with established agent?. *Drugs* 2001; 61: 919-942
  - <sup>7</sup> Evers BM, Townsend Jr CM, Thompson JC. Organ physiology of aging. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 23-39
  - <sup>8</sup> Muravchick S. Anesthesia for the elderly. In Miller RM, editor. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2140-56
  - <sup>9</sup> Kurz A, Plattner O, Sessler DI. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during anesthesia is lower in the elderly than in younger patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 465-69.
  - <sup>10</sup> Veering VT, Buró AG, Souverijn JH. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein . *Br J Clin Pharmacol* 1984; 27: 91-7
  - <sup>11</sup> Cameron M, Donati F, Varin F. In Vitro plasma protein binding of neuromuscular blocking agents in diferent subpopulations of patients. *Anesth Analg* 1995; 81: 1019-25
  - <sup>12</sup> Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ; Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975; 45: 570-4
  - <sup>13</sup> Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of the residual paralysis in awakew volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71

- 
- <sup>14</sup> Sundman E, UIT H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Ericsson LI. The incidents and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. Pharyngeal videography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 977-84
- <sup>15</sup> Pierda JM, Kleef UW, Lambalk LM. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 38: 430-5
- <sup>16</sup> Moore EW, Junter JM. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *Br J Anaesth.* 2001; 87:912-25.
- <sup>17</sup> Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 1083-91
- <sup>18</sup> Ornstein E, Lien CA, Matteo RS. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996;84: 520-5.
- <sup>19</sup> Pühringer F.K., Heier T, Dodgson M, Erkola P, Goonetilleke P, Hofmockel R, Gaetke MR, Mortensen CR. Double-blind comparison of the variability in spontaneous recovery of cisatracurium- and vecuronium- induced neuromuscular block in adult and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46; 364-371
- <sup>20</sup> Keles GT, Yentur A, Sakarya CM. Assessment of neuromuscular and haemodynamic effects of cisatracurium and vecuronium under sevoflurane-remifentanyl anaesthesia in elderly patients. *European Journal of Anaesthesiology* 2004; 21: 877-881.

# **Evaluación de la variabilidad del tiempo de duración de la relajación neuromuscular del cisatracurium vs rocuronio en pacientes ancianos.**

## **1. INFORMACION GENERAL DEL PROYECTO**

**Nombre del Proyecto:** Evaluación de la variabilidad del tiempo de duración de la relajación neuromuscular del cisatracurium vs rocuronio en pacientes ancianos.

**Grupo de Investigación:** Grupo de investigación en Anestesiología

**Línea de Investigación:** Evaluación de la respuesta a drogas y técnicas en geriatría.

**Investigador Principal:** Félix Ramón Montes  
Departamento de Anestesiología  
Fundación Cardio Infantil  
Teléfono: 679 11 40  
[felix.ramon.montes@gmail.com](mailto:felix.ramon.montes@gmail.com)

**Coinvestigadores:** Yamil Jaller Bornacelli.  
Residente de anestesiología.  
Universidad del Rosario.  
Fundación Cardio Infantil.  
[yamiljaller@hotmail.com](mailto:yamiljaller@hotmail.com)

**Duración:** 18 meses

**Fecha de inicio y terminación:** 1 de Abril 2008 – 14 de Enero de 2010

**Clasificación del área científica:** Medicina, Anestesiología.

**Sector de Aplicación:** Pacientes ancianos sometidos a cirugía.

**Tiempo de dedicación semanal:** 46 horas.

**Lugar de ejecución del proyecto:** Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología.

## ***RESUMEN:***

### *Objetivo:*

Comparar la variabilidad en el tiempo de acción clínicamente efectivo (definido como el tiempo de aparición del T<sub>1</sub>25% al estímulo por tren de cuatro) y la recuperación de la función neuromuscular luego de la administración de un bolo de 3 ED<sub>95</sub> de cisatracurio o 2 ED<sub>95</sub> de rocuronio en pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía.

### *Materiales y Métodos:*

Se incluyeron para este estudio pacientes mayores de 65 años de ambos sexos programados para cirugía electiva que requirieran de anestesia general, quienes durante la valoración preanestésica se incluyeran dentro de la clasificación de ASA 1, 2 o 3. Los pacientes requieren de haber firmado el consentimiento anestésicos, y no presentar alteración de la función renal, antecedente de disfunción hepática, enfermedad cardiovascular no compensada, enfermedad neurológica o neuromuscular, desequilibrio ácido-base o estar bajo tratamiento con medicamentos que interactuen con los relajantes. Los pacientes fueron aleatorizados mediante un método de bloques permutados en dos grupos :GRUPO 1: Relajación muscular con cisatracurio 0.15 mg/kg IV y GRUPO 2: Relajación muscular con rocuronio 0.6 mg/kg IV. Se incluyeron 68 pacientes a los cuales se le cuantificaron mediante la utilización del dispositivo TOF-Watch SX los siguientes tiempos: T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>25%, T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=90%. Con base en estas mediciones se obtuvieron las medidas de tendencia central y de dispersión, posteriormente se realizó un análisis de varianza y /o pruebas no paramétricas

dependiendo de la distribución para determinar la variabilidad entre los tiempos obtenidos en cada grupo.

#### Resultados:

Los grupos eran comparables desde el punto de vista de edad, sexo, número de pacientes ( $p > 0.05$ ). Se obtuvo como resultado final que el cisatracurio es menos variable que el rocuronio para cada una de las variables  $T_0$ ,  $T_1$ 25%,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_4/T_1=90\%$  ( $p < 0.01$ ) en pacientes ancianos llevados a cirugía mayor de 90 minutos que requiera relajación neuromuscular.

#### Conclusión:

El cisatracurio es menos variable que el rocuronio cuando se utiliza en pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor de 90 minutos que requiera relajación neuromuscular, pudiendo ser el cisatracurio un medicamento más predecible en su tiempo de acción, con lo cual la probabilidad de asociarse a efectos por relajación neuromuscular residual es menor.

## ***ABSTRACT***

### *Objective:*

To compare the variability in the clinically effective duration of action (defined as the time of appearance of T125% to stimulation by train of four) and recovery of neuromuscular function after the administration of a bolus of 3 ED95 to ED95 of cisatracurium or 2 rocuronium in patients over 65 years undergoing surgery.

### *Materials and Methods:*

Were included for this estudio patients over 65 years of both sexes scheduled for elective surgery requiring general anesthesia, who during preanesthetic evaluation should be included within the classification of ASA 1, 2 or 3. Patients need having signed the anesthetic consent, and not to impaired renal function, history of hepatic dysfunction, cardiovascular disease uncompensated neurological or neuromuscular disease, acid-base imbalance, or being under treatment with drugs that interact with the relaxants. Patients were randomized using a permuted block method in two groups: Group 1: Muscle relaxation with cisatracurium 0.15 mg / kg IV and Group 2: muscle relaxation with rocuronium 0.6 mg / kg IV. We included 68 patients to whom he was quantified by using the TOF-Watch SX device payable are the times: T0, T125%, T4/T1 and T4/T1 = 80% = 90%. Based on these measurements were obtained measures of central tendency and dispersion, subsequently conducted an analysis of variance and / or tests not depending on the distribution parameter to determine the variability between the times obtained in each group.

Results:

The groups were comparable in terms of age, sex, number of patients ( $p > 0.05$ ). The result was final that cisatracurium is less variable than rocuronium for each of the variables T0, T125%, T4/T1 and T4/T1 = 80% = 90% ( $p < 0.01$ ) in elderly patients taken to surgery more 90 minutes requiring neuromuscular relaxation.

Conclusion:

Cisatracurium is less variable than when using rocuronium in elderly patients undergoing major surgery that requires 90 minutes of neuromuscular relaxation and can be a drug cisatracurium more predictable in their time of action, thus the probability associated with effects on residual neuromuscular relaxation is smaller.

## ***INTRODUCCIÓN:***

### ***Planteamiento del problema:***

El bloqueo neuromuscular residual es una complicación frecuentemente observada en la Unidad de Cuidado Post-Anestésico luego de la administración intraoperatoria de agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM)<sup>1</sup>. El bloqueo residual, aún siendo leve, puede estar asociado a una significativa disminución de la función ventilatoria, disfunción de los músculos faríngeos, incremento en el riesgo de aspiración y alteraciones de la respuesta ventilatoria a la hipoxia <sup>2</sup>.

Investigaciones previas han mostrado que luego de la administración de una dosis única de ABNM de acción intermedia, el bloqueo neuromuscular residual se presenta entre el 16 y 45% de los pacientes<sup>3</sup>. La frecuencia de este problema puede ser mayor en la población anciana debido a los conocidos cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas asociados con la edad<sup>4</sup>.

El Rocuronio es un relajante neuromuscular esteroideo frecuentemente utilizado en este grupo de edad, sin embargo por su metabolismo hepático la eliminación del mismo puede estar afectada en estos pacientes dando como consecuencia una prolongada recuperación<sup>5</sup>. El Cisatracurium comparte con el Rocuronio la estabilidad cardiovascular pero debido a las características peculiares de su eliminación, degradación espontánea por esterasas plasmáticas, podría proveer una más predecible recuperación cuando se compara con el Rocuronio<sup>6</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior la variabilidad en el tiempo de acción y de recuperación del cisatracurium será menor respecto al rocuronio, ya que al ser de metabolismo plasmático este no se modifica al no relacionarse con los cambios a nivel hepático y renal que suceden con la edad.

*Planteamiento de la pregunta de investigación:*

¿Es la variabilidad del tiempo de duración de la relajación neuromuscular menor con el uso de cisatracurium que con la utilización de rocuronio, en el paciente anciano?

***MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE.***

El uso de los ABNM se inicio a mediados del siglo pasado cuando los doctores Griffith y Johnson utilizaron por primera vez la d-tubocurarina para conseguir relajación muscular durante la cirugía, desde ese momento se han elaborado nuevos y variados medicamentos cuyo objetivo principal es brindar un perfil farmacológico seguro en los diferentes grupos poblacionales de acuerdo a sus patologías y a el tipo de intervención.

La utilización de los ABNM en salas de cirugía es bastante frecuente y ha resultado importante para el crecimiento y desarrollo de la anestesia y de la cirugía. Ellos dieron inicio a la era moderna de las mismas posibilitando la realización de cirugía cardiorácica, neurológica y el trasplantes de órganos. Actualmente los ABNM se utilizan de forma sistemática no solo para facilitar la intubación endotraqueal, sino

también para lograr mantener un óptimo bloqueo neuromuscular en los procedimientos quirúrgicos que así lo requieran.

