

**EVALUACIÓN DEL ROCURONIO MEDIANTE
ACELEROMIOGRAFÍA EN PACIENTES CON SOBREPESO
U OBESIDAD**



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Acreditación institucional de alta calidad

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Bogotá D.C., Abril de 2013

**EVALUACIÓN DEL ROCURONIO MEDIANTE
ACELEROMIOGRAFÍA EN PACIENTES CON SOBREPESO U
OBESIDAD**

JULIANA INÉS ROJAS SIERRA

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Anestesiología y Reanimación

Asesor temático

Doctor Giovanni Rodríguez

Doctor Luis Saúl Camelo

Asesor metodológico

Doctora Mariana Villaveces

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Facultad de Medicina

Bogotá D.C., Abril de 2013

AUTORA

Juliana Inés Rojas Sierra

Médico Cirujano Universidad del Rosario

Estudiante de Especialización en Anestesiología y Reanimación

Email: julianairojas@gmail.com

INSTITUCIONES PARTICIPANTES:

Hospital Occidente de Kennedy

Colegio Mayor Nuestra Señora del Rosario

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los Investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del Mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

A Dios, mis padres y mi esposo, por ser apoyo en todo

Sentido para alcanzar esta meta.

Agradezco a mis docentes: Luis Saúl Camelo y Giovanni Rodríguez no solamente por la asesoría prestada para la realización de este trabajo sino además por la Orientación y guía durante estos tres años.

Tabla de contenido

1. Introducción.....	14
2. Planteamiento del problema y pregunta de investigación.....	16
3. Justificación.....	18
4. Marco Teórico.....	19
4.1. Relajantes neuromusculares. Clasificación y farmacocinética.....	19
4.2 Consideraciones para la dosificación en el paciente obeso.....	23
4.3 Monitoría de la relajación neuromuscular.....	25
4.4 Guías para la adecuada monitoria de la función neuromuscular durante el uso de relajantes neuromusculares.....	31
5. Objetivos	34
5.1. General	34
5.2. Específicos.....	34
6. Metodología	35
6.1 Tipo y diseño de estudio	35
6.2 Hipótesis.....	36
6.3 Población	36
6.4 Cálculo de la muestra	37
6.5 Criterios de elegibilidad	37
6.6 Fuentes de recolección de información.....	38
6.7 Variables	38
6.8 Control de errores y sesgos.....	40
6.9 Plan de análisis	41
7. Consideraciones éticas	42
8. Aspectos administrativos.....	43
8.1 Cronograma.....	43
8.2 Presupuesto.....	44

8.3 Organigrama	45
9. Resultados	46
10. Discusión.....	50
11. Conclusiones y recomendaciones.....	55
12. Bibliografía.....	56
13. Anexos.....	58
13.2 Carta de aprobación del comité de ética.....	58

Lista de tablas

Tabla 1. <i>Farmacocinética del rocuronio I. Potencia, latencia y características de la recuperación</i>	20
Tabla 2. <i>Farmacocinética del rocuronio II. Características de la Distribución y de la eliminación</i>	21
Tabla 3. <i>Matriz de variables</i>	39
Tabla 4. <i>Cronograma</i>	43
Tabla 5. <i>Presupuesto</i>	44
Tabla 6. <i>Comparación de grupos de población</i>	47
Tabla 7. <i>Comparación de las características durante la cirugía</i>	48
Tabla 8. <i>Comparación de tiempos de latencia y tiempos de recuperación de la Función muscular</i>	49

Lista de figuras

Figura 1. <i>Colocación del monitor de relajación neuromuscular</i>	27
Figura 2. <i>Grado de bloqueo neuromuscular.</i>	32
Figura 3. <i>Organigrama</i>	45

Lista de siglas

ASA	American Society of Anesthesiologist
ED ₉₅	Dosis efectiva 95 (de sus siglas en inglés effective dose)
IMC	Índice de masa corporal
TOF	Tren de cuatro (de sus siglas en inglés Train of Four)
PTC	Conteo postetánico (de sus siglas en inglés PostetanicCount)
DBS	Estimulación de doble ráfaga (de sus siglas en inglés DoubleBurstStimulation)
HTA	Hipertensión arterial
DM	Diabetes mellitus
ORL	Otorrinolaringología
mL	Mililitros
L	Litros
Vol%	Volúmenes por ciento
Min	Minutos
Mcg	Microgramos
Mg	Miligramos
M ²	Metros cuadrados
Kg	Kilogramos
Hz	Hercios
Cm	Centímetros
Mm	Milímetros
Mseg	Milisegundos
KΩ	Kilo Ohmios
mA	Miliamperios

Introducción El rocuronio es un relajante muscular ampliamente utilizado en la práctica anestésica diaria en la que su dosis depende del peso corporal, y se ha demostrado que en el paciente obeso se debe calcular con base en el peso ideal y no en el peso real del paciente; sin embargo, no hay claridad de como esto modifica el tiempo de latencia y recuperación del medicamento en esta población.

Metodología Se realizó un estudio observacional prospectivo para evaluar los resultados de la aceleromiografía en pacientes con sobrepeso u obesidad comparados con pacientes con IMC normal. Los principales desenlaces fueron tiempo de latencia, tiempo duración 25 y tiempo de recuperación de la función neuromuscular.

Resultados Se incluyeron un total de 40 pacientes por medio de muestreo por conveniencia con una relación de 1:1 según peso corporal. No hubo diferencias significativas en las condiciones de la población a diferencia de la clasificación de ASA y el IMC ($p=0,03$). En cuanto al tiempo de latencia no hubo diferencias significativas ($p=0,31$) ni en tiempo duración 25, y al evaluar los tiempos de recuperación del bloqueo neuromuscular se encontró una diferencia significativa en el tiempo de recuperación en los pacientes con sobrepeso ($p=0,01$). Ningún paciente requirió reversión farmacológica del rocuronio.

Discusión Se puede afirmar que existe una disminución en la duración de acción del rocuronio en pacientes con IMC elevado, significativamente menor a la descrita en la literatura para las dosis aplicadas. La dosificación basada en peso ideal puede realmente ser insuficiente en el paciente con sobrepeso u obesidad para alcanzar la duración clínica de este medicamento.

Palabras clave: Rocuronio, aceleromiografía, sobrepeso, obesidad

Introduction. Rocuronium is a widely known muscle relaxant used in daily anesthetic practice. Its dose depends on corporal weight and the literature recommends to be administered based on ideal body weight in patients with overweight or obesity. There is no accurate evidence about how this modification on dose changes the latency and recuperation time of the rocuronium in these patients.

Methods. We conducted a prospective observational study to evaluate the results of acceleromyography in overweight or obese patients compared with normal BMI patients. The main outcomes were onset of action, duration²⁵ and duration of clinical action defined as neuromuscular function recovery.

Results. A total of 40 patients in a 1:1 ratio by weight were introduced in the study through convenience sample. There was no significant differences in demographic features unlike ASA classification and their BMI ($p = 0.03$). The onset of action showed no significant differences ($p = 0.31$) neither duration²⁵ values, and we found a significant difference in the recovery time of neuromuscular function in overweight patients ($p = 0.01$). No patient required pharmacologic reversal of the drug.

Discussion. There is a shorter duration of clinical action of rocuronium in patients with abnormal BMI, significantly lower than the ones reported in the literature for the applied doses. The ideal weight based dosing may actually be insufficient in the overweight or obese patient to achieve normal clinical duration of this drug.

Keywords: *Rocuronium, acceleromyography, overweight, obesity*

1. Introducción

El rocuronio es un relajante muscular ampliamente utilizado en la práctica anestésica diaria ya que facilita no solamente las condiciones de intubación orotraqueal sino la inmovilidad durante el acto quirúrgico y la realización del procedimiento. Como todo medicamento utilizado en anestesiología puede generar complicaciones, la mayoría de ellas prevenibles siempre y cuando se cumplan dos condiciones fundamentales: adecuada dosificación y adecuada monitoria de la relajación.^{1,2}

La adecuada dosificación se logra mediante la administración de la dosis exacta por kilogramo de peso del paciente y la monitoria se logra mediante una técnica ampliamente utilizada conocida como aceleromiografía (*TOF Watch*). El gran problema con la dosificación del medicamento es que debe administrarse en base al peso corporal del paciente. Los estudios farmacocinéticos que llevaron a determinar la dosis y las características farmacológicas del medicamento fueron realizados en pacientes con índice de masa corporal normal y no en pacientes obesos. En el paciente con sobrepeso y obesidad la proporción de la masa grasa y magra son diferentes, y considerando que el rocuronio es una molécula principalmente hidrofílica, se ha considerado en general que en este tipo de población se debe dosificar en base al peso ideal y no al peso real como en el resto de pacientes. Sin embargo, a pesar de que esto es la práctica estandarizada, los estudios utilizando esta metodología no son concluyentes en si existen cambios o no en la farmacocinética del medicamento en cuanto a latencia y recuperación de la función neuromuscular.^{3,4,5,6}

La inadecuada dosificación del medicamento en cualquier tipo de población puede desencadenar eventos adversos secundarios, algo que comúnmente se conoce como relajación residual o bloqueo neuromuscular posoperatorio, cuya incidencia en la literatura llega a ser tan alta como del 40% (broncoaspiración, dificultad respiratoria, falla ventilatoria, hipoxemia y debilidad muscular en el postoperatorio); constituyendo incluso

uno de los factores de riesgo implicados en la morbilidad y mortalidad relacionadas con la anestesia.^{7,8,9}

El propósito de este estudio, es determinar si existe alguna diferencia en el tiempo de latencia y recuperación del rocuronio evaluado de manera indirecta mediante aceleromiografía en pacientes obesos o con sobrepeso y pacientes con índice de masa corporal normal. Considerando que la incidencia de efectos adversos asociados al uso inadecuado de relajantes neuromusculares depende en gran medida de la dosis adecuada, la inadecuada dosificación de este tipo de medicamentos en los pacientes con sobrepeso u obesidad en particular, puede hacer que el riesgo de este grupo poblacional para presentar eventos como relajación residual con las consecuencias que complican la recuperación anestésica sea mayor aumentando la morbilidad y mortalidad relacionada con la anestesia. La identificación de diferencias en el inicio de acción o en la recuperación podría sugerir que la práctica actual de dosificación de relajantes en esta población no es adecuada y se requerirán cambios en las mismas, disminuyendo posiblemente los eventos adversos e incidentes asociados al uso de este tipo de medicamentos.