El porcentaje de población anciana llevada a cirugía aumenta progresivamente, en nuestro hospital representa un 18 % de las cirugías realizadas durante el año 2006. El estudio de los fármacos en esta población específica se hace primordial ya que son evidentes las diferencias en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los medicamentos secundarios a los cambios asociados con el envejecimiento. Dentro de estos últimos es importante recalcar:

- Composición corporal: En pacientes ancianos se evidencia una disminución de la masa corporal, incremento en el porcentaje corporal de grasa y disminución del agua corporal total. Lo anterior hace difícil interpretar los tiempos de distribución y eliminación de los medicamentos, se pronostica sin embargo, un pico más alto de distribución luego de una infusión rápida o de un bolo, con un tiempo de eliminación más prolongado que el habitual<sup>7</sup>.
- Perfil cardiovascular: El gasto cardiaco basal no cambia en pacientes ancianos, pero la respuesta a las catecolaminas y al estrés es menor que en los sujetos más jóvenes y el gasto cardiaco se hace más dependiente de la pre-carga<sup>7</sup>. La mayoría de las comorbilidades asociadas al envejecimiento (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad valvular) afectan de algún modo la mecánica del corazón y pueden ser las responsables primarias de las alteraciones observadas. Asociado a lo anterior cabe anotar que los medicamentos anestésicos generan disminución del gasto

cardiaco en algún grado, lo que también ayudaría a una lenta distribución y eliminación de los diferentes relajantes<sup>2</sup>.

- Alteraciones hepáticas: El volumen, el flujo sanguíneo y la función intrínseca hepática disminuyen considerablemente con la edad. El efecto neto de estos cambios es una disminución del aclaramiento de los ABNM metabolizados en el hígado<sup>8</sup>.
- Alteraciones renales: El flujo sanguíneo renal se relaciona en forma inversa con la edad, y aunque se tengan valores normales de creatinina, la depuración de la misma puede encontrarse disminuida. Es por esto que la eliminación de muchos de los ABNM esta afectada debido a que su excreción se realiza en forma importante de esta vía<sup>8</sup>.
- Temperatura: Los pacientes ancianos son más susceptibles a presentar hipotermia durante el periodo perioperatorio<sup>9</sup>. La duración de acción de muchos de los ABNM se prolongan por la hipotermia. Por lo tanto este factor puede incrementar la duración de acción en población geriátrica especialmente en cirugía de emergencia o cirugías prolongadas (mayores de 3 horas).
- Unión a proteínas: Los niveles de albúmina plasmática caen con el aumento de la edad<sup>10</sup>. Si los niveles de albúmina caen pueden producirse alteraciones en la farmacocinética de las drogas que se unen a ella. Los ABNM son drogas básicas que se unen en forma poco importante (20-50%) a las globulinas de manera que cambios en el nivel de proteínas plasmáticas tienen mínimo efecto en la cantidad de droga libre<sup>11</sup>.

Medición de la recuperación de la relajación:

La medición de la recuperación de la relajación muscular después de administrar un ABNM resulta de extrema importancia con el fin de dosificar estos fármacos de forma adecuada y así garantizar seguridad en el paciente. La evaluación de esta recuperación clásicamente se ha realizado mediante la observación de signos clínicos como abrir la boca, abrir los ojos, protruir la lengua, empuñar la mano y lograr flejar la cabeza; sin embargo estas son medidas subjetivas y varían según el observador, requiriéndose de métodos que sean susceptibles de ser cuantificados y así medir de forma mas exacta el grado de relajación. Para tal efecto se han diseñado métodos que estimulan un nervio periférico cuantificándose posteriormente el grado de actividad del grupo muscular inervado. El aductor del pulgar es el único músculo de la eminencia tenar inervado por el nervio cubital, es fácilmente monitorizado y ha sido clásicamente utilizado para la medición objetiva de la relajación neuromuscular.

El registro de las respuestas evocadas se puede realizar por diferentes métodos: mecanomiografía, electro-miografía, fono-miografía, monitores neuromusculares piezoeléctricos y aceleró-miografía. Este último se ha convertido en el método mas utilizado, se basa en la segunda ley de Newton donde fuerza es igual a masa por aceleración, si tenemos una masa constante la fuerza se calcula a partir de la medición de la aceleración

En cuanto al tipo de estimulación hoy en día el estándar es el modelo de estimulación nerviosa llamado tren de cuatro (TDC); este consiste en la aplicación de una serie de 4 estímulos supramáximos (estímulo eléctrico con una intensidad 10% a 20% mayor de la necesaria para desencadenar la estimulación de la totalidad de las unidades motoras

inervadas) con una frecuencia de 2 Hz, durante 2 segundos. En un paciente sin bloqueo cada uno de los estímulos produce la contracción del grupo muscular, la comparación entre la cuarta y la primera respuesta se denomina T4/T1 (cociente de TDC), que en un paciente sin relajación será de 1,0. Un paciente al cual se le ha administrado un ABNM presentará disminución en el cociente de TDC. Esta medida constituye una forma eficaz de evaluar el grado de bloqueo neuromuscular sin que se requiera de una evaluación previa a la colocación del ABNM (control).

Hace varios años Ali y cols<sup>12</sup> describieron un cociente de TDC de 0.7 como indicador de recuperación espontánea adecuada de la fuerza neuromuscular; sin embargo, estudios posteriores demostraron que con un cociente de 0.7 se evidenciaba en voluntarios sanos no anestesiados dificultades para hablar y deglutir, debilidad en la musculatura facial, alteraciones visuales e incapacidad para levantarse sin ayuda<sup>13</sup>. En la actualidad se considera seguro un cociente  $\geq 0.9$  ya que mediante estudios radioscópicos se ha demostrado que con este cociente recuperación completa del tono esofágico así como una coordinación faríngea comparable con los niveles basales<sup>14</sup>.

#### *Relajantes musculares en pacientes ancianos:*

El perfil de los diferentes ABNM ha sido previamente evaluado en la población anciana<sup>2</sup>. La utilización de relajantes como el pancuronio y pipecuronio ha sido desalentada debido a la prolongación de acción que ocurre en estos pacientes luego de su administración<sup>2</sup>. Mejor perfil farmacológico muestran el vecuronio o el rocuronio<sup>2,5</sup>.

El **bromuro de rocuronio** es un ABNM monocuaternario aminoesteroide con una relativa baja potencia y que posee un inicio de acción rápido (a dosis de 0.8 mg/kg y 1.2 mg/kg el tiempo de inicio de acción es de 96 y 54 segundos respectivamente). Es eliminado por el hígado y un 33% de una dosis única se excreta por la orina. Su depuración se puede ver afectada por falla hepática y renal<sup>15</sup>.

Durante cirugía el bloqueo que se obtiene con el rocuronio es similar al obtenido con vecuronio<sup>6</sup>. La farmacocinética del rocuronio es parecida al vecuronio sin embargo, en contraste con este, el rocuronio carece de un grupo éster en la posición 3 del esqueleto esteroideo. Como consecuencia la hidrólisis, que en el caso del vecuronio resulta en metabolitos 3-OH farmacológicamente activos, no ocurre con el rocuronio<sup>6,15</sup>.

Con relación a su efecto en la población anciana se ha documentado que el tiempo de inicio de acción es el mismo que en pacientes jóvenes, sin embargo la duración de acción es más prolongada en el anciano debido fundamentalmente a la reducción (dependiente de la edad) del flujo hepático con la consecuente disminución de la eliminación<sup>5</sup>. En general tiene mínimos efectos cardiovasculares en esta población siendo por ello frecuente su utilización<sup>16</sup>.

De particular interés es el **cisatracurium**, relajante neuromuscular que hace parte de la familia de las benzilisoquinolinas, cuyo metabolismo por medio de la degradación de Hofmann (eliminación independiente de la función hepática y renal), así como la ausencia de liberación de histamina, lo hacen atractivo en esta población. La eliminación ocurre a una velocidad de 4,5 a 5,7 ml/min/kg con una variación

aproximada de 16% de paciente a paciente. La vida media se cuantifica en 29 minutos con variaciones entre 22 y 33 minutos<sup>17</sup>.

El tiempo de duración acción, dado por la recuperación del 25% del T<sub>1</sub>, tiene un rango estrecho de variación: se habla de 61± 13.8 min en el estudio de Ornstein y cols<sup>18</sup>, de 57 ± 11.5 min en el estudio de Phuringer y cols<sup>19</sup> y de 57 ± 14.3 min en el estudio de Keles y cols (20). Así mismo tenemos que el tiempo de recuperación espontánea (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> > 80%) varió de 86 ± 12 min a 88 ± 19 min<sup>19,20</sup>. Los anteriores valores permiten suponer una segura y adecuada predictibilidad en el tiempo de duración de este relajante en esta población en particular. Sin embargo, el número de estudios que comparan el perfil de comportamiento del cisatracurium con respecto a rocuronio, relajante de amplio uso en población geriátrica, es bastante escaso.

### ***OBJETIVOS:***

#### *General:*

- Comparar la variabilidad en el tiempo de acción clínicamente efectivo y la recuperación de la función neuromuscular luego de la administración de un bolo de 3 ED<sub>95</sub> de cisatracurio o 2 ED<sub>95</sub> de rocuronio en pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía. Nota: Las anteriores dosis fueron elegidas debido a que son las utilizadas rutinariamente en la práctica clínica y corresponden a las recomendadas por el laboratorio productor de la droga.

Específicos:

- Determinar si hay diferencias en la variabilidad en el tiempo de inicio de acción (depresión máxima de  $T_1$ ) entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en la variabilidad en el tiempo de duración clínicamente efectiva (recuperación del 25%  $T_1$ ) entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en la variabilidad en el tiempo de recuperación  $T_4/T_1 = 80\%$ , entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en la variabilidad tiempo de recuperación  $T_4/T_1 = 90\%$ , entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en el porcentaje de eventos adversos perioperatorios.
- Determinar el porcentaje de pacientes que requirieron medicamentos para revertir la relajación muscular.

**DISEÑO:**

Experimento clínico, cegado, controlado y aleatorizado en población de pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía con anestesia general cuya duración sea de al menos de 90 min.

## ***POBLACIÓN Y MUESTRA:***

### *Población Diana:*

Pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía que requiera relajación neuromuscular.