2. Planteamiento del problema

Los datos en la literatura médica sobre la farmacodinamia del rocuronio en pacientes obesos son contradictorios. Algunos estudios indican menores tiempos de latencia, con cambios leves en los tiempos de recuperación y otros no demuestran alteraciones en los tiempos de bloqueo ni de reaparición de la función neuromuscular; y ninguno de ellos recomienda claramente si se debe o no modificar la dosis del relajante en este tipo de pacientes.^{3,4,5,6}

Los cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de los relajantes musculares y la recuperación parcial de la función neuromuscular secundario a la eliminación incompleta pueden generar eventos adversos durante la recuperación postanestésica como lo son: cambios en el patrón ventilatorio, alteración de la coordinación de músculos faríngeos, pérdida de los reflejos protectores de la vía aérea y aumento en el riesgo de broncoaspiración por recurarización residual.^{2,7,8,9} El paciente obeso requiere modificaciones de la dosis de la mayoría de los medicamentos por cambios en los volúmenes de distribución¹⁰; por lo tanto, estimar cambios en el comportamiento del medicamento secundario a la obesidad del paciente puede favorecer la adecuada administración del mismo y disminuir los eventos adversos asociados a relajantes facilitando su vigilancia. Teniendo en cuenta la elevada prevalencia de obesidad y sobrepeso en la población colombiana (sobrepeso: 61.1-62.6% y obesidad: 19.6-26.1%)¹¹, la monitoria objetiva de la relajación neuromuscular permite lograr la adecuada administración de este medicamento y disminuir los eventos adversos asociados a su uso en esta población específicamente.^{2,12}

Asociado a esto, se conoce ampliamente que el inadecuado uso de los relajantes neuromusculares (dosificación incorrecta e inadecuada monitoria) desencadena eventos adversos conocidos grupalmente como bloqueo neuromuscular posoperatorio o relajación residual. Todos los eventos fisiológicos implicados en estos eventos generan complicaciones en el área de recuperación. Simultáneamente, la relajación residual se ha descrito como un factor de riesgo para morbilidad y mortalidad relacionadas con la anestesia.^{7,8,9}

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias en el tiempo de latencia y recuperación del rocuronio según la aceleromiografía en pacientes con sobrepeso u obesidad comparado con pacientes con índice de masa corporal normal?

3. Justificación

Los estudios iniciales que determinaron la farmacocinética del rocuronio fueron realizados en población con índice de masa corporal normal y no en poblaciones que incluyeran pacientes obesos. La determinación de la ED₉₅ adecuada para lograr condiciones de intubación óptimas se estableció según el peso ideal, en pacientes con proporción normal de masa magra y grasa y no en pacientes con sobrepeso ni obesidad. Los reportes acerca de si la dosis del rocuronio debe no o modificarse acorde al peso ideal o real del paciente obeso no son concluyentes^{2,3,4,5,6}

El poder establecer si existe o no alguna diferencia en el uso de rocuronio en pacientes con IMC normal comparado con pacientes con sobrepeso u obesidad permite garantizar un adecuado uso de esta molécula. La dosificación en pacientes con IMC normal se realiza en base al peso real, y la dosificación en pacientes con IMC anormal se realiza en base al peso ideal como lo recomienda la literatura. Este estudio constituye un paso inicial para determinar si esta dosificación genera diferencias en los perfiles de latencia y recuperación de la función neuromuscular (farmacocinética del medicamento). En caso de definir alguna diferencia se pueden generar estudios posteriores que permitan establecer de una manera más segura la dosificación de este tipo de medicamentos en esta población particular de riesgo, y determinar si existen mayores eventos adversos asociados a su uso. A largo plazo esto permitirá mejorar el uso de la relajación neuromuscular en el paciente obeso, disminuir las complicaciones anestésicas asociadas a la misma y realizar una práctica anestésica más segura.

4. Marco teórico

4.1 Relajantes neuromusculares. Clasificación y farmacocinética

El rocuronio es un relajante neuromuscular no despolarizante. Pertenece al grupo de agentes de duración de acción intermedia junto con el vecuronio y el cisatracurio y su estructura química corresponde a una molécula aminoesteroidea¹

Cada relajante neuromuscular tiene unas características farmacológicas particulares: inicio de acción o latencia, duración de acción y potencia. Estos conceptos deben conocerse para asegurar el entendimiento y uso adecuado de cada medicamento₁ (tabla 1):

- Dosis efectiva 95 (ED₉₅): es la dosis de relajante que suprime la respuesta basal en 95% en el 50% de los pacientes a los cuales se les aplica el medicamento. Este parámetro permite establecer las curvas dosis respuesta y la potencia de cada fármaco en particular. Así, un medicamento como el vecuronio tiene una ED₉₅ de 0.05 mg/Kg y el rocuronio de 0.3 mg/Kg. Esto quiere decir, que se requiere seis veces más rocuronio que vecuronio para alcanzar el mismo efecto clínico (menor potencia).
- Duración de acción: es el tiempo que transcurre entre la inyección del relajante hasta que se recupera el 25% de la respuesta basal del paciente en un estímulo único. Su duración es proporcional a la dosis administrada.
- Índice de recuperación 25/75%: es el tiempo que toma pasar del 25% de respuesta al 75% de respuesta basal del paciente en un estímulo único. Se prefiere sobre la duración de acción, ya que este índice de recuperación no depende significativamente de la dosis administrada.

Tabla 1. *Farmacocinética del rocuronio I. Potencia, latencia y características de la recuperación.*¹

	DE ₉₅ (mg/Kg)	Inicio de acción (min)	Duración 25% de recuperación (min)	Índice de recuperación 25/75% (min)
Rocuronio	0.3	1.5-3	30-40	8-12

Tomado de: Barash P, Cullen B, Stoelting R. *Clinical Anesthesia*. 5ª Edición. 2006. Lippincott Williams & Wilkins

Al igual que muchos medicamentos en anestesia, la vida media de eliminación (vida $\frac{1}{2}$ β) de los relajantes neuromusculares no se correlaciona con la duración del efecto clínico ya que la duración de la acción depende muchas veces de la redistribución más que de la eliminación. Estas características farmacocinéticas son las que permiten hacer una división (algo arbitraria) de la duración clínica de los relajantes en agentes de acción ultracorta, corta, intermedia y larga:

- Acción ultracorta (6-8 minutos): succinilcolina (único agente despolarizante utilizado en la actualidad)
- Acción corta (15-25 minutos): mivacurio y rapacuronio
- Acción intermedia (30-45 minutos): atracurio, cisatracurio, rocuronio y vecuronio
- Acción larga (40-120 minutos): pipecuronio, pancuronio, doxacurio, d-tubocurarina

Todos los agentes de acción larga tienen vida media de eliminación larga (1-2 horas) y dependen de la función hepática y/o renal para finalizar su acción. Los relajantes de acción intermedia tienen vida media de eliminación o larga o intermedia (< 1 horas) pero la duración de acción depende de la redistribución más que de la eliminación hepática o renal. Los agentes de acción corta tienen vida media beta corta o larga pero con redistribución significativa y los agentes de acción ultracorta tienen a su vez vida media de eliminación rápida.¹

Posterior a su administración las concentraciones plasmáticas de rocuronio descienden rápidamente por aclaramiento hepático y la duración de su acción está determinada principalmente por redistribución más que por la vida media de eliminación: 60 a 120

minutos (tabla 2). El volumen de distribución puede variar de 0.18 a 0.23 L/Kg y la unión a proteínas reportada es de un 25%.¹³ La ED₉₅ (dosis efectiva 95: dosis para lograr el 95% de bloqueo en la mitad de los pacientes) es de 0.3 mg/Kg de peso; cuando se aplican dosis clínicamente efectivas (2 x DE₉₅: 0,6 mg/Kg de peso) se alcanzan condiciones favorables de intubación en 90 a 120 segundos y a esta dosis la duración de la acción es en promedio de 30 a 40 minutos, razón por la cual se denomina agente de acción intermedia.¹ Dosis subsiguientes de 0.1-0.2 mg/Kg generan relajación por 10 a 20 minutos. El aclaramiento de esta molécula en sujetos sanos es de 0,17 a 0,31 L/Kg/hora y diferentes estudios han demostrado que es estable bajo diferentes esquemas anestésicos (halotano, isoflurano, opioides).¹³ El único metabolito detectado en plasma es el 17-desacetilrocuronio en concentraciones mínimas (112-178 mcg/L) y no existen datos que indiquen que prolongue la duración del bloqueo neuromuscular.^{2, 13}. Su eliminación es principalmente hepática con una pequeña fracción (10%) eliminada por la orina.²

Tabla 2. *Farmacocinética del rocuronio II. Características de la distribución y de la eliminación.*¹

	Volumen de Distribución (L/Kg)	Aclaramiento (mL/Kg/min)	Vida Media de Eliminación o β (min)
Rocuronio	0.3	3	90

Tomado de: Barash P, Cullen B, Stoelting R. *Clinical Anesthesia*. 5ª Edición. 2006. Lippincott Williams & Wilkins

Dentro de sus características farmacológicas no se encuentran efectos cardiovasculares adversos relevantes y algunas series reportan reacciones anafilácticas con incidencias variables que podrían ser sobrestimadas por falta de uniformidad en los criterios diagnósticos.¹ El rocuronio en particular, al igual que vecuronio y pancuronio, no generan liberación significativa de histamina.²

La utilidad clínica del rocuronio ha sido demostrada en diferentes contextos y se utiliza ampliamente en situaciones de intubación rápida en las cuales hay contraindicación para el uso de succinilcolina.¹

Dentro de las interacciones farmacológicas relevantes de los relajantes neuromusculares se ha descrito un efecto aditivo o sinérgico con otros relajantes no despolarizantes, con anestésicos inhalados (principalmente desflurane y sevoflurane), antibióticos (aminoglucósidos, polimixinas, lincomicinas y tetraciclinas), sulfato de magnesio, carbonato de litio, anestésicos locales, anticonvulsivantes (fenitoína y carbamazepina) y diuréticos como furosemida. Dentro de los que antagonizan los efectos de relajación neuromuscular se encuentran el calcio y los corticoesteroides.² A continuación se describirán brevemente las interacciones más relevantes:

- Anestésicos inhalados: los agentes inhalados generan bloqueo neuromuscular en una manera dosis dependiente. Un factor importante en generar esta inhibición es el tiempo necesario para que se equilibren las concentraciones del agente entre el plasma y el músculo. Para los halogenados antiguos como halotano, enflurano e isoflurano este equilibrio puede tomar hasta 2 horas, entonces su efecto en potenciar el bloqueo neuromuscular puede no ser aparente. Para los halogenados más recientes como el sevoflurane y desflurane, el equilibrio se alcanza rápidamente y la potenciación del efecto de los relajantes neuromusculares puede ser evidente en los primeros 30 minutos de exposición. El mecanismo mediante el cual los halogenados realizan esta interacción no está dilucidado del todo, pero estudios experimentales sugieren que existe una inhibición de las corrientes en los canales nicotínicos en la placa neuromuscular.¹
- Anestésicos locales: existe evidencia que los anestésicos locales pueden inhibir por si mismos la transmisión en la placa neuromuscular y a su vez potenciar los efectos de relajantes neuromusculares despolarizantes y nodespolarizantes. Sin embargo, esta inhibición se ha demostrado in vitro, a concentraciones altas que rara vez se logran en la práctica clínica.¹
- Antibióticos: los aminoglucósidos deprimen la función neuromuscular y potencian el efecto de los relajantes neuromusculares. Las lincosaminas tiene además del efecto postsináptico acción presináptica. Las penicilinas, cefalosporinas, macrólidos y tetraciclinas no afectan la función de la placa a concentraciones usadas en la clínica normalmente.¹

- Anticonvulsivantes: se ha demostrado bloqueo a nivel de la placa neuromuscular y resistencia a la acción de los agentes no despolarizantes como fenitoína y carbamazepina.¹
- Sulfato de magnesio: el magnesio, a la dosis usada normalmente para manejo anti arrítmico y de preeclampsia genera una potenciación profunda de los efectos de bloqueadores musculares tanto despolarizantes como no despolarizantes.¹

Existen diferentes factores como la edad, enfermedad renal o hepática, estados nutricionales entre otros que afectan y modifican la cinética de los medicamentos.^{13,14} Los pacientes ancianos cursan con cambios fisiológicos característicos del envejecimiento que prolongan el bloqueo neuromuscular (disminución de volumen de distribución, disminución de flujo sanguíneo hepático y renal), igualmente la enfermedad renal crónica y la enfermedad hepática pueden prolongar la duración del bloqueo. Pacientes que han sufrido quemaduras o han estado en periodos de postración o inmovilidad prolongados sufren una expresión de receptores inmaduros tanto en la placa neuromuscular como en otras zonas de la membrana muscular, haciéndolos especialmente resistentes al uso de relajantes no despolarizantes.²

4.2 Consideraciones para la dosificación en el paciente obeso

Los pacientes obesos cursan con mayor peso, contenido graso y una disminución en la proporción de masa muscular y agua corporal comparando con sujetos no obesos de la misma edad, talla y sexo. Estos cambios en la composición tisular afectan el perfil farmacocinético de muchos medicamentos como los volúmenes de distribución y eliminación por cambios en la función hepática, gasto cardíaco y unión a proteínas.^{3,10,15}

Los efectos de la obesidad en la unión a proteínas de muchos fármacos no están dilucidados completamente. Se ha reportado que el aumento en las concentraciones séricas de triglicéridos, colesterol y lipoproteínas puede interferir con la unión a proteínas de algunos fármacos y aumentar su concentración libre en plasma.¹⁰ Por otra parte, considerando que la obesidad es un estado proinflamatorio, el aumento en los reactantes de fase aguda como la glicoproteína- α 1ácida implicados en la unión a fármacos, hace que las concentraciones libres de los mismos disminuyan.¹⁰

En cuanto a la función hepática, se sabe que los pacientes obesos sufren una degeneración grasa del hígado (esteatosis hepática) que tarde o temprano degenerará en fibrosis del parénquima haciendo que a largo plazo la eliminación hepática de muchos medicamentos disminuya. El aclaramiento renal puede aumentarse en función al aumento de peso y flujo sanguíneo renales y la tasa de filtración glomerular. Se ha demostrado que la depuración de creatinina de estos pacientes esta aumentada y en pacientes con función renal alterada, la medida estimada de filtración glomerular en base a la creatinina sérica es inexacta por el aumento en la masa grasa comparado con la masa muscular.¹⁰

La farmacocinética de moléculas con baja o moderada afinidad por tejidos grasos; como el vecuronio y el rocuronio, es predecible en la mayoría de los casos, debido a que su distribución es principalmente en tejidos no grasos. Acorde con estos datos, se ha sugerido que la dosificación de estos medicamentos debe hacerse en base al peso ideal más que con base en el peso real.^{2,3,4}

Existen escasos reportes sobre cambios en la farmacocinética de relajantes neuromusculares como el rocuronio en población obesa, con resultados contradictorios.² En un estudio publicado por Puhlinger (1999) se administró rocuronio en base al peso real en mujeres obesas y no obesas para cirugía ginecológica. El análisis se realizó mediante monitoria de concentraciones plasmáticas y no hubo diferencia entre las dos poblaciones en cuanto a vida media alfa o beta ni volúmenes de distribución. Se demostró igualmente que la latencia era menor en pacientes obesos aunque sin alcanzar significancia estadística y que la duración de la acción fue similar en ambos grupos.⁶

Hallazgos publicados por Leykin y colaboradores (2004) evidencian el doble de duración en el tiempo de acción del relajante cuando este se administra en base al peso real comparándolo cuando se administra basado en el peso ideal en pacientes obesos.³ Un estudio similar publicado por Meyhoff y colaboradores (2009) evidencia la misma conclusión y resalta la importancia de administrar el relajante en base al peso ideal sobretodo en pacientes con obesidad mórbida o altos IMC.⁴ La única conclusión clara acerca de la administración del rocuronio en pacientes con sobrepeso u obesidad es que debe hacerse en base al peso ideal del paciente; sin embargo, como se menciona

anteriormente, no hay datos convincentes acerca de si su comportamiento se modifica en esta población o no.

4.3 Monitoria de la relajación neuromuscular

La relajación neuromuscular durante anestesia facilita la intubación orotraqueal y la realización del procedimiento quirúrgico. Así mismo, para poder realizar la extubación de la tráquea es necesaria la recuperación completa de la función neuromuscular para asegurar que el paciente tenga una función respiratoria normal y recupere completamente los reflejos protectores de la vía aérea, evitando así los eventos adversos asociados a este tipo de agentes en la unidad de recuperación. Teniendo en cuenta que el bloqueo neuromuscular ocurre en un rango muy estrecho de ocupación de receptores nicotínicos y que hay una gran variabilidad interindividual que genera diferente duración clínica de estos medicamentos, es necesario hacer una vigilancia objetiva del inicio de acción y de la recuperación de los mismos. Para vigilar la función neuromuscular se realiza una estimulación eléctrica supra máxima (20-25% mayor que un estímulo máximo)₂ sobre un nervio y se utiliza la contracción del músculo inervado como estimador de la fuerza de contracción muscular y por ende del grado de bloqueo. Así el grado de bloqueo es proporcional a la cantidad de fibras musculares bloqueadas por el relajante y por ende a menor fuerza de contracción mayor profundidad o grado de bloqueo.₂

Cuando se aplica un estímulo eléctrico a un nervio, la manera más fácil de evaluar la respuesta es observar o sentir la fuerza de contracción; sin embargo, este método es poco exacto para determinar el grado de bloqueo o la presencia de relajación residual. Por esta razón, actualmente se utilizan transductores de fuerza para realizar una cuantificación de la contracción muscular, una evaluación más objetiva de la misma y por ende estimar de manera precisa la presencia de bloqueo residual.₂

Existen diferentes maneras de registrar la respuesta evocada por la corriente eléctrica: mecanomiografía, electromiografía, fonomiografía y aceleromiografía. Esta última es la más usada y con mayor aplicación en la práctica clínica por lo que se describirá en más detalle.₂