### *Población Accesible:*

Pacientes que ingresen a la Fundación Cardio Infantil sometidos a cirugía de forma electiva, y quienes requieran anestesia general con relajación neuromuscular para intubación orotraqueal y/o procedimiento quirúrgico.

### *Tamaño de muestra:*

#### Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 65 años de ambos sexos, programados para cirugía electiva que requieran anestesia general.
- Pacientes con riesgo anestésico ASA 1, 2 o 3.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento para participar en el estudio.

#### Criterios de Exclusión:

- Pacientes con antecedente de alteración en la función renal (valores de creatinina mayores de 1.8 mg/dl).
- Pacientes con antecedente clínico de disfunción hepática.

- Pacientes con enfermedad cardiovascular no compensada.
- Antecedente de enfermedades, neurológica o neuromuscular.
- Pacientes con alteraciones electrolíticas o del equilibrio ácido-básico
- Pacientes que reciban drogas que afecten la unión neuromuscular (aminoglucósidos, clindamicina, lincomicina o polimixinas).

El número de pacientes necesario para comparar el grupo de estudio y el grupo control en este experimento clínico se determinó teniendo en cuenta las siguientes premisas:

- a. La variabilidad en el tiempo de duración clínicamente efectivo de una dosis en bolo de relajante muscular es expresada como la varianza alrededor de la media (cuadrado de la desviación estándar). El tiempo de recuperación del 25% de  $T_1$  luego de la aplicación de 2  $ED_{95}$  de rocuronio es de 42.4 minutos con una desviación estándar de 14.5 minutos (5).
- b. Creemos que una variabilidad 50% menor a favor del Cisatracurium sería una diferencia clínicamente significativa.
- c. La probabilidad de error alfa (concluir falsamente que existen diferencias entre el grupo de estudio y el grupo control cuando en realidad no las hay) se estimó que fuera menor de 0,05.
- d. La probabilidad de error beta (concluir falsamente que no existen diferencias entre el grupo de estudio y control cuando en realidad si las hay), se estimó que fuera 0,20.
- e. Reemplazando estos valores en la fórmula de tamaño de muestra aceptada para comparar medias en experimentos clínicos tenemos:

$$n = \frac{S^2}{\hat{\sigma}^2} * f(\alpha \text{ y } \beta) \quad n = \frac{(14.5)^2}{(7.25)^2} * 7.85$$

n = 32 pacientes por grupo

### Variables Independientes:

Cisatracurium: Droga administradas por jeringa en dosis de 3 ED<sub>95</sub> (0,15 mg/kg IV).

Rocuronio: Droga administrada por jeringa en dosis de 2ED<sub>95</sub> (0.6 mg/kg IV).

Nota: ED<sub>95</sub> se define como la dosis requerida para producir un 95% de depresión de respuesta de contracción del aductor del pulgar a la estimulación del nervio cubital).

### Variables Dependientes Experimentales:

Tiempo de inicio (T<sub>0</sub>): Tiempo transcurrido desde el final de la administración del bolo hasta la máxima supresión del twitch; respuesta muscular ≥ 95% T<sub>1</sub>.

Duración clínicamente efectiva (T<sub>1</sub>25%): Definida como el tiempo en minutos transcurrido desde el final la aplicación del relajante neuromuscular hasta la recuperación del 25% de la altura de T<sub>1</sub>.

Índice de recuperación T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80%: Definido como el intervalo de tiempo transcurrido desde la aplicación del relajante muscular hasta la obtención de una relación T<sub>1</sub>:T<sub>4</sub> = 0.8

Índice de recuperación  $T_4/T_1=90\%$ : Definido como el intervalo de tiempo transcurrido desde la aplicación del relajante muscular hasta la obtención de una relación  $T_1:T_4 \geq 0.9$

Variables Independientes No Experimentales:

- Edad
- Uso de reversión de la relajación neuromuscular
- Eventos adversos ocurridos durante el periodo del estudio y hasta las 24 primeras horas post-operatorios.

***ALEATORIZACIÓN:***

La aleatorización de los pacientes se realizó con base en el número de tamaño de muestra, distribuyendo cada uno de los pacientes a uno de los dos medicamentos a comparar (grupo de cisatracurio, grupo de rocuronio). El plan de aleatorización se obtuvo al ingresar los datos a <http://www.randomization.com>, en donde cada uno de los sujetos es aleatorizado a uno de los tratamientos mediante el método de bloques permutados. Dicho procedimiento se realizó el día 5 de marzo de 2008 a las 12:49:17 p.m. y se puede reproducir con el código 17503. Metodo de bloques permutados.

***COMITÉ DE ÉTICA:***

El día 25 de febrero de 2008 posterior a la discusión del protocolo de investigación y del consentimiento informado, el presidente del Comité de Ética en Investigación Clínica de la fundación Cardio-Infantil Instituto de Cardiología Dr. J. Sinay Arévalo

Leal comunica la aprobación del protocolo propuesto y autoriza el inicio de recolección de pacientes para la investigación clínica. Dicho concepto fue consignado en el Acta No. 168 del 20 de febrero de 2008.

***PROCEDIMIENTO:***

*Preoperatorio:*

Todos los pacientes a participar en el estudio se identificarán en la consulta preanestésica, aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y no cumplan con los de exclusión se les dará amplia información acerca del estudio y se hará firmar el consentimiento de participación. Los pacientes serán divididos aleatoriamente, de acuerdo a una tabla generada por el plan de aleatorización descrito, en dos grupos así:

GRUPO 1: Relajación muscular con cisatracurio 0.15 mg/kg IV

GRUPO 2: Relajación Muscular con rocuronio 0.6 mg/kg IV

*Intraoperatorio:*

Los pacientes serán llevados a salas de cirugía donde se monitorizarán de manera convencional con presión arterial no invasiva, registro electrocardiográfico continuo, oximetría de pulso y temperatura nasal. A todos se les canalizará una vena periférica (No. 18) en miembro superior y recibirán goteo de mantenimiento con solución salina normal al 0.9%. Adicionalmente se le colocará el acelerómetro (TOF-Wath SX) en la mano contralateral para evaluar la respuesta del aductor del pulgar, previa colocación

del miembro superior derecho de forma perpendicular al cuerpo, y con el traductor de la aceleración en la parte volar de la falange distal del dedo pulgar, previniendo la restricción del movimiento por cualquier causa. Previo a la inducción anestésica los pacientes respirarán oxígeno al 100% por máscara facial por un periodo mínimo de 3 minutos.

La inducción anestésica se iniciará con remifentanil  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  por 60 segundos seguido por la administración de etomidato  $0,3 \text{ mg}/\text{kg}$ . Se continuará ventilación con máscara, usando cánula oro-faríngea de guedel a discreción del anesthesiólogo. Al determinarse pérdida de conciencia (no de respuesta a órdenes y ausencia de reflejo palpebral) se procederá a la calibración del acelerómetro seguido por estimulación de tren de cuatro -línea de base-. En este momento se procederá a la inyección en 5 segundos del relajante neuromuscular iniciándose al finalizar la misma el registro del tiempo. Se procederá seguidamente la administración de sevoflurano a una concentración inspirada de 2%. Los pacientes se intubarán cuando la altura  $T_1$  del TOF sea menor del 5% de la altura control.

El mantenimiento anestésico se realizará con sevoflurano (1 MAC de concentración espirada) e infusión de remifentanil iniciando a una rata de  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  que podrá modificarse de acuerdo a la profundidad anestésica deseada. Líquidos endovenosos y drogas presoras (neosinefrina y/o efedrina) serán dados a necesidad con el fin de mantener la frecuencia cardiaca y la presión arterial media dentro del 25% de la línea de base. La ventilación será controlada con el fin de conservar la concentración espirada de  $\text{CO}_2$  en un rango de 25-30 mmHg. Para obviar cambios en la respuesta muscular la

temperatura central será mantenida por encima de 35 °C con la utilización de aire forzado y calentador de líquidos.

El registro de la función neuromuscular será monitorizado por la respuesta del aductor del pulgar a la estimulación supramáxima del tren de cuatro, el cual será medido cada 12 segundos y almacenado automáticamente en computador.

No se administrará, en lo posible, inyecciones adicionales del relajante neuromuscular. En caso de ser necesario esta se realizará luego de la obtención de T<sub>25</sub> el cual es el objetivo primario del estudio. Inyecciones de relajante previo a T<sub>25</sub> serán consideradas violación del protocolo y el paciente será excluido de la investigación. La reversión del relajante neuromuscular se realizará de acuerdo al criterio del anestesiólogo tratante, en caso de efectuarse se hará con atropina (1 mg IV) y neostigmina (2,5 mg IV) registrándose la razón de la misma y el nivel T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub> previo a la reversión.

***CEGAMIENTO:***

El operador quien hace la medición de los tiempos con el sistema TOF Watch SX, desconoce el grupo al cual el paciente es asignado, se le entrega una jeringa la cual esta marcada como relajante que siempre contiene un volumen de 10 cc y ya que los medicamentos su color es transparente, no poseen un olor característico ni se precipitan al contacto con soluciones cristaloides, no es posible diferenciar al momento de la inducción anestésica a que medicamento corresponde.

## ***PROCESAMIENTO Y ANALISIS***

Las variables de exposición que se tuvieron en cuenta en este estudio para evaluar la variabilidad en el tiempo de acción de relajación neuromuscular fueron la administración de cisatracurio o rocuronio, la edad y el género.

Se estableció si los grupos eran comparables o no, comparando la proporción de hombres y mujeres en cada tratamiento (prueba de  $\chi^2$ ) y a través de la comparación de medias de la edad por una prueba t de student si se asumía normal su distribución para cada uno de los grupos o por la prueba de Kruskal Wallis si se rechazaba la hipótesis nula de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Las variables respuesta medidas fueron:  $T_0$ ,  $T_{1/25\%}$ ,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_1/T_4=90\%$ , las cuales fueron medidas en minutos. Para cada uno de los grupos tratamiento se estableció las medidas de distribución y tendencia central de las variables respuesta comparando su variabilidad con el análisis de varianza de una vía – ANOVA si no se rechazaba la hipótesis nula de normalidad o comparando su variabilidad con la prueba de Kruskal-Wallis si se rechazaba la hipótesis nula de normalidad.

### ***CONTROL DE SESGOS:***

#### *Sesgo de información:*

A. *Observador:* se minimiza al realizar una fase de entrenamiento de los colaboradores los cuales generan preguntas y dudas sobre el proceso de recolección de los datos,

además se optimiza la parte operativa que implica la correcta instalación del dispositivo de medida (TOF watch), al igual que se observan los posibles inconvenientes y situaciones que pueden alterar la recolección de los datos durante su aplicación en los paciente que realmente van a ser incluidos en el estudio.

*B. Dispositivo:* se intenta minimizar teniendo en cuenta que el dispositivo a usar (TOF-watch) es nuevo, solo se ha usado en la realización de este estudio, posee un ítem de auto calibración (se puede encontrar en el manual del usuario del dispositivo-ver en los anexos) y se acopla a un software el cual ha sido instalado solo en un equipo (computador) que está destinado únicamente para la realización de este trabajo.

*C. Observado:* los datos recolectados no pueden ser obviados ni olvidados ya que se almacenan en una base sistemática suministrada por el mismo software (File Maker pro 9.0) con el cual funciona el dispositivo de medición, además de la cual se realiza de forma constante un “backup” con el objetivo de poseer una doble base de datos, que puedan ser comparadas para determinar si alguno de los datos no corresponde o no ha sido incluido.

El método se encuentra estandarizado, el equipo (bomba de infusión, computador, estimulador de nervio periférico-TOF watch) se encuentra siempre almacenado en el mismo lugar y en conjunto puesto y fijado a una mesa que esta destinada específicamente para este estudio y su vez en el mismo lugar se encuentra un manual que consta paso por paso del procedimiento, como usar el software y un manual de instrucciones del estimulador de nervio periférico. Además hay que recordar que se consta de una fase de entrenamiento de los colaboradores.

*Sesgo de selección:*

Este tipo de sesgo se minimiza al seleccionar de forma aleatorizada cada individuo que va a ser incluido en el estudio, además que cada uno va a ser seleccionado de una misma población. A continuación se describe de forma textual el encabezado de la sección del procedimiento que habla de preoperatorio donde se describe la forma de repartición de los pacientes en el estudio:

“Todos los pacientes a participar en el estudio se identificarán en la consulta preanestésica, aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y no cumplan con los de exclusión se les dará amplia información acerca del estudio y se hará firmar el consentimiento de participación. Los pacientes serán divididos aleatoriamente, de acuerdo a una tabla generada por computador, en dos grupos así:

GRUPO 1: Relajación muscular con cisatracurio 0.15 mg/kg IV

GRUPO 2: Relajación Muscular con rocuronio 0.6 mg/kg IV”

*Sesgo de confusión:*

Se minimiza al ser un estudio cegado, controlado y aleatorizado, con criterios de inclusión y exclusión específicos y estrictos que hacen las dos poblaciones sean lo más parecido posible y evitando que pueda surgir una tercera asociación que pueda alterar la interpretación de los resultados. Por otro lado el análisis será multivariado, mediante múltiples métodos.

## ***RESULTADOS:***

Las variables respuesta medidas fueron:  $T_0$ ,  $T_1=25\%$ ,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_1/T_4=90\%$ , las cuales fueron medidas en minutos. Para cada uno de los grupos de tratamiento se establecieron las medidas de distribución y tendencia central de las variables respuesta comparando sus medias (prueba de T de Student) si no se rechazaba la hipótesis nula de normalidad o comparando su variabilidad (prueba de Kruskal-Wallis) si se rechazaba la hipótesis nula de normalidad.

### *Distribución demográfica:*

Se evaluaron un total de 38 mujeres y 29 hombres, el 65,6% de los pacientes que recibieron cisatracurio fueron mujeres y el 34,4% fueron hombres. Para el caso del grupo de rocuronio el 48,6% de los pacientes fueron mujeres y el 51,4% fueron hombres sin encontrarse una diferencia significativa entre las proporciones de ambos grupos ( $p=0.16$ ). El promedio de edad para el grupo de cisatracurio era 75.9 SD 6.8 años y para el grupo de rocuronio fue de 73.9 SD 12,7 años. Asumiendo una distribución normal para el grupo de cisatracurio  $p=0.36$  y no siendo normal para el grupo del rocuronio  $p<0.001$ . Al comparar la variabilidad de las edades entre ambos grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis se observó que no hay diferencia significativa entre las edades de los dos grupos  $p=0.75$ , por lo tanto se determina que los grupos son comparables para las variables respuesta medidas.

Los resultados estimados de las medidas de distribución y de tendencia central de las variables respuesta medidas se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Medidas de distribución y tendencia central para T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>25%, T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub>=90%.

variable	obs		media		Sd		shapiro-wilk test (p>Z)	
	cisatracurio	rocuronio	cisatracurio	rocuronio	cisatracurio	rocuronio	cisatracurio	rocuronio
T <sub>1</sub> 25%	29	33	64.9	52.7	12.8	21.9	0.003	0.01
T <sub>0</sub>	31	33	2.74	2.2	1.11	1.21	<0.001	<0.001
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =80%	29	28	95.5	110.5	18.6	39.8	0.76	0.32
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =90%	25	27	102.1	121.4	22.3	41.9	0.9	0.55

Los resultados observados, mostraron una distribución normal para las medidas T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub>=90% y una distribución no normal para las medidas T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub>25%. Al comparar la variabilidad en cada uno de los grupos, en las mediciones de las variables repuesta se encontraron diferencias altamente significativas en todas ellas como se describe en la tabla 2. Siendo para todos los casos menor la variabilidad para en grupo en que se utilizó cisatracurio.

Tabla 2. Comparación de variabilidad entre grupos para T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>25%, T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub>=90%.

variable	prueba estadística	valor p
T <sub>1</sub> 25%	Kruskall Wallis	0.012
T <sub>0</sub>	Kruskall Wallis	0.004
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =80%	anova de una via	<0.01
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =90%	anova de una via	0.003

El porcentaje de pacientes que requirió reversión neuromuscular corresponde a 21.9% en el grupo de cisatracurio y de 22.9% en el grupo de rocuronio. No se registraron eventos adversos durante el desarrollo del estudio.

## DISCUSIÓN:

De acuerdo con los datos ya expuestos los dos grupos son comparables, con una distribución por sexos y edad similar en cada uno de los grupos. Se obtuvieron medidas similares en relación a las medias de los tiempos de acción tanto para el cisatracurio como para el rocuronio en cada una de las variables respuesta cuando son utilizados en pacientes mayores de 65 años como ya lo habían descrito anteriormente Cope et al;2003, Matteo et al;1993 y Ornistein et al;1996.

Por otro lado se logró demostrar que la variabilidad del cisatracurio es menor al ser comparada con la variabilidad del rocuronio para las medidas de  $T_0$ ,  $T_{125\%}$ ,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_1/T_4=90\%$  encontrándose diferencias estadísticamente significativas al ser sometidas las diferentes mediciones a un análisis de variabilidad.

Finalmente si se expresa dicha variabilidad en términos del coeficiente de variabilidad podemos decir: para el  $T_{125\%}$  el rocuronio es 2.1 veces más variable que el cisatracurio; para el  $T_0$  el rocuronio es 1.4 veces más variable que el cisatracurio; para el  $T_4/T_1=80\%$  el rocuronio es 1.8 veces más variable que el cisatracurio y para el  $T_1/T_4=90\%$  el rocuronio es 1.6 veces más variable que el rocuronio. Ver tabla 3.

Tabla 3. Relación del coeficiente de variación obtenido para cada una de las variables respuesta según el grupo de tratamiento.

	Cisatracurio			Rocuronio			CVR/CVc
	MEDIA	DS	CVc	MEDIA	DS	CVR	
T125%	64,9	12,8	0,20	52,7	21,9	0,42	2,1
T0	2,74	1,1	0,40	2,2	1,21	0,55	1,4
T4/T1=80%	95,5	18,6	0,19	110,5	39,8	0,36	1,8
T4/T1=90%	102,1	22,3	0,22	121,4	41,9	0,35	1,6

### ***CONCLUSIÓN:***

El cisatracurio es menos variable que el rocuronio cuando se utiliza en pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor de 90 minutos que requiera relajación neuromuscular, pudiendo ser el cisatracurio un medicamento mas predecible en su tiempo de acción, con lo cual la probabilidad de asociarse a efectos por relajación neuromuscular residual sea menor.

## **REFERENCIAS:**

- 
- <sup>1</sup> Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 97-109
  - <sup>2</sup> Cope TM, Hunter JM. Selecting Neuromuscular -Blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003; 20:125-140.
  - <sup>3</sup> Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8
  - <sup>4</sup> John AD, Sieber FE. Age associated issues: geriatrics. *Anesthesiol Clin N Am* 2004; 22: 45-80
  - <sup>5</sup> Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly patients. *Anesth Analg* 1993; 77: 1193-7
  - <sup>6</sup> Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents: How do they compare with established agent?. *Drugs* 2001; 61: 919-942
  - <sup>7</sup> Evers BM, Townsend Jr CM, Thompson JC. Organ physiology of aging. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 23-39
  - <sup>8</sup> Muravchick S. Anesthesia for the elderly. In Miller RM, editor. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2140-56
  - <sup>9</sup> Kurz A, Plattner O, Sessler DI. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during anesthesia is lower in the elderly than in younger patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 465-69.
  - <sup>10</sup> Veering VT, Buró AG, Souverijn JH. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein . *Br J Clin Pharmacol* 1984; 27: 91-7
  - <sup>11</sup> Cameron M, Donati F, Varin F. In Vitro plasma protein binding of neuromuscular blocking agents in diferent subpopulations of patients. *Anesth Analg* 1995; 81: 1019-25
  - <sup>12</sup> Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ; Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975; 45: 570-4
  - <sup>13</sup> Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of the residual paralysis in awakew volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71

- 
- <sup>14</sup> Sundman E, UIT H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Ericsson LI. The incidents and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. Pharyngeal videography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 977-84
- <sup>15</sup> Pierda JM, Kleef UW, Lambalk LM. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 38: 430-5
- <sup>16</sup> Moore EW, Junter JM. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *Br J Anaesth.* 2001; 87:912-25.
- <sup>17</sup> Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 1083-91
- <sup>18</sup> Ornstein E, Lien CA, Matteo RS. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996;84: 520-5.
- <sup>19</sup> Pühringer F.K., Heier T, Dodgson M, Erkola P, Goonetilleke P, Hofmockel R, Gaetke MR, Mortensen CR. Double-blind comparison of the variability in spontaneous recovery of cisatracurium- and vecuronium- induced neuromuscular block in adult and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46; 364-371
- <sup>20</sup> Keles GT, Yentur A, Sakarya CM. Assessment of neuromuscular and haemodynamic effects of cisatracurium and vecuronium under sevoflurane-remifentanyl anaesthesia in elderly patients. *European Journal of Anaesthesiology* 2004; 21: 877-881.