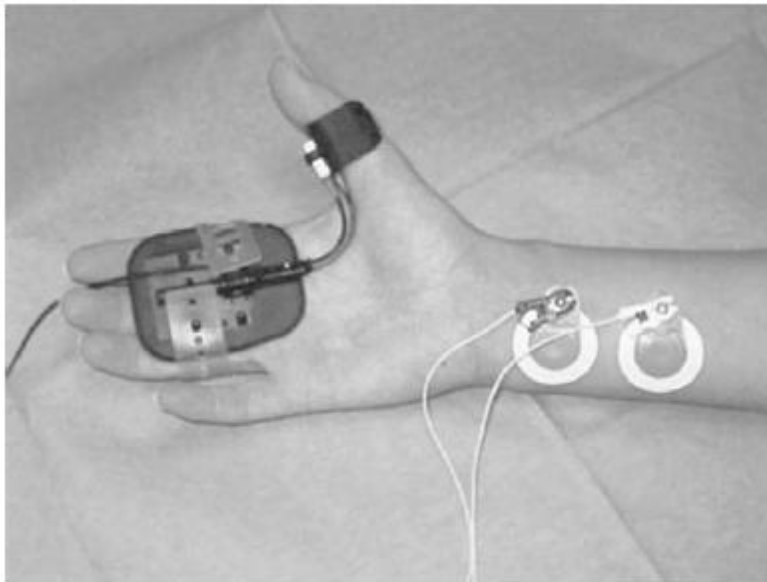
La aceleromiografía es una técnica de estimulación basada en la segunda ley de Newton: fuerza es igual a la masa por la aceleración. La masa es constante y si se conoce la aceleración es posible determinar la fuerza de contracción (grado de bloqueo neuromuscular). Se utiliza una pieza de cerámica con electrodos en ambos bordes. La exposición de la pieza a una fuerza de contracción genera un voltaje que es proporcional a la aceleración con la que se mueve la pieza. Esta señal se traslada a una pantalla en términos numéricos que permiten evaluar el grado de bloqueo. En la actualidad existe al menos un monitor para aceleromiografía, el TOF Watch® (Organon).²

La respuesta a la estimulación eléctrica del nervio depende de 3 factores:^{1,2}

- La corriente aplicada: la mayoría de estimuladores entregan una corriente entre 10 y 60 mA (de forma estándar se utiliza 50 mA). La cantidad de corriente entregada puede variar o ser menor a la establecida si se presentan cambios en la impedancia de la piel. Esta puede elevarse en casos de desecación del gel de los electrodos de estimulación, frialdad de la piel, sudoración entre otros. (Idealmente la impedancia no debe ser mayor a los 5 K Ω).
- La duración de la corriente: esta debe ser lo suficientemente larga para generar la despolarización de todos los axones del nervio pero no tan larga como para sobrepasar el periodo refractario del mismo. Idealmente debe ser entre 200 y 300 mseg de tal manera que no sea capaz de estimular el músculo estriado sino solamente la fibra nerviosa
- Electrodo de monitoria: los electrodos son la interface que permiten la conducción del estímulo eléctrico hasta el nervio. Están hechos con un material de alta conductancia como el cloruro de plata y de superficie pequeña (7 a 11 mm) para maximizar la transmisión de la corriente. Cuando no es posible obtener estímulos supra máximos con electrodos de superficie se pueden colocar electrodos de aguja. A continuación se describirá como colocar los electrodos para la estimulación del nervio cubital para evaluar la contracción del aductor del primer dedo de la mano (*adductor pollicis*). Para la estimulación de este nervio los electrodos deben colocarse en el lado volar del carpo. El electrodo distal debe colocarse 1 cm proximal al punto donde se cruzan el pliegue de flexión del carpo

yel lado radial del tendón del *flexor carpis ulnaris*. El electrodo proximal debe colocarse idealmente en el trayecto del nervio a una distancia de 3 a 6 cm del centro del electrodo proximal. La polaridad de los electrodos no tiene tanta importancia cuando los electrodos están cercanos en el lado volar de la muñeca; sin embargo, la colocación del electrodo negativo en la posición distal genera la mayor respuesta muscular posible.

Figura 1. Colocación del monitor de relajación neuromuscular.



Tomado de: Miller's Anesthesia. 7ª Edición. 2010. Churchill Livingstone Elsevier.²

Como se mencionó anteriormente, existen diferentes sitios de estimulación y se debe tener en cuenta que cada grupo muscular tiene una sensibilidad diferente a los agentes neuromusculares; razón por la cual los resultados en un músculo en particular no pueden extrapolarse a todos los grupos musculares. El diafragma es el músculo más resistente tanto al bloqueo despolarizante como no despolarizante; requiriendo en general 1.5 a 2 veces más relajante que el *adductor pollicis* para tener el mismo grado de bloqueo. Igualmente, tiene la capacidad de recuperarse con mayor facilidad y mayor rapidez del bloqueo que lo que lo hacen los músculos periféricos.²

La monitoria del bloqueo neuromuscular consiste en determinar el grado de bloqueo alcanzado (intenso, profundo, moderado o de recuperación) con una dosis de relajante. Para

poder establecer este grado deben conocerse antes las diferentes modalidades de estimulación que se usan en la práctica:

- Estímulo único (single twitch): consiste en la aplicación de una corriente para generar un estímulo supra máximo de 1 Hz (cada segundo) o de 0.1 Hz (cada 10 segundos).² La amplitud de la respuesta se compara con una respuesta basal del paciente obtenida antes de la aplicación del relajante neuromuscular. Es útil para la construcción de curvas dosis/respuesta y para evaluar la latencia o inicio de acción del relajante.¹
- Estimulación tetánica: consiste en una estimulación eléctrica rápida de 50 o 100 Hz durante 5 segundos. Durante la transmisión neuromuscular normal y los bloqueos despolarizantes puros la respuesta o contracción muscular es sostenida; por el contrario, en casos de bloqueo no despolarizante o bloqueo de fase II posterior a la inyección de succinilcolina la respuesta disminuye progresivamente, dando lugar al fenómeno conocido como desvanecimiento. Existe otro fenómeno descrito como facilitación posttetánica el cual consiste en que posterior a un estímulo tetánico (primeros 60 a 120 segundos) la respuesta posterior aumenta por la movilización sostenida de acetilcolina unos segundos después de retirar el estímulo, por lo tanto realizar estímulos únicos en los dos primeros minutos después de una corriente tetánica hará suponer falsamente un menor grado de bloqueo neuromuscular.¹ Ambos fenómenos son considerados eventos presinápticos. La sensibilidad del estímulo tetánico para detectar relajación residual es mayor que la del estímulo único (se presenta desvanecimiento incluso cuando el estímulo único es normal); sin embargo, por ser un estímulo tan doloroso, la utilidad en la clínica es poca a menos que se utilice en el contexto de un conteo posttetánico el cual se describirá a continuación.^{1,2}
- Conteo posttetánico (PTC): durante el bloqueo neuromuscular profundo no hay respuesta al estímulo único o tetánico ni al tren de cuatro, por lo tanto, estos tipos de estímulos no permiten estimar el grado de bloqueo. Sin embargo, basándose en el principio de facilitación posttetánica, existe la posibilidad de cuantificar la intensidad del bloqueo neuromuscular aplicando un estímulo tetánico (50 Hz por 5

segundos) y observando la respuesta postetánica a una estimulación única de 1 Hz aplicada 3 segundos después de terminado el estímulo tetánico. Durante el bloqueo intenso, no hay respuesta ni al estímulo tetánico ni al conteo postetánico. Una vez el grado de bloqueo disminuye y se vuelve profundo (antes de que aparezca la primera respuesta del TOF) aparece la primera respuesta del conteo postetánico. Para cada relajante neuromuscular en particular, el tiempo necesario para que reaparezca la primera respuesta del TOF durante un bloqueo profundo se relaciona de manera inversa con el número de respuestas en el conteo postetánico, sirviendo entonces como predictor de la recuperación. De esta manera, para los relajantes de acción intermedia (atracurio, cisatracurio, rocuronio y vecuronio) el tiempo para que aparezca la primera respuesta del TOF después del primer conteo postetánico es en promedio de 10 a 20 minutos.^{1,2}

- Doble ráfaga (DBS): consiste en dos descargas cortas de 50 Hz separadas por un periodo de 750 mseg. La duración de cada descarga es de 200 mseg. El número de impulsos en cada descarga puede variar, sin embargo, el que más se usa en la clínica es el de tres impulsos en cada descarga tetánica (DBS_{3,3}). En un músculo normal o no paralizado las dos respuestas son iguales, en el músculo bajo bloqueo no despolarizante se presenta desvanecimiento de la segunda respuesta. La doble ráfaga fue diseñada para evaluar de manera táctil o visual la presencia de bloqueo residual; sin embargo, la ausencia de desvanecimiento en esta evaluación no descarta la presencia de relajación residual.^{1,2}
- Tren de cuatro (TOF): consiste en la aplicación de 4 estímulos supra máximos cada uno de 0.5 Hz (total de 2 Hz). Cada estímulo genera una contracción muscular que se desvanece progresivamente entre la primera y la cuarta respuesta; de esta manera, se divide la amplitud de la cuarta por la amplitud de la primera para expresar el radio T_1/T_4 o en porcentaje en caso de multiplicar este radio por 100. En el paciente sin bloqueo o con bloqueo despolarizante puro las 4 respuestas deben ser iguales (radio de 1 o 100%). En los pacientes con bloqueo no despolarizante o bloqueo de fase II posterior a la aplicación de succinilcolina la amplitud de la

Cuarta respuesta es menor a la primera y el radio del TOF es menor a 1. La sensibilidad del TOF para detección de relajación residual es mayor que la del estímulo único y es comparable al estímulo tetánico. Igualmente, al no ser un estímulo tetánico sino de impulsos cortos elimina el fenómeno de facilitación posttetánica que puede generar falsos negativos en la evaluación de relajación residual; por esta razón, no debe repetirse en un periodo menor a 12 segundos. Existe una correlación cercana entre el estímulo único y el TOF y este último no requiere respuesta control. Durante la recuperación, la segunda respuesta del TOF aparece cuando se tiene el 80 a 90% de supresión en el estímulo único, la tercera al 70 a 80% y la cuarta cuando el bloqueo es del 65 a 75%. Cuando el estímulo único es el 100% de la respuesta basal del paciente, el radio del TOF es aproximadamente del 0.7; razón por la cual, es este tipo de estímulo el que se utiliza para evaluar la recuperación y no el estímulo único.^{1,2}

Los sitios de monitoria pueden variar; el nervio ulnar es el sitio de monitoria más comúnmente utilizado. Se utilizan también el mediano, el tibial posterior, el peroneo común y músculos faciales como el orbicular de los párpados y el corrugador supraciliar.²

Los diferentes tipos de estimulación (estímulo único, PTC, TOF) son los que permiten establecer el grado de bloqueo neuromuscular para los agentes no despolarizantes^{1,2}:

- Bloqueo intenso: el bloqueo neuromuscular intenso ocurre en los primeros 6 minutos de la aplicación de un relajante neuromuscular dependiendo de la dosis. Esta fase también se conoce como periodo de no respuesta ya que no ocurre ninguna contracción independientemente del estímulo aplicado.
- Bloqueo profundo: ocurre posterior al bloqueo intenso y se caracteriza por la ausencia de respuesta al TOF y la aparición del conteo posttetánico. No se puede determinar con exactitud cuánto durara el bloqueo después de este momento; sin embargo, existe una correlación inversa entre el número de respuestas del PTC y el tiempo necesario para que aparezca la primera respuesta del TOF.