# **Evaluación de la variabilidad del tiempo de duración de la relajación neuromuscular del cisatracurium vs rocuronio en pacientes ancianos.**

## **1. INFORMACION GENERAL DEL PROYECTO**

**Nombre del Proyecto:** Evaluación de la variabilidad del tiempo de duración de la relajación neuromuscular del cisatracurium vs rocuronio en pacientes ancianos.

**Grupo de Investigación:** Grupo de investigación en Anestesiología

**Línea de Investigación:** Evaluación de la respuesta a drogas y técnicas en geriatría.

**Investigador Principal:** Félix Ramón Montes  
Departamento de Anestesiología  
Fundación Cardio Infantil  
Teléfono: 679 11 40  
[felix.ramon.montes@gmail.com](mailto:felix.ramon.montes@gmail.com)

**Coinvestigadores:** Yamil Jaller Bornacelli.  
Residente de anestesiología.  
Universidad del Rosario.  
Fundación Cardio Infantil.  
[yamiljaller@hotmail.com](mailto:yamiljaller@hotmail.com)

**Duración:** 18 meses

**Fecha de inicio y terminación:** 1 de Abril 2008 – 14 de Enero de 2010

**Clasificación del área científica:** Medicina, Anestesiología.

**Sector de Aplicación:** Pacientes ancianos sometidos a cirugía.

**Tiempo de dedicación semanal:** 46 horas.

**Lugar de ejecución del proyecto:** Fundación Cardio Infantil – Instituto de Cardiología.

## ***RESUMEN:***

### *Objetivo:*

Comparar la variabilidad en el tiempo de acción clínicamente efectivo (definido como el tiempo de aparición del T<sub>1</sub>25% al estímulo por tren de cuatro) y la recuperación de la función neuromuscular luego de la administración de un bolo de 3 ED<sub>95</sub> de cisatracurio o 2 ED<sub>95</sub> de rocuronio en pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía.

### *Materiales y Métodos:*

Se incluyeron para este estudio pacientes mayores de 65 años de ambos sexos programados para cirugía electiva que requirieran de anestesia general, quienes durante la valoración preanestésica se incluyeran dentro de la clasificación de ASA 1, 2 o 3. Los pacientes requieren de haber firmado el consentimiento anestésicos, y no presentar alteración de la función renal, antecedente de disfunción hepática, enfermedad cardiovascular no compensada, enfermedad neurológica o neuromuscular, desequilibrio ácido-base o estar bajo tratamiento con medicamentos que interactuen con los relajantes. Los pacientes fueron aleatorizados mediante un método de bloques permutados en dos grupos :GRUPO 1: Relajación muscular con cisatracurio 0.15 mg/kg IV y GRUPO 2: Relajación muscular con rocuronio 0.6 mg/kg IV. Se incluyeron 68 pacientes a los cuales se le cuantificaron mediante la utilización del dispositivo TOF-Watch SX los siguientes tiempos: T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>25%, T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=90%. Con base en estas mediciones se obtuvieron las medidas de tendencia central y de dispersión, posteriormente se realizó un análisis de varianza y /o pruebas no paramétricas

dependiendo de la distribución para determinar la variabilidad entre los tiempos obtenidos en cada grupo.

#### Resultados:

Los grupos eran comparables desde el punto de vista de edad, sexo, número de pacientes ( $p > 0.05$ ). Se obtuvo como resultado final que el cisatracurio es menos variable que el rocuronio para cada una de las variables  $T_0$ ,  $T_1 25\%$ ,  $T_4/T_1 = 80\%$  y  $T_4/T_1 = 90\%$  ( $p < 0.01$ ) en pacientes ancianos llevados a cirugía mayor de 90 minutos que requiera relajación neuromuscular.

#### Conclusión:

El cisatracurio es menos variable que el rocuronio cuando se utiliza en pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor de 90 minutos que requiera relajación neuromuscular, pudiendo ser el cisatracurio un medicamento más predecible en su tiempo de acción, con lo cual la probabilidad de asociarse a efectos por relajación neuromuscular residual es menor.

## ***ABSTRACT***

### *Objective:*

To compare the variability in the clinically effective duration of action (defined as the time of appearance of T125% to stimulation by train of four) and recovery of neuromuscular function after the administration of a bolus of 3 ED95 to ED95 of cisatracurium or 2 rocuronium in patients over 65 years undergoing surgery.

### *Materials and Methods:*

Were included for this estudio patients over 65 years of both sexes scheduled for elective surgery requiring general anesthesia, who during preanesthetic evaluation should be included within the classification of ASA 1, 2 or 3. Patients need having signed the anesthetic consent, and not to impaired renal function, history of hepatic dysfunction, cardiovascular disease uncompensated neurological or neuromuscular disease, acid-base imbalance, or being under treatment with drugs that interact with the relaxants. Patients were randomized using a permuted block method in two groups: Group 1: Muscle relaxation with cisatracurium 0.15 mg / kg IV and Group 2: muscle relaxation with rocuronium 0.6 mg / kg IV. We included 68 patients to whom he was quantified by using the TOF-Watch SX device payable are the times: T0, T125%, T4/T1 and T4/T1 = 80% = 90%. Based on these measurements were obtained measures of central tendency and dispersion, subsequently conducted an analysis of variance and / or tests not depending on the distribution parameter to determine the variability between the times obtained in each group.

Results:

The groups were comparable in terms of age, sex, number of patients ( $p > 0.05$ ). The result was final that cisatracurium is less variable than rocuronium for each of the variables T0, T125%, T4/T1 and T4/T1 = 80% = 90% ( $p < 0.01$ ) in elderly patients taken to surgery more 90 minutes requiring neuromuscular relaxation.

Conclusion:

Cisatracurium is less variable than when using rocuronium in elderly patients undergoing major surgery that requires 90 minutes of neuromuscular relaxation and can be a drug cisatracurium more predictable in their time of action, thus the probability associated with effects on residual neuromuscular relaxation is smaller.

## ***INTRODUCCIÓN:***

### ***Planteamiento del problema:***

El bloqueo neuromuscular residual es una complicación frecuentemente observada en la Unidad de Cuidado Post-Anestésico luego de la administración intraoperatoria de agentes bloqueadores neuromusculares (ABNM)<sup>1</sup>. El bloqueo residual, aún siendo leve, puede estar asociado a una significativa disminución de la función ventilatoria, disfunción de los músculos faríngeos, incremento en el riesgo de aspiración y alteraciones de la respuesta ventilatoria a la hipoxia <sup>2</sup>.

Investigaciones previas han mostrado que luego de la administración de una dosis única de ABNM de acción intermedia, el bloqueo neuromuscular residual se presenta entre el 16 y 45% de los pacientes<sup>3</sup>. La frecuencia de este problema puede ser mayor en la población anciana debido a los conocidos cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas asociados con la edad<sup>4</sup>.

El Rocuronio es un relajante neuromuscular esteroideo frecuentemente utilizado en este grupo de edad, sin embargo por su metabolismo hepático la eliminación del mismo puede estar afectada en estos pacientes dando como consecuencia una prolongada recuperación<sup>5</sup>. El Cisatracurium comparte con el Rocuronio la estabilidad cardiovascular pero debido a las características peculiares de su eliminación, degradación espontánea por esterasas plasmáticas, podría proveer una más predecible recuperación cuando se compara con el Rocuronio<sup>6</sup>.

Teniendo en cuenta lo anterior la variabilidad en el tiempo de acción y de recuperación del cisatracurium será menor respecto al rocuronio, ya que al ser de metabolismo plasmático este no se modifica al no relacionarse con los cambios a nivel hepático y renal que suceden con la edad.

*Planteamiento de la pregunta de investigación:*

¿Es la variabilidad del tiempo de duración de la relajación neuromuscular menor con el uso de cisatracurium que con la utilización de rocuronio, en el paciente anciano?

***MARCO TEORICO Y ESTADO DEL ARTE.***

El uso de los ABNM se inicio a mediados del siglo pasado cuando los doctores Griffith y Johnson utilizaron por primera vez la d-tubocurarina para conseguir relajación muscular durante la cirugía, desde ese momento se han elaborado nuevos y variados medicamentos cuyo objetivo principal es brindar un perfil farmacológico seguro en los diferentes grupos poblacionales de acuerdo a sus patologías y a el tipo de intervención.

La utilización de los ABNM en salas de cirugía es bastante frecuente y ha resultado importante para el crecimiento y desarrollo de la anestesia y de la cirugía. Ellos dieron inicio a la era moderna de las mismas posibilitando la realización de cirugía cardiorácica, neurológica y el trasplantes de órganos. Actualmente los ABNM se utilizan de forma sistemática no solo para facilitar la intubación endotraqueal, sino

también para lograr mantener un óptimo bloqueo neuromuscular en los procedimientos quirúrgicos que así lo requieran.

El porcentaje de población anciana llevada a cirugía aumenta progresivamente, en nuestro hospital representa un 18 % de las cirugías realizadas durante el año 2006. El estudio de los fármacos en esta población específica se hace primordial ya que son evidentes las diferencias en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los medicamentos secundarios a los cambios asociados con el envejecimiento. Dentro de estos últimos es importante recalcar:

- Composición corporal: En pacientes ancianos se evidencia una disminución de la masa corporal, incremento en el porcentaje corporal de grasa y disminución del agua corporal total. Lo anterior hace difícil interpretar los tiempos de distribución y eliminación de los medicamentos, se pronostica sin embargo, un pico más alto de distribución luego de una infusión rápida o de un bolo, con un tiempo de eliminación más prolongado que el habitual<sup>7</sup>.
- Perfil cardiovascular: El gasto cardiaco basal no cambia en pacientes ancianos, pero la respuesta a las catecolaminas y al estrés es menor que en los sujetos más jóvenes y el gasto cardiaco se hace más dependiente de la pre-carga<sup>7</sup>. La mayoría de las comorbilidades asociadas al envejecimiento (hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad valvular) afectan de algún modo la mecánica del corazón y pueden ser las responsables primarias de las alteraciones observadas. Asociado a lo anterior cabe anotar que los medicamentos anestésicos generan disminución del gasto

cardiaco en algún grado, lo que también ayudaría a una lenta distribución y eliminación de los diferentes relajantes<sup>2</sup>.

- Alteraciones hepáticas: El volumen, el flujo sanguíneo y la función intrínseca hepática disminuyen considerablemente con la edad. El efecto neto de estos cambios es una disminución del aclaramiento de los ABNM metabolizados en el hígado<sup>8</sup>.
  
- Alteraciones renales: El flujo sanguíneo renal se relaciona en forma inversa con la edad, y aunque se tengan valores normales de creatinina, la depuración de la misma puede encontrarse disminuida. Es por esto que la eliminación de muchos de los ABNM esta afectada debido a que su excreción se realiza en forma importante de esta vía<sup>8</sup>.
  
- Temperatura: Los pacientes ancianos son más susceptibles a presentar hipotermia durante el periodo perioperatorio<sup>9</sup>. La duración de acción de muchos de los ABNM se prolongan por la hipotermia. Por lo tanto este factor puede incrementar la duración de acción en población geriátrica especialmente en cirugía de emergencia o cirugías prolongadas (mayores de 3 horas).
  
- Unión a proteínas: Los niveles de albúmina plasmática caen con el aumento de la edad<sup>10</sup>. Si los niveles de albúmina caen pueden producirse alteraciones en la farmacocinética de las drogas que se unen a ella. Los ABNM son drogas básicas que se unen en forma poco importante (20-50%) a las globulinas de manera que cambios en el nivel de proteínas plasmáticas tienen mínimo efecto en la cantidad de droga libre<sup>11</sup>.

Medición de la recuperación de la relajación:

La medición de la recuperación de la relajación muscular después de administrar un ABNM resulta de extrema importancia con el fin de dosificar estos fármacos de forma adecuada y así garantizar seguridad en el paciente. La evaluación de esta recuperación clásicamente se ha realizado mediante la observación de signos clínicos como abrir la boca, abrir los ojos, protruir la lengua, empuñar la mano y lograr flejar la cabeza; sin embargo estas son medidas subjetivas y varían según el observador, requiriéndose de métodos que sean susceptibles de ser cuantificados y así medir de forma mas exacta el grado de relajación. Para tal efecto se han diseñado métodos que estimulan un nervio periférico cuantificándose posteriormente el grado de actividad del grupo muscular inervado. El aductor del pulgar es el único músculo de la eminencia tenar inervado por el nervio cubital, es fácilmente monitorizado y ha sido clásicamente utilizado para la medición objetiva de la relajación neuromuscular.

El registro de las respuestas evocadas se puede realizar por diferentes métodos: mecanomiografía, electro-miografía, fono-miografía, monitores neuromusculares piezoeléctricos y aceleró-miografía. Este último se ha convertido en el método mas utilizado, se basa en la segunda ley de Newton donde fuerza es igual a masa por aceleración, si tenemos una masa constante la fuerza se calcula a partir de la medición de la aceleración

En cuanto al tipo de estimulación hoy en día el estándar es el modelo de estimulación nerviosa llamado tren de cuatro (TDC); este consiste en la aplicación de una serie de 4 estímulos supramáximos (estímulo eléctrico con una intensidad 10% a 20% mayor de la necesaria para desencadenar la estimulación de la totalidad de las unidades motoras

inervadas) con una frecuencia de 2 Hz, durante 2 segundos. En un paciente sin bloqueo cada uno de los estímulos produce la contracción del grupo muscular, la comparación entre la cuarta y la primera respuesta se denomina T4/T1 (cociente de TDC), que en un paciente sin relajación será de 1,0. Un paciente al cual se le ha administrado un ABNM presentará disminución en el cociente de TDC. Esta medida constituye una forma eficaz de evaluar el grado de bloqueo neuromuscular sin que se requiera de una evaluación previa a la colocación del ABNM (control).

Hace varios años Ali y cols<sup>12</sup> describieron un cociente de TDC de 0.7 como indicador de recuperación espontánea adecuada de la fuerza neuromuscular; sin embargo, estudios posteriores demostraron que con un cociente de 0.7 se evidenciaba en voluntarios sanos no anestesiados dificultades para hablar y deglutir, debilidad en la musculatura facial, alteraciones visuales e incapacidad para levantarse sin ayuda<sup>13</sup>. En la actualidad se considera seguro un cociente  $\geq 0.9$  ya que mediante estudios radioscópicos se ha demostrado que con este cociente recuperación completa del tono esofágico así como una coordinación faríngea comparable con los niveles basales<sup>14</sup>.

#### *Relajantes musculares en pacientes ancianos:*

El perfil de los diferentes ABNM ha sido previamente evaluado en la población anciana<sup>2</sup>. La utilización de relajantes como el pancuronio y pipecuronio ha sido desalentada debido a la prolongación de acción que ocurre en estos pacientes luego de su administración<sup>2</sup>. Mejor perfil farmacológico muestran el vecuronio o el rocuronio<sup>2,5</sup>.

El **bromuro de rocuronio** es un ABNM monocuaternario aminoesteroide con una relativa baja potencia y que posee un inicio de acción rápido (a dosis de 0.8 mg/kg y 1.2 mg/kg el tiempo de inicio de acción es de 96 y 54 segundos respectivamente). Es eliminado por el hígado y un 33% de una dosis única se excreta por la orina. Su depuración se puede ver afectada por falla hepática y renal<sup>15</sup>.

Durante cirugía el bloqueo que se obtiene con el rocuronio es similar al obtenido con vecuronio<sup>6</sup>. La farmacocinética del rocuronio es parecida al vecuronio sin embargo, en contraste con este, el rocuronio carece de un grupo éster en la posición 3 del esqueleto esteroideo. Como consecuencia la hidrólisis, que en el caso del vecuronio resulta en metabolitos 3-OH farmacológicamente activos, no ocurre con el rocuronio<sup>6, 15</sup>.

Con relación a su efecto en la población anciana se ha documentado que el tiempo de inicio de acción es el mismo que en pacientes jóvenes, sin embargo la duración de acción es más prolongada en el anciano debido fundamentalmente a la reducción (dependiente de la edad) del flujo hepático con la consecuente disminución de la eliminación<sup>5</sup>. En general tiene mínimos efectos cardiovasculares en esta población siendo por ello frecuente su utilización<sup>16</sup>.

De particular interés es el **cisatracurium**, relajante neuromuscular que hace parte de la familia de las benzilisoquinolinas, cuyo metabolismo por medio de la degradación de Hofmann (eliminación independiente de la función hepática y renal), así como la ausencia de liberación de histamina, lo hacen atractivo en esta población. La eliminación ocurre a una velocidad de 4,5 a 5,7 ml/min/kg con una variación

aproximada de 16% de paciente a paciente. La vida media se cuantifica en 29 minutos con variaciones entre 22 y 33 minutos<sup>17</sup>.

El tiempo de duración acción, dado por la recuperación del 25% del T<sub>1</sub>, tiene un rango estrecho de variación: se habla de 61± 13.8 min en el estudio de Ornstein y cols<sup>18</sup>, de 57 ± 11.5 min en el estudio de Phuringer y cols<sup>19</sup> y de 57 ± 14.3 min en el estudio de Keles y cols (20). Así mismo tenemos que el tiempo de recuperación espontánea (T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub> > 80%) varió de 86 ± 12 min a 88 ± 19 min<sup>19,20</sup>. Los anteriores valores permiten suponer una segura y adecuada predictibilidad en el tiempo de duración de este relajante en esta población en particular. Sin embargo, el número de estudios que comparan el perfil de comportamiento del cisatracurium con respecto a rocuronio, relajante de amplio uso en población geriátrica, es bastante escaso.

### ***OBJETIVOS:***

#### *General:*

- Comparar la variabilidad en el tiempo de acción clínicamente efectivo y la recuperación de la función neuromuscular luego de la administración de un bolo de 3 ED<sub>95</sub> de cisatracurio o 2 ED<sub>95</sub> de rocuronio en pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía. Nota: Las anteriores dosis fueron elegidas debido a que son las utilizadas rutinariamente en la práctica clínica y corresponden a las recomendadas por el laboratorio productor de la droga.

Específicos:

- Determinar si hay diferencias en la variabilidad en el tiempo de inicio de acción (depresión máxima de  $T_1$ ) entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en la variabilidad en el tiempo de duración clínicamente efectiva (recuperación del 25%  $T_1$ ) entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en la variabilidad en el tiempo de recuperación  $T_4/T_1 = 80\%$ , entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en la variabilidad tiempo de recuperación  $T_4/T_1 = 90\%$ , entre los grupos.
- Determinar si hay diferencias en el porcentaje de eventos adversos perioperatorios.
- Determinar el porcentaje de pacientes que requirieron medicamentos para revertir la relajación muscular.

***DISEÑO:***

Experimento clínico, cegado, controlado y aleatorizado en población de pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía con anestesia general cuya duración sea de al menos de 90 min.

## ***POBLACIÓN Y MUESTRA:***

### *Población Diana:*

Pacientes mayores de 65 años sometidos a cirugía que requiera relajación neuromuscular.

### *Población Accesible:*

Pacientes que ingresen a la Fundación Cardio Infantil sometidos a cirugía de forma electiva, y quienes requieran anestesia general con relajación neuromuscular para intubación orotraqueal y/o procedimiento quirúrgico.

### *Tamaño de muestra:*

#### Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 65 años de ambos sexos, programados para cirugía electiva que requieran anestesia general.
- Pacientes con riesgo anestésico ASA 1, 2 o 3.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento para participar en el estudio.

#### Criterios de Exclusión:

- Pacientes con antecedente de alteración en la función renal (valores de creatinina mayores de 1.8 mg/dl).
- Pacientes con antecedente clínico de disfunción hepática.

- Pacientes con enfermedad cardiovascular no compensada.
- Antecedente de enfermedades, neurológica o neuromuscular.
- Pacientes con alteraciones electrolíticas o del equilibrio ácido-básico
- Pacientes que reciban drogas que afecten la unión neuromuscular (aminoglucósidos, clindamicina, lincomicina o polimixinas).