- Bloqueo moderado o quirúrgico: comienza cuando aparece la primera respuesta del TOF. La presencia de una o dos respuestas indica relajación suficiente para el procedimiento quirúrgico.
- Bloqueo de recuperación: inicia cuando aparece la cuarta respuesta del TOF y por lo tanto es posible establecer un radio T_1/T_4 . De esta manera cuando el paciente presenta un radio TOF de 0.4 generalmente es incapaz de levantar la cabeza o el brazo. El volumen corriente puede ser normal pero la capacidad inspiratoria puede estar disminuida. Con un TOF de 0.6, el paciente es capaz de sacar la lengua, levantar la cabeza por 3 segundos y abrir los ojos pero los parámetros ventilatorios siguen disminuidos. Cuando el TOF es mayor a 0.8 los parámetros ventilatorios se normalizan pero el paciente aún puede presentar diplopía y debilidad facial. Es importante tener en cuenta que el bloqueo residual (TOF < 0.9) se asocia a alteración de los músculos de la faringe y el esófago superior lo que facilita la regurgitación y aspiración de contenido gástrico.

Se ha documentado que incluso en pacientes sin alteración del estado de conciencia ni sedación, un TOF menor o igual a 0.9 disminuye la capacidad de mantener permeable la vía aérea y aumenta el riesgo de broncoaspiración. La adecuada recuperación de la función neuromuscular y por ende la disminución de los eventos adversos asociados a relajación residual, requiere alcanzar TOF > de 0.9 e incluso 1, para lo cual es mandatorio realizar una medida objetiva de la relajación por medio de estimuladores con el TOF Watch® (Organon) y no solamente basándose en las características visuales o táctiles de la contracción.²

4.4 Guías para la adecuada monitoria de la función neuromuscular durante el uso de relajantes neuromusculares

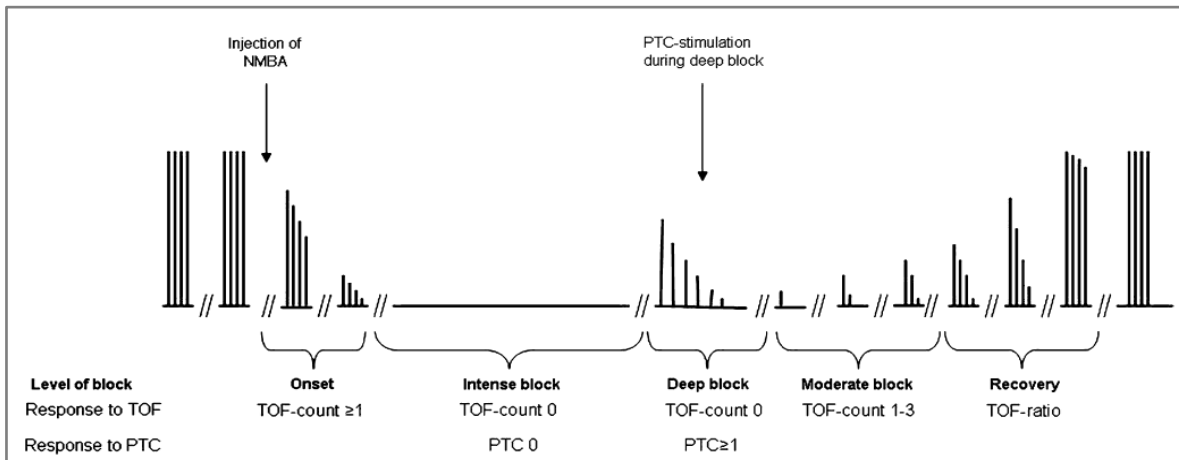
Guías de buena práctica clínica en farmacodinamia para estudios en relajantes neuromusculares (revisión de Estocolmo)¹²

Las condiciones básicas para la realización de la aceleromiografía son las siguientes¹²:

1. Piel limpia y seca previo a la colocación de electrodos de superficie

2. Área de contacto de los electrodos con la piel de 7 a 11 mm
3. Distancia entre los centros de los dos electrodos de 3 a 6 cm
4. La pieza de cerámica (transductor de aceleración) se coloca en el músculo *adductor pollicis* (aductor del primer dedo de la mano) y los electrodos de superficie sobre el recorrido del nervio ulnar del brazo ipsilateral

Figura 2. Grado de Bloqueo Neuromuscular.



Tomado de: Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision.¹²

5. Electrodo negativo en la posición más distal
6. Tiempo entre cada estimulación con el TOF (tren de cuatro) mayor a 12 segundos
7. Duración de cada estímulo menor a 300 mseg.
8. En caso de uso de PTC (conteo posttetánico) registro del tiempo entre estímulo tetánico y el primer estímulo posttetánico
9. Monitoria de temperatura central ($> 35^{\circ}\text{C}$) y temperatura periférica ($> 31^{\circ}\text{C}$)
10. Registro en caso de uso de estímulos supra máximos
11. Descripción de la calibración del equipo previo a la aplicación del relajante neuromuscular en cada paciente
12. Realizar la estabilización de la señal por medio de un estímulo tetánico de 50 Hz por 5 segundos. La respuesta debe ser estable ($<$ del 5% de variación) por 3 minutos previo a la administración del relajante neuromuscular

13. Inmovilización de los dedos y el brazo monitorizado
14. Corriente de cada estímulo menor a 80 mA y duración de 200 mseg (no mayor a 300 mseg) para evitar la estimulación directa del músculo estriado.

Los términos para describir la evolución a través del tiempo del bloqueo neuromuscular y que serán registrados son¹²:

1. Comienzo del bloqueo neuromuscular

- Patrón de estimulación (TOF). El tiempo entre los estímulos no debe ser menor a 10 segundos y los datos no son intercambiables entre los dos patrones de estimulación
- Dosis de relajante neuromuscular: dos dosis efectivas 95 (ED95). Para el rocuronio es un dosis total de 0.6 mg/Kg
- Duración de la inyección del relajante no mayor a 5 segundos

2. Evolución del bloqueo neuromuscular

- Tiempo de inicio: Tiempo que transcurre entre el inicio de la inyección hasta la supresión del 95% (primera respuesta del TOF) de la respuesta control del paciente
- Bloqueo intenso: No hay respuesta al tren de cuatro (TOF) ni al conteo posttetánico (PTC)
- Bloqueo profundo: No hay respuesta al tren de cuatro (TOF) pero aparece la primera respuesta del conteo posttetánico (PTC)
- Bloqueo moderado: aparición de la primera respuesta del tren de cuatro (TOF)
- Bloqueo de recuperación: aparición de la cuarta respuesta del tren de cuatro (TOF) con la evaluación del radio T4/T1
- Duración 25%: tiempo entre el inicio de la inyección y la recuperación del 25% de la respuesta basal del paciente en un estímulo único (o la primera respuesta del TOF)
- Duración del TOF 1: tiempo entre el inicio de la inyección y la aparición de un radio de TOF de 1 (100% de recuperación)

5. Objetivos

5.1 *Objetivo general*

Comparar el comportamiento del rocuronio mediante aceleromiografía administrado a pacientes obesos o con sobrepeso de cirugía electiva, con pacientes con IMC normal.

5.2 *Objetivos Específicos*

1. Comparar el tiempo de inicio de acción o latencia (95% del bloqueo de la respuesta neuromuscular según el tiempo control o basal) entre los pacientes con sobrepeso u obesidad y los pacientes con IMC normal.
2. Evaluar si existen diferencias en los tiempos de recuperación del bloqueo neuromuscular (TOF mayor de 0.9) entre pacientes con IMC normal y pacientes con sobrepeso u obesidad.
3. Comparar el tiempo duración 25'' (tiempo desde el inicio de la inyección hasta la recuperación de T1 sea 25% de control) entre pacientes con IMC normal y pacientes con sobrepeso u obesidad.

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional prospectivo llevado a cabo entre los pacientes programados para cirugía electiva del Hospital Occidente de Kennedy durante el mes de Abril de 2013. Una vez se verificó el cumplimiento de los criterios de elegibilidad para ingresar al estudio y se obtuvo el consentimiento informado firmado, cada uno de los pacientes fue agrupado en uno de los 2 grupos de investigación según el IMC y la clasificación para peso normal, sobrepeso u obesidad de la OMS:¹¹

- Grupo control: IMC entre 18.5 y 24.9 Kg/m²
- Grupo de sobrepeso u obesidad: IMC mayor o igual a 25 Kg/m²

A todos los pacientes se les administró un esquema de inducción y mantenimiento anestésico estándar caracterizado por: midazolam (1-2 mg IV); propofol (dosis de 1.5 mg/Kg) y remifentanilo en infusión continua (0.15 a 0.25 mcg/Kg/min). Para relajación neuromuscular se administró rocuronio a dosis de 0.6 mg/Kg (2 x ED₉₅) con base en el peso ideal del paciente para la población con sobrepeso u obesidad y en base a peso real para la población con IMC normal. Para mantenimiento anestésico se utilizó remifentanilo en infusión continua (0.15 a 0.25 mcg/Kg/min) y como anestésico inhalatorio sevoflurane (1-1.5 vol%) como parte de una técnica conocida como anestesia balanceada.