El número de pacientes necesario para comparar el grupo de estudio y el grupo control en este experimento clínico se determinó teniendo en cuenta las siguientes premisas:

- a. La variabilidad en el tiempo de duración clínicamente efectivo de una dosis en bolo de relajante muscular es expresada como la varianza alrededor de la media (cuadrado de la desviación estándar). El tiempo de recuperación del 25% de  $T_1$  luego de la aplicación de 2  $ED_{95}$  de rocuronio es de 42.4 minutos con una desviación estándar de 14.5 minutos (5).
- b. Creemos que una variabilidad 50% menor a favor del Cisatracurium sería una diferencia clínicamente significativa.
- c. La probabilidad de error alfa (concluir falsamente que existen diferencias entre el grupo de estudio y el grupo control cuando en realidad no las hay) se estimó que fuera menor de 0,05.
- d. La probabilidad de error beta (concluir falsamente que no existen diferencias entre el grupo de estudio y control cuando en realidad si las hay), se estimó que fuera 0,20.
- e. Reemplazando estos valores en la fórmula de tamaño de muestra aceptada para comparar medias en experimentos clínicos tenemos:

$$n = \frac{S^2}{\hat{\sigma}^2} * f(\alpha \text{ y } \beta) \quad n = \frac{(14.5)^2}{(7.25)^2} * 7.85$$

n = 32 pacientes por grupo

#### Variables Independientes:

Cisatracurium: Droga administradas por jeringa en dosis de 3 ED<sub>95</sub> (0,15 mg/kg IV).

Rocuronio: Droga administrada por jeringa en dosis de 2ED<sub>95</sub> (0.6 mg/kg IV).

Nota: ED<sub>95</sub> se define como la dosis requerida para producir un 95% de depresión de respuesta de contracción del aductor del pulgar a la estimulación del nervio cubital).

#### Variables Dependientes Experimentales:

Tiempo de inicio (T<sub>0</sub>): Tiempo transcurrido desde el final de la administración del bolo hasta la máxima supresión del twitch; respuesta muscular ≥ 95% T<sub>1</sub>.

Duración clínicamente efectiva (T<sub>1</sub>25%): Definida como el tiempo en minutos transcurrido desde el final la aplicación del relajante neuromuscular hasta la recuperación del 25% de la altura de T<sub>1</sub>.

Índice de recuperación T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80%: Definido como el intervalo de tiempo transcurrido desde la aplicación del relajante muscular hasta la obtención de una relación T<sub>1</sub>:T<sub>4</sub> = 0.8

Índice de recuperación  $T_4/T_1=90\%$ : Definido como el intervalo de tiempo transcurrido desde la aplicación del relajante muscular hasta la obtención de una relación  $T_1:T_4 \geq 0.9$

Variables Independientes No Experimentales:

- Edad
- Uso de reversión de la relajación neuromuscular
- Eventos adversos ocurridos durante el periodo del estudio y hasta las 24 primeras horas post-operatorios.

***ALEATORIZACIÓN:***

La aleatorización de los pacientes se realizó con base en el número de tamaño de muestra, distribuyendo cada uno de los pacientes a uno de los dos medicamentos a comparar (grupo de cisatracurio, grupo de rocuronio). El plan de aleatorización se obtuvo al ingresar los datos a <http://www.randomization.com>, en donde cada uno de los sujetos es aleatorizado a uno de los tratamientos mediante el método de bloques permutados. Dicho procedimiento se realizó el día 5 de marzo de 2008 a las 12:49:17 p.m. y se puede reproducir con el código 17503. Metodo de bloques permutados.

***COMITÉ DE ÉTICA:***

El día 25 de febrero de 2008 posterior a la discusión del protocolo de investigación y del consentimiento informado, el presidente del Comité de Ética en Investigación Clínica de la fundación Cardio-Infantil Instituto de Cardiología Dr. J. Sinay Arévalo

Leal comunica la aprobación del protocolo propuesto y autoriza el inicio de recolección de pacientes para la investigación clínica. Dicho concepto fue consignado en el Acta No. 168 del 20 de febrero de 2008.

***PROCEDIMIENTO:***

*Preoperatorio:*

Todos los pacientes a participar en el estudio se identificarán en la consulta preanestésica, aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y no cumplan con los de exclusión se les dará amplia información acerca del estudio y se hará firmar el consentimiento de participación. Los pacientes serán divididos aleatoriamente, de acuerdo a una tabla generada por el plan de aleatorización descrito, en dos grupos así:

GRUPO 1: Relajación muscular con cisatracurio 0.15 mg/kg IV

GRUPO 2: Relajación Muscular con rocuronio 0.6 mg/kg IV

*Intraoperatorio:*

Los pacientes serán llevados a salas de cirugía donde se monitorizarán de manera convencional con presión arterial no invasiva, registro electrocardiográfico continuo, oximetría de pulso y temperatura nasal. A todos se les canalizará una vena periférica (No. 18) en miembro superior y recibirán goteo de mantenimiento con solución salina normal al 0.9%. Adicionalmente se le colocará el acelerómetro (TOF-Wath SX) en la mano contralateral para evaluar la respuesta del aductor del pulgar, previa colocación

del miembro superior derecho de forma perpendicular al cuerpo, y con el traductor de la aceleración en la parte volar de la falange distal del dedo pulgar, previniendo la restricción del movimiento por cualquier causa. Previo a la inducción anestésica los pacientes respirarán oxígeno al 100% por máscara facial por un periodo mínimo de 3 minutos.

La inducción anestésica se iniciará con remifentanil  $0.1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  por 60 segundos seguido por la administración de etomidato  $0,3 \text{ mg}/\text{kg}$ . Se continuará ventilación con máscara, usando cánula oro-faríngea de guedel a discreción del anesthesiólogo. Al determinarse pérdida de conciencia (no de respuesta a órdenes y ausencia de reflejo palpebral) se procederá a la calibración del acelerómetro seguido por estimulación de tren de cuatro -línea de base-. En este momento se procederá a la inyección en 5 segundos del relajante neuromuscular iniciándose al finalizar la misma el registro del tiempo. Se procederá seguidamente la administración de sevoflurano a una concentración inspirada de 2%. Los pacientes se intubarán cuando la altura  $T_1$  del TOF sea menor del 5% de la altura control.

El mantenimiento anestésico se realizará con sevoflurano (1 MAC de concentración espirada) e infusión de remifentanil iniciando a una rata de  $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  que podrá modificarse de acuerdo a la profundidad anestésica deseada. Líquidos endovenosos y drogas presoras (neosinefrina y/o efedrina) serán dados a necesidad con el fin de mantener la frecuencia cardiaca y la presión arterial media dentro del 25% de la línea de base. La ventilación será controlada con el fin de conservar la concentración espirada de  $\text{CO}_2$  en un rango de 25-30 mmHg. Para obviar cambios en la respuesta muscular la

temperatura central será mantenida por encima de 35 °C con la utilización de aire forzado y calentador de líquidos.

El registro de la función neuromuscular será monitorizado por la respuesta del aductor del pulgar a la estimulación supramáxima del tren de cuatro, el cual será medido cada 12 segundos y almacenado automáticamente en computador.

No se administrará, en lo posible, inyecciones adicionales del relajante neuromuscular. En caso de ser necesario esta se realizará luego de la obtención de T<sub>25</sub> el cual es el objetivo primario del estudio. Inyecciones de relajante previo a T<sub>25</sub> serán consideradas violación del protocolo y el paciente será excluido de la investigación. La reversión del relajante neuromuscular se realizará de acuerdo al criterio del anestesiólogo tratante, en caso de efectuarse se hará con atropina (1 mg IV) y neostigmina (2,5 mg IV) registrándose la razón de la misma y el nivel T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub> previo a la reversión.

***CEGAMIENTO:***

El operador quien hace la medición de los tiempos con el sistema TOF Watch SX, desconoce el grupo al cual el paciente es asignado, se le entrega una jeringa la cual esta marcada como relajante que siempre contiene un volumen de 10 cc y ya que los medicamentos su color es transparente, no poseen un olor característico ni se precipitan al contacto con soluciones cristaloides, no es posible diferenciar al momento de la inducción anestésica a que medicamento corresponde.

## ***PROCESAMIENTO Y ANALISIS***

Las variables de exposición que se tuvieron en cuenta en este estudio para evaluar la variabilidad en el tiempo de acción de relajación neuromuscular fueron la administración de cisatracurio o rocuronio, la edad y el género.

Se estableció si los grupos eran comparables o no, comparando la proporción de hombres y mujeres en cada tratamiento (prueba de  $\chi^2$ ) y a través de la comparación de medias de la edad por una prueba t de student si se asumía normal su distribución para cada uno de los grupos o por la prueba de Kruskal Wallis si se rechazaba la hipótesis nula de normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk.

Las variables respuesta medidas fueron:  $T_0$ ,  $T_{1/25\%}$ ,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_1/T_4=90\%$ , las cuales fueron medidas en minutos. Para cada uno de los grupos tratamiento se estableció las medidas de distribución y tendencia central de las variables respuesta comparando su variabilidad con el análisis de varianza de una vía – ANOVA si no se rechazaba la hipótesis nula de normalidad o comparando su variabilidad con la prueba de Kruskal-Wallis si se rechazaba la hipótesis nula de normalidad.

### ***CONTROL DE SESGOS:***

#### *Sesgo de información:*

A. *Observador:* se minimiza al realizar una fase de entrenamiento de los colaboradores los cuales generan preguntas y dudas sobre el proceso de recolección de los datos,

además se optimiza la parte operativa que implica la correcta instalación del dispositivo de medida (TOF watch), al igual que se observan los posibles inconvenientes y situaciones que pueden alterar la recolección de los datos durante su aplicación en los paciente que realmente van a ser incluidos en el estudio.

*B. Dispositivo:* se intenta minimizar teniendo en cuenta que el dispositivo a usar (TOF-watch) es nuevo, solo se ha usado en la realización de este estudio, posee un ítem de auto calibración (se puede encontrar en el manual del usuario del dispositivo-ver en los anexos) y se acopla a un software el cual ha sido instalado solo en un equipo (computador) que está destinado únicamente para la realización de este trabajo.

*C. Observado:* los datos recolectados no pueden ser obviados ni olvidados ya que se almacenan en una base sistemática suministrada por el mismo software (File Maker pro 9.0) con el cual funciona el dispositivo de medición, además de la cual se realiza de forma constante un “backup” con el objetivo de poseer una doble base de datos, que puedan ser comparadas para determinar si alguno de los datos no corresponde o no ha sido incluido.

El método se encuentra estandarizado, el equipo (bomba de infusión, computador, estimulador de nervio periférico-TOF watch) se encuentra siempre almacenado en el mismo lugar y en conjunto puesto y fijado a una mesa que esta destinada específicamente para este estudio y su vez en el mismo lugar se encuentra un manual que consta paso por paso del procedimiento, como usar el software y un manual de instrucciones del estimulador de nervio periférico. Además hay que recordar que se consta de una fase de entrenamiento de los colaboradores.

### Sesgo de selección:

Este tipo de sesgo se minimiza al seleccionar de forma aleatorizada cada individuo que va a ser incluido en el estudio, además que cada uno va a ser seleccionado de una misma población. A continuación se describe de forma textual el encabezado de la sección del procedimiento que habla de preoperatorio donde se describe la forma de repartición de los pacientes en el estudio:

“Todos los pacientes a participar en el estudio se identificarán en la consulta preanestésica, aquellos que cumplan con los criterios de inclusión y no cumplan con los de exclusión se les dará amplia información acerca del estudio y se hará firmar el consentimiento de participación. Los pacientes serán divididos aleatoriamente, de acuerdo a una tabla generada por computador, en dos grupos así:

GRUPO 1: Relajación muscular con cisatracurio 0.15 mg/kg IV

GRUPO 2: Relajación Muscular con rocuronio 0.6 mg/kg IV”

### Sesgo de confusión:

Se minimiza al ser un estudio cegado, controlado y aleatorizado, con criterios de inclusión y exclusión específicos y estrictos que hacen las dos poblaciones sean lo más parecido posible y evitando que pueda surgir una tercera asociación que pueda alterar la interpretación de los resultados. Por otro lado el análisis será multivariado, mediante múltiples métodos.

## ***RESULTADOS:***

Las variables respuesta medidas fueron:  $T_0$ ,  $T_1$ 25%,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_1/T_4=90\%$ , las cuales fueron medidas en minutos. Para cada uno de los grupos tratamiento se estableció las medidas de distribución y tendencia central de las variables respuesta comparando sus medias (prueba de T de Student) si no se rechazaba la hipótesis nula de normalidad o comparando su variabilidad (prueba de Kruskal-Wallis) si se rechazaba la hipótesis nula de normalidad.

### *Distribución demográfica:*

Se evaluaron un total de 38 mujeres y 29 hombres, el 65,6% de los pacientes que recibieron cisatracurio fueron mujeres y el 34,4% fueron hombres. Para el caso del grupo de rocuronio el 48.6% de los pacientes fueron mujeres y el 51.4% fueron hombres sin encontrarse una diferencia significativa entre las proporciones de ambos grupos ( $p=0.16$ ). El promedio de edad para el grupo de cisatracurio era 75.9 SD 6.8 años y para el grupo de rocuronio fue de 73.9 SD 12,7 años. Asumiendo una distribución normal para el grupo de cisatracurio  $p=0.36$  y no siendo normal para el grupo del rocuronio  $p<0.001$ . Al comparar la variabilidad de las edades entre ambos grupos mediante la prueba de Kruskal-Wallis se observó que no hay diferencia significativa entre las edades de los dos grupos  $p=0.75$ , por lo tanto se determina que los grupos son comparables para las variables respuesta medidas.

Los resultados estimados de las medidas de distribución y de tendencia central de las variables respuesta medidas se encuentran en la tabla 1.

Tabla 1. Medidas de distribución y tendencia central para T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>25%, T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub>=90%.

variable	obs		media		Sd		shapiro-wilk test (p>Z)	
	cisatracurio	rocuronio	cisatracurio	rocuronio	cisatracurio	rocuronio	cisatracurio	rocuronio
T <sub>1</sub> 25%	29	33	64.9	52.7	12.8	21.9	0.003	0.01
T <sub>0</sub>	31	33	2.74	2.2	1.11	1.21	<0.001	<0.001
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =80%	29	28	95.5	110.5	18.6	39.8	0.76	0.32
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =90%	25	27	102.1	121.4	22.3	41.9	0.9	0.55

Los resultados observados, mostraron una distribución normal para las medidas T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub>=90% y una distribución no normal para las medidas T<sub>0</sub> y T<sub>1</sub>25%. Al comparar la variabilidad en cada uno de los grupos, en las mediciones de las variables repuesta se encontraron diferencias altamente significativas en todas ellas como se describe en la tabla 2. Siendo para todos los casos menor la variabilidad para en grupo en que se utilizó cisatracurio.

Tabla 2. Comparación de variabilidad entre grupos para T<sub>0</sub>, T<sub>1</sub>25%, T<sub>4</sub>/T<sub>1</sub>=80% y T<sub>1</sub>/T<sub>4</sub>=90%.

variable	prueba estadística	valor p
T <sub>1</sub> 25%	Kruskall Wallis	0.012
T <sub>0</sub>	Kruskall Wallis	0.004
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =80%	anova de una via	<0.01
T <sub>4</sub> /T <sub>1</sub> =90%	anova de una via	0.003

El porcentaje de pacientes que requirió reversión neuromuscular corresponde a 21.9% en el grupo de cisatracurio y de 22.9% en el grupo de rocuronio. No se registraron eventos adversos durante el desarrollo del estudio.

## **DISCUSIÓN:**

De acuerdo con los datos ya expuestos los dos grupos son comparables, con una distribución por sexos y edad similar en cada uno de los grupos. Se obtuvieron medidas similares en relación a las medias de los tiempos de acción tanto para el cisatracurio como para el rocuronio en cada una de las variables respuesta cuando son utilizados en pacientes mayores de 65 años como ya lo habían descrito anteriormente Cope et al;2003, Matteo et al;1993 y Ornistein et al;1996.

Por otro lado se logro demostrar que la variabilidad del cisatracurio es menor al ser comparada con la variabilidad del rocuronio para las medidas de  $T_0$ ,  $T_{125\%}$ ,  $T_4/T_1=80\%$  y  $T_1/T_4=90\%$  encontrandose diferencias estadísticamente significativas al ser sometidas las diferentes mediciones a un análisis de variabilidad.

Finalmente si se expresa dicha variabilidad en términos del coeficiente de variabilidad podemos decir: para el  $T_{125\%}$  el rocuronio es 2.1 veces más variable que el cisatracurio; para el  $T_0$  el rocuronio es 1.4 veces más variable que el cisatracurio; para el  $T_4/T_1=80\%$  el rocuronio es 1.8 veces más variable que el cisatracurio y para el  $T_4/T_1=90\%$  el rocuronio es 1.6 veces más variable que el rocuronio. Ver tabla 3.

Tabla 3. Relación del coeficiente de variación obtenido para cada una de las variables respuesta según el grupo de tratamiento.

	Cisatracurio			Rocuronio			CVr/CVc
	MEDIA	DS	CVc	MEDIA	DS	CVR	
T125%	64,9	12,8	0,20	52,7	21,9	0,42	2,1
T0	2,74	1,1	0,40	2,2	1,21	0,55	1,4
T4/T1=80%	95,5	18,6	0,19	110,5	39,8	0,36	1,8
T4/T1=90%	102,1	22,3	0,22	121,4	41,9	0,35	1,6

### ***CONCLUSIÓN:***

El cisatracurio es menos variable que el rocuronio cuando se utiliza en pacientes ancianos sometidos a cirugía mayor de 90 minutos que requiera relajación neuromuscular, pudiendo ser el cisatracurio un medicamento mas predecible en su tiempo de acción, con lo cual la probabilidad de asociarse a efectos por relajación neuromuscular residual sea menor.

## **REFERENCIAS:**

- 
- <sup>1</sup> Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol* 2006; 72: 97-109
- <sup>2</sup> Cope TM, Hunter JM. Selecting Neuromuscular -Blocking drugs for elderly patients. *Drugs Aging* 2003; 20:125-140.
- <sup>3</sup> Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8
- <sup>4</sup> John AD, Sieber FE. Age associated issues: geriatrics. *Anesthesiology Clin N Am* 2004; 22: 45-80
- <sup>5</sup> Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE, Ostapkovich N, Stone G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly patients. *Anesth Analg* 1993; 77: 1193-7
- <sup>6</sup> Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T. Newer neuromuscular blocking agents: How do they compare with established agent?. *Drugs* 2001; 61: 919-942
- <sup>7</sup> Evers BM, Townsend Jr CM, Thompson JC. Organ physiology of aging. *Surg Clin North Am* 1994; 74: 23-39
- <sup>8</sup> Muravchick S. Anesthesia for the elderly. In Miller RM, editor. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. p. 2140-56
- <sup>9</sup> Kurz A, Plattner O, Sessler DI. The threshold for thermoregulatory vasoconstriction during anesthesia is lower in the elderly than in younger patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 465-69.
- <sup>10</sup> Veering VT, Buró AG, Souverijn JH. The effect of age on serum concentrations of albumin and alpha 1-acid glycoprotein . *Br J Clin Pharmacol* 1984; 27: 91-7
- <sup>11</sup> Cameron M, Donati F, Varin F. In Vitro plasma protein binding of neuromuscular blocking agents in diferent subpopulations of patients. *Anesth Analg* 1995; 81: 1019-25
- <sup>12</sup> Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ; Kitz RJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975; 45: 570-4
- <sup>13</sup> Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of the residual paralysis in awakew volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71

- 
- <sup>14</sup> Sundman E, UIT H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Ericsson LI. The incidents and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. Pharyngeal videography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 977-84
- <sup>15</sup> Pierda JM, Kleef UW, Lambalk LM. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 38: 430-5
- <sup>16</sup> Moore EW, Junter JM. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *Br J Anaesth.* 2001; 87:912-25.
- <sup>17</sup> Sorooshian SS, Stafford MA, Eastwood NB. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of cisatracurium in young and elderly adult patients. *Anesthesiology* 1996; 84: 1083-91
- <sup>18</sup> Ornstein E, Lien CA, Matteo RS. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in geriatric surgical patients. *Anesthesiology* 1996;84: 520-5.
- <sup>19</sup> Pühringer F.K., Heier T, Dodgson M, Erkola P, Goonetilleke P, Hofmockel R, Gaetke MR, Mortensen CR. Double-blind comparison of the variability in spontaneous recovery of cisatracurium- and vecuronium- induced neuromuscular block in adult and elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46; 364-371
- <sup>20</sup> Keles GT, Yentur A, Sakarya CM. Assessment of neuromuscular and haemodynamic effects of cisatracurium and vecuronium under sevoflurane-remifentanyl anaesthesia in elderly patients. *European Journal of Anaesthesiology* 2004; 21: 877-881.