Simultáneamente a la monitoria estándar obligatoria por la ASA (American Society of Anesthesiology) se realizó una monitoria de la función neuromuscular por medio del monitor conocido como TOF Watch® (Organon) también obligatoria según los lineamientos de la ASA. Posterior a la administración del hipnótico y previo a la administración del relajante neuromuscular se realizó la estabilización de la señal tal como lo describe en inciso número 12 de la Guía de Investigación Clínica en Relajantes Neuromusculares descrita previamente en el marco teórico, igualmente se realizó la

calibración del equipo por medio del modo que por defecto incluye el aparato de monitoria. Posteriormente, si la señal era estable (variación < al 5%) se procedía con la administración del relajante neuromuscular. La recolección de los datos obtenidos por medio de este monitor se realizó en tiempo real a través de una interface en un computador portátil con lo cual se realizó el almacenamiento seguro de los valores necesarios para la realización de la investigación. Simultáneamente, se recolectó en una tabla de datos sistematizada cada una de las variables de investigación para cada uno de los pacientes para posteriormente realizar el análisis de los datos.

Posterior a la calibración, se administró el relajante neuromuscular a la dosis especificada por el esquema estándar de anestesia en la institución. Se inició estimulación con estímulo único con una corriente de 50 mA a una frecuencia de 0.1 Hz. Una vez el estímulo único alcanzaba un valor del 5% (95% de supresión de la respuesta basal del paciente) se determinaba el tiempo de latencia y se cambiaba el modo de estimulación de estímulo único a tren de cuatro (TOF) cada minuto hasta que el valor fuera mayor de 0.9. Una vez se obtuvo un valor de TOF > a 0.9, lo cual significa la recuperación de la función de la recuperación y permite la extubación y despertar seguro del paciente, se retiró el monitor de relajación y no se recolectaron más datos. Los pacientes fueron despertados y llevados a la sala de recuperación para los cuidados de rutina. En este estudio ninguno de los pacientes requirió refuerzo de la relajación neuromuscular.

Una vez recolectados los pacientes mediante un muestro por conveniencia, en una proporción 1:1 entre el grupo de control y el grupo de sobrepeso y obesidad se contabilizó el tiempo en minutos y segundos que tomó tanto el inicio de acción del medicamento (latencia) como la recuperación de la función neuromuscular logrando obtener las dos variables de desenlace del estudio. Este conteo tomado desde los datos guardados en el computador se realizó dos veces para cada dato y a través de dos observadores independientes.

Posteriormente, todas las variables (dependientes, independientes y de confusión) se analizaron mediante análisis estadístico.

6.2 Hipótesis

Hipótesis alterna

Existe diferencia en los tiempos de inicio del bloqueo neuromuscular de recuperación de la función motora posterior a la relajación con rocuronio, entre pacientes obesos o con sobrepeso y aquellos con IMC normal.

Hipótesis Nula

No existe diferencia en los tiempos de inicio del bloqueo neuromuscular o de recuperación de la función motora posterior a la relajación con rocuronio entre pacientes obesos o con sobrepeso y aquellos con IMC normal.

6.3 Población

Los pacientes seleccionados para el estudio fueron aquellos llevados a anestesia general (bajo el esquema de monitoria e inducción anteriormente mencionado) para cirugía electiva que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión del estudio. Aquellos aptos fueron divididos en dos grupos y se realizó la comparación de las variables de desenlace entre los dos:

1. Grupo de sobrepeso y obesidad: según la definición de la OMS son pacientes con IMC mayor o igual a 25 Kg/m^2
2. Grupo control: pacientes con IMC entre 18,5 y $24,9 \text{ Kg/m}^2$

En cada uno de los grupos se describieron las variables del estudio (mencionadas a continuación) y se compararon los tiempos de latencia y de recuperación de la función neuromuscular.

6.4 Cálculo de la muestra

Para detectar una diferencia mínima de 10 entre las variables de desenlace principales del estudio (tiempo de latencia y de recuperación) entre el grupo con IMC normal y el grupo de sobrepeso y obesidad, con una confiabilidad del 95% (error tipo I= 0.05) y potencia o poder del 90% (error tipo II= 0.10) y una relación 1:1 mediante la ecuación de diferencia de

promedios para los grupos independientes “asignación desigual”, el tamaño de muestra es de 36 pacientes (18:18) y ajustando por pérdidas esperadas del 10% el tamaño de muestra final es de 40 pacientes (20:20). La recolección de pacientes se realizó por medio de un muestreo por conveniencia en el cual se incluyeron los pacientes que se fueran presentando.

6.5 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Pacientes entre 18 y 65 años de edad
- Programados para cirugía electiva (no urgencias)
- Clasificación del estado físico ASA I o II
- Consentimiento informado firmado
- Uso de bromuro de rocuronio como relajante muscular durante la inducción anestésica

Criterios de exclusión:

- Antecedente de enfermedad renal crónica
- Antecedente de enfermedad hepática
- Alteraciones neurológicas centrales o periféricas
- Enfermedades de la placa neuromuscular (ej.: miastenia gravis)
- Embarazo
- Medicación concomitante (aminoglucósidos, clindamicina, tetraciclinas, sulfato de magnesio, carbonato de litio, anticonvulsivantes, furosemida y corticoesteroides).
- Situaciones de intubación con secuencia rápida o de vía aérea difícil

6.6 Fuentes de recolección de información

Los datos de análisis para el estudio fueron recolectados de dos maneras:

1. Registro en tiempo real en un computador portátil a través del Software del monitor de relajación neuromuscular TOF Watch. El registro se realizó automáticamente después de cada medición en el paciente a través de una interface específica para este tipo de monitor y no permitió la modificación posterior de los datos.
2. Recolección de las otras variables establecidas en el presente protocolo a través del diligenciamiento de una tabla de Excel.

6.7 Variables

Variables dependientes

- Tiempo de inicio de acción entendido como el 95% de supresión de la respuesta basal del paciente en modalidad de estímulo único o single twitch (minutos y segundos)
- Tiempo de recuperación del 90% del TOF o TOF de 0.9 (minutos y segundos)
- Tiempo de duración 25 (minutos y segundos)

Variables independientes

- Edad (años)
- Género (masculino o femenino)
- Peso actual (kilogramos)
- Peso ideal (kilogramos)
- Talla (centímetros)
- Índice de masa corporal (kg/m^2 de estatura)
- Dosis total de relajante neuromuscular (miligramos)

Variables de confusión

- Comorbilidades asociadas
- Medicación concomitante

Las fórmulas que se usan para el cálculo de índice de masa corporal y del peso ideal son¹³:

- IMC (índice de masa corporal) = $\text{Peso (kg)} / \text{talla}^2$ (metros)
- Peso ideal:
 - Hombres: $49.9 \text{ kg} + 0.89 \times (\text{altura en cm} - 152.4)$
 - Mujeres: $45.4 \text{ kg} + 0.89 \times (\text{altura en cm} - 152.4)$

Tabla 3. *Matriz de variables*

Variable	Definición operacional	Escala operacional	Clasificación de las variables
Tiempo de inicio de acción o latencia	Tiempo en minutos y segundos que transcurre entre la inyección del relajante y la supresión del 95% de la respuesta basal del paciente	Minutos y segundos	Dependiente
Tiempo de recuperación de una TOF del 90% o 0.9	Tiempo en minutos y segundos que transcurre entre la inyección del relajante y la aparición de un TOF de 0.9 o 90%	Minutos y segundos	Dependiente
Duración 25	Tiempo en minutos y segundos que transcurre entre la administración del relajante y la recuperación del 25% de la respuesta basal del paciente en el T_1	Minutos y segundos	Dependiente
Peso Actual	Peso en kilogramos reportado por el paciente	Kilogramos	Independiente
Peso Ideal	Peso ideal en kilogramos calculado para el paciente según su sexo y talla	Kilogramos	Independiente
Talla	Altura del paciente en centímetros	Centímetros	Independiente

Índice de masa corporal	Cálculo en Kg/m^2 que se calcula dividiendo el peso real del paciente por el cuadrado de la talla en centímetros	Kilogramo / metro cuadrado de superficie corporal	Independiente
Dosis de relajante neuromuscular	Dosis en miligramos que corresponde a la aplicación de 0.6 mg/Kg de peso real en pacientes con IMC normal y de peso ideal para pacientes con sobrepeso u obesidad	Miligramos	Independiente
Edad	Edad en años calculada para el paciente según su fecha de nacimiento el día de la intervención	Años	Independiente
Género	Género registrado del paciente en la cédula de ciudadanía	1. Masculino 2. Femenino	Independiente
Comorbilidades	Presencia o no de enfermedades concomitantes	1. Si 2. No	Confusión
Medicamentos	Es la ingesta o no de medicamentos de forma regular	1. Si 2. No	Confusión

Fuente: Rojas 2013.

6.8 Control de sesgos y errores

Los posibles sesgos que se presentan en este estudio y la forma de controlarlos son:

- Sesgo de selección controlados así:
 - Cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión.
 - Recolección secuencial de pacientes en el tiempo (muestreo por conveniencia)

- Sesgo de clasificación controlados así:
 - Sistematización de la información (registro de los datos de la monitoria en el software indicado por la revisión de Estocolmo para el TOF Watch)
 - Uso de métodos de clasificación validados por la OMS (Organización Mundial de la Salud):
 - Índice de masa corporal y cálculo de peso ideal
 - Uso de métodos de monitoria validados (Revisión de Estocolmo 2007):
 - TOF Watch (Organon)®
 - Depuración de la información:
 - Registro en tablas de recolección de datos con análisis posterior de frecuencias.
 - El valor de TOF para la recuperación (>0.9) no se normalizó en el análisis final ya que el parámetro farmacodinámico utilizado para la latencia fue el estímulo único y no el tren de cuatro.

6.9 Plan de análisis

El análisis del presente estudio fue de tipo descriptivo. Inicialmente se calcularon pruebas de normalidad por medio de la prueba de Shapiro Wilk. En las variables de tipo cualitativo, se calcularon frecuencias absolutas y proporciones. Para las variables cuantitativas, y si los datos permitieron no rechazar la prueba de normalidad, se utilizó la media y la desviación estándar como indicadores de posición central y dispersión respectivamente.

Con el fin de realizar comparaciones se utilizó la prueba de t de student y prueba exacta de Fisher para muestras independientes. Todo nivel p menor de 0.05 se asumió como estadísticamente significativo

7. Consideraciones éticas

La aplicación de rocuronio es una práctica común, estandarizada y segura durante la anestesia que se realiza de forma rutinaria a la mayoría de pacientes llevados a cirugía bajo anestesia general. Este estudio consiste en observar y describir, a través de una medición indirecta, la farmacocinética de este medicamento en un grupo de pacientes con sobrepeso y obesidad y otro con IMC normal; por lo tanto, y según la resolución 8430 de 1993 y la 2378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social, esta investigación se clasifica como “Investigación con Riesgo Mínimo”.

Igualmente, se cumplen los lineamientos planteados en la Declaración de Helsinki, mediante la cual se adoptan medidas para la investigación médica en seres humanos.

Se garantiza la confidencialidad de los datos y la no modificación de las historias clínicas en pro de los resultados del estudio de investigación. Tanto el diseño del estudio como su implementación han sido pensados con base en los 4 principios bioéticos: beneficencia, no maleficencia, justicia y autonomía.

El protocolo de investigación fue presentado ante el Comité de Ética en Investigación de la Universidad del Rosario y aprobado el día 22 de Marzo de 2013.

8. Aspectos administrativos

8.1 Cronograma

Tabla 4. Cronograma de estudio

	2010	2011		2012		2013	
	Ago-Dic	Ene-Jul	Ago-Dic	Ene-Jul	Ago-Dic	Ene-Mar	Abr
Idea							
Diseño Protocolo y consecución de recursos							
Aprobación por comité de ética							
Recolección de pacientes							
Análisis de datos							
Publicación de resultados							

Fuente: Rojas, 2013

8.2 Presupuesto

Tabla 6. Presupuesto

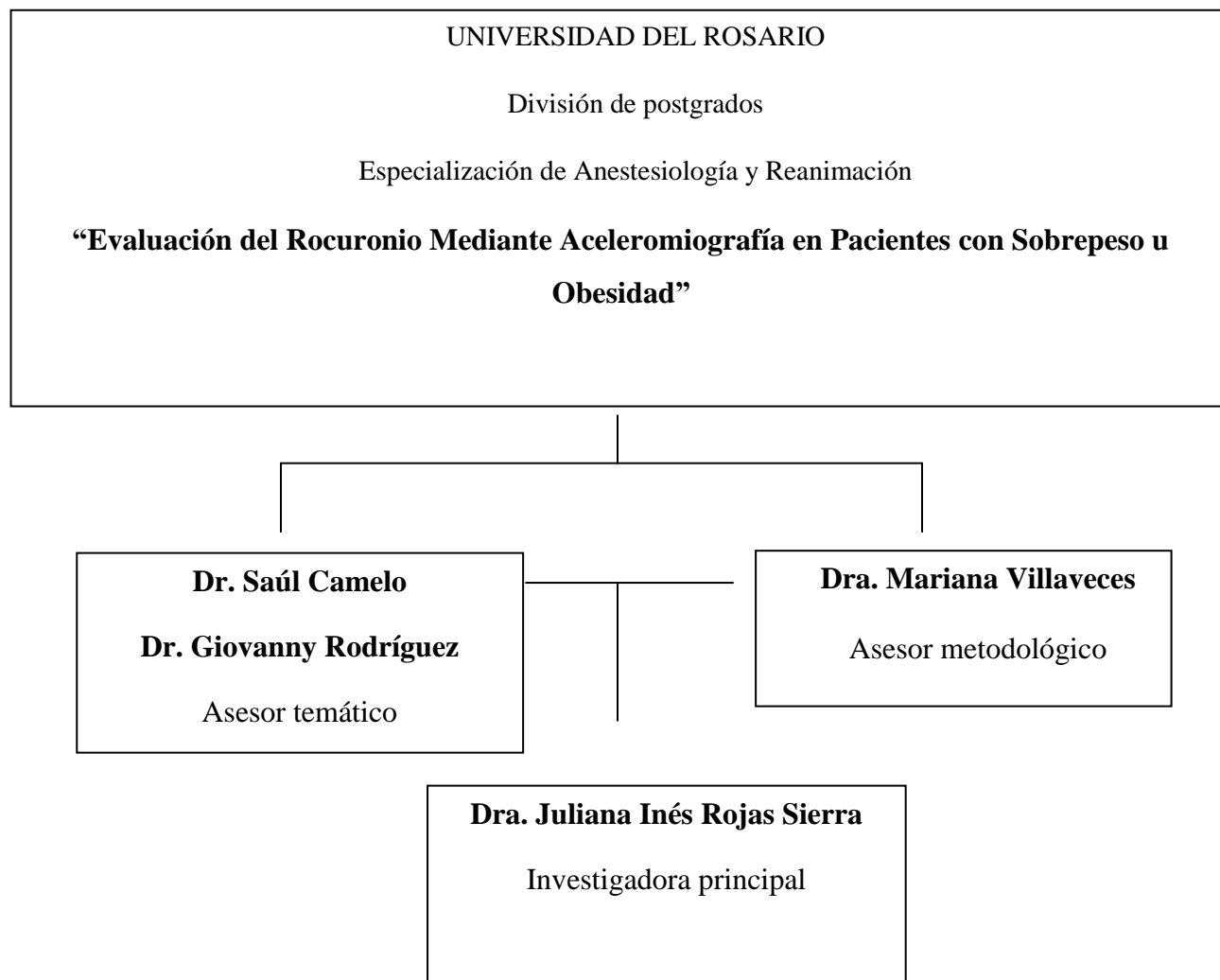
El presente estudio no obtuvo financiación de ningún laboratorio ni empresa que pudiera influenciar los resultados. No hay conflictos de interés.

RUBROS		Valor	SUBTOTAL
<i>Personal</i>		<i>Recursos propios</i>	
<i>Materiales</i>		\$ 150.000,00	\$ 150.000,00
Material bibliográfico		\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
Servicios técnicos		\$ 100.000,00	\$ 100.000,00
Mantenimiento		No financiable	
Equipo de monitoreo		\$ 5.000.000,00	\$ 5.000.000,00
MATERIALES	JUSTIFICACION	Valor	SUBTOTAL
Papelería	Informes	\$ 200.000,00	\$ 200.000,00
CD	Informe de proyectos	\$ 50.000,00	\$ 50.000,00
BIBLIOGRAFIA		Valor	SUBTOTAL
Búsqueda de base de datos		\$ 300.000,00	\$ 300.000,00
Total		\$ 300.000,00	\$300.000,00

• TOTAL	\$ 5.900.000
----------------	---------------------

8.3 Organigrama

Figura 3. Organigrama



9. Resultados

9.1 Caracterizar la población

Se incluyeron un total de 40 pacientes por muestreo por conveniencia, en una relación de 1:1 teniendo en cuenta el peso del paciente: IMC normal (n=20) y sobrepeso u obesidad (n=20). Las otras características (diferentes al peso del paciente) no fueron controladas.

La distribución por género fue 57 % género femenino y 43% género masculino.

No hay diferencias significativas entre ambas poblaciones, solamente en la clasificación del estado físico de la ASA ($p=0,03$)

Tabla6. Comparación de los grupos de población

	IMC normal	Sobrepeso u obesidad	P (f)
Edad	40.8 ± 11.3 Mínimo 21 años Máximo 61 años	45.7 ± 12.1 Mínimo 21 años Máximo 65 años	0.42
Peso	62.9 ± 8.5 kg Mínimo 50 kg Máximo 80 kg	76.5 ± 8.3 Mínimo 65 kg Máximo 96 kg	0.57
Altura	165.7 ± 9.2 cm Mínimo 153 Máximo 185	162.0 ± 8.8 cm Mínimo 152 Máximo 188	0.88
IMC	22.7 ± 0.95 Mínimo 22 Máximo 24	27.8 ± 3.3 Mínimo 25 Máximo 31.6	0.04

		IMC normal	Sobrepeso u obesidad	P (f)
Dosis de rocuronio administrada		37.8 ±5,3 mg Mínimo 30 Máximo 48	34.2 ±5,3 mg Mínimo 28 Máximo 49	0.79
Genero	Femenino	10	13	0.26
	Masculino	10	7	
ASA	1	14	0	0.03
	2	6	20	
Comorbilidades	Ninguna	15	12	0.56
	HTA	2	5	
	Asma	1	1	
	Diabetes	0	1	
	HTA y DM	1	0	
	Hipotiroidismo	0	1	
	HTA y asma	1	0	
Alergias	Ninguna	16	20	0.49
	Penicilina	2	0	
	Diclofenaco	1	0	
	Sulfas	1	0	

Fuente: Rojas 2013

Ningún paciente requirió dosis adicionales de relajación neuromuscular.

En cuanto a las características de la cirugía, solo hubo diferencias significativas en cuanto al sangrado intraoperatorio (p=0,02). El tipo de cirugía, el tiempo quirúrgico y la cantidad de líquidos administrados fueron comparables en ambas poblaciones.

Tabla7. Comparación de características durante la cirugía

	IMC normal	Sobrepeso u obesidad	P (f)
Tipo de cirugía	Abdominal	6	7
	Ginecológica	3	2
	Laparoscópica	7	8
	Mama	1	2
	ORL	2	0
	Ortopédica	1	1
			0.87
Tiempo quirúrgico	124.75 ±25.12 Mínimo 75 Máximo 180	122.85 ±26.2 Mínimo 90 Máximo 180	0.75
Líquidos administrados	1785 cc Mínimo 1000cc Máximo 3000 cc	2.070 cc Mínimo 700 cc Máximo 3000 cc	0.82
Sangrado intraoperatorio	402.5 cc Mínimo 100 cc Máximo 800 cc	545 cc Mínimo 200 cc Máximo 3000 cc	0.02

Fuente: Rojas 2.013

Ningún paciente requirió reversión farmacológica del rocuronio en ninguno de los dos grupos.

Al comparar el tiempo de latencia entre los pacientes con sobrepeso u obesidad y los pacientes con IMC normal, se encontró que no hay diferencias estadísticamente significativas en el inicio de acción del rocuronio (p=0.31). El tiempo de duración 25 fue mayor en el grupo de IMC normal pero sin alcanzar diferencia estadísticamente significativa (p=0.06)

Tabla 8 Comparación de tiempo de latencia y tiempo de recuperación de la función neuromuscular

	IMC normal	Sobrepeso u obesidad	<i>P</i>
Tiempo duración 25	64.52 ±19.4 Mínimo 13.01 min Máximo 89.2 min	33.9 ±12.4 Mínimo 14.2 min Máximo 60.1	0.06
Tiempo de latencia (supresión del 95% de la respuesta basal del paciente)	3,37min ± 0.61 Mínimo 2,2min Máximo 4.25	4,34 min ±1.08 Mínimo 1.5min Máximo 6.1min	0.31
Tiempo de recuperación (TOF > 0.9)	96,37 min ± 15.29 Mínimo 58.3 min Máximo 113.8 min	72,03 min ± 21.4 Mínimo 33.2 min Máximo 123.33 min	0.01

Rojas 2013

Al evaluar las diferencias en los tiempos de recuperación del bloqueo neuromuscular entre pacientes con IMC normal y pacientes con sobrepeso u obesidad se encontró que si hay una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.01$) entre los pacientes en el tiempo de recuperación de la función neuromuscular después de la aplicación de rocuronio en los pacientes con sobrepeso.

10. Discusión

El rocuronio es un relajante muscular despolarizante usado ampliamente en la práctica anestésica diaria. La dosis aplicada al paciente es calculada según el peso ideal y no en el peso real, siendo esto motivo de controversia debido a que los pacientes con sobrepeso u obesidad podrían presentar dosis inadecuadas.

Existen escasos estudios publicados acerca de comparaciones en la dosificación del rocuronio en pacientes con IMC anormal. Un estudio publicado por Puhlinger y colaboradores (1999)⁶ compara la farmacocinética del rocuronio entre una población de 6 mujeres obesas y 6 mujeres con IMC normal; determina que no existen diferencias en el inicio de acción ni en la duración clínica entre los dos grupos. Sin embargo; estos resultados no son comparables con nuestro estudio ya que las mediciones se realizaron por medio de concentraciones plasmáticas y no por medio de métodos indirectos. Otro estudio publicado por el mismo autor en 1995 agrupa 48 pacientes según el IMC en bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad.⁵ Cada uno de los grupos recibe 0.6 mg/Kg del rocuronio en base al peso real y en ninguno de los grupos con IMC anormal se ajusta la dosis al peso ideal del paciente. Las conclusiones son que en el paciente obeso la latencia es más corta sin alcanzar diferencia significativa y la duración clínica más larga. A pesar que los métodos de evaluación de la latencia y la recuperación son los mismos que los utilizados en nuestro estudio, estos datos solamente nos confirman que al administrar rocuronio en pacientes obesos en base al peso real prolonga los tiempos de inicio y recuperación, más no arroja datos acerca de si la dosificación en base al peso ideal es adecuada para estos pacientes porque el estudio no ajusta las dosis al peso ideal, por ende, los resultados de este estudio no son comparables con el nuestro. Otro estudio publicado por Leykin y colaboradores (2004)³ determina que la dosificación en el paciente obeso si debe hacerse en base al peso ideal y que esto no genera diferencias en los tiempos de duración clínica entre los pacientes con sobrepeso y con IMC normal. En nuestro estudio la duración es por el contrario mayor en los pacientes con IMC normal pero sin alcanzar diferencia significativa. El último estudio publicado acerca de este tema por Meyhoff y colaboradores (2009)⁴ no

permite comparaciones con el nuestro porque el tiempo de recuperación utilizado fue la aparición de la cuarta respuesta del TOF y no por una relación T_4/T_1 mayor a 0.9.

Hasta la fecha, en realidad no hay un estudio publicado que compare la farmacocinética del rocuronio utilizando el TOF > 0.9 ya que la mayoría utilizan el tiempo de recuperación 25% (duración clínica). Existe otra medida para evaluar la recuperación que es el índice de recuperación 25 75 que no depende de la dosis administrada; sin embargo, tratándose de un estudio que busca identificar las diferencias secundarias a la dosis consideramos que este no es el índice adecuado para evaluar la recuperación. Otras razones para utilizar el TOF como medida de recuperación en este estudio es que es la medida indicada por las Guías de Buena Práctica Clínica de Investigación en Relajantes Neuromusculares de Estocolmo¹² y además, la medida del TOF es la que ha sido utilizada en los estudios de incidencia y caracterización de la relajación residual, por lo tanto, la medida del TOF comparada con la duración 25% tiene una mejor aplicación clínica, ya que un TOF mayor de 0.9 es el que realmente asegura condiciones óptimas para la extubación y despertar del paciente sin riesgo de bloqueo residual. En aras de futuros estudios que permitan identificar la incidencia de este evento en población obesa y la determinación de si la dosificación con base en el peso ideal es correcta y se relaciona o no con el bloqueo neuromuscular posoperatorio se decidió utilizar la medición del TOF como estimador de recuperación.

En el presente estudio se evaluaron 40 pacientes, 20 pacientes en el grupo de IMC normal y 20 pacientes en el grupo de sobrepeso y obesidad, cumpliendo una relación 1:1 entre ambos grupos. Las características demográficas de la población fueron comparables entre los dos grupos. La única diferencia se encontró en la clasificación del estado físico de la ASA ($p 0.03$), la cual puede explicarse en que en el grupo de IMC anormal todos los pacientes corresponden a clasificación ASA 2 porque todos cursan con una enfermedad sistémica que es el sobrepeso o la obesidad.

En cuanto a la evaluación de las variables de desenlace no se encontró diferencias significativas en el tiempo de latencia ($p 0.31$). Acerca del tiempo de duración 25, el valor fue mayor en el grupo de IMC normal pero sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p 0,06$).

En cuanto al tiempo de recuperación de la función neuromuscular definido como el tiempo necesario para alcanzar un TOF > 0.9 se encontró una diferencia significativa ($p < 0.01$). En el Grupo de IMC normal la duración promedio fue de 96.37 min (58.3-113.8 min) y para el grupo de sobrepeso y obesidad fue de 72.03 min (33.2-123.33 min). En este caso se puede afirmar que existe una recuperación más rápida del rocuronio en pacientes con IMC anormal que es significativamente menor a la descrita en la literatura para las dosis aplicadas. La razón para este comportamiento puede deberse a que la dosificación basada en peso ideal puede realmente ser insuficiente en el paciente con sobrepeso u obesidad para alcanzar la duración clínica esperada de este medicamento y que se contradice con los datos reportados en la literatura hasta el momento. No es claro si esto se debe a la incorrecta estimación del peso ideal, aunque por el momento no se cuenta con otras fórmulas o herramientas fácilmente aplicables en la clínica que nos permitan estimar con más exactitud el peso ideal de estos pacientes. Otra explicación puede ser que la dosificación del medicamento en este tipo de población no debe hacerse con base en el peso ideal y que esta dosificación pueda ser insuficiente para alcanzar la duración de acción esperada.

La fortaleza más importante del presente estudio es ser una base sobre el tema, en el cual se mide el tiempo de latencia y recuperación de este relajante muscular, mediante un método estandarizado como lo es la aceleromiografía utilizando el tiempo de recuperación TOF mayor a 0.9. Desafortunadamente la población estudiada es pequeña a pesar que permite sacar conclusiones según los supuestos de normalidad. Como desventaja del presente estudio es importante resaltar que el grupo de IMC anormal incluye todos los rangos desde sobrepeso hasta obesidad y el máximo índice alcanzado corresponde a obesidad grado I. Esto, puede explicar la variabilidad de los resultados considerando lo heterogéneo del grupo y así mismo abre la posibilidad de nuevos estudios que incluyan mayor número de pacientes hasta los rangos de obesidad mórbida (IMC > 40) lo que seguramente permitirá apreciar con mayor certeza las diferencias farmacodinámicas entre los grupos.

Se requieren estudios de mayor rigor metodológico para determinar si definitivamente la dosificación del rocuronio con base en el peso ideal en pacientes obesos afecta la latencia o la duración de acción y la recuperación final que permita estimar realmente el momento

ideal de la extubación ($\text{TOF} > 0.9$). En caso de que la dosificación ajustada al peso ideal sea realmente insuficiente, esto abre la posibilidad de que en el paciente obeso se utilice mayor cantidad de relajante para alcanzar la duración óptima que se ajuste a la duración de los diferentes procedimientos quirúrgicos y podría aumentar la incidencia de bloqueo residual posoperatorio. Igualmente es necesario desarrollar estudios que permitan ver la real incidencia de este evento en la población obesa. Todas estas hipótesis deben ser comprobadas a futuro con estudios adecuadamente diseñados para la identificación de estos desenlaces y seguramente permitirán desarrollar una práctica clínica más segura de la anestesia en el paciente obeso

11. Conclusiones y recomendaciones

Este estudio permite inferir que la dosificación realizada basándose en el peso ideal en pacientes con sobrepeso u obesidad puede ser insuficiente para alcanzar la duración clínica de relajación neuromuscular documentada en la literatura para cuando se administran dosis equivalentes. Dentro de la literatura publicada hasta el momento siempre se recomienda que la dosificación del rocuronio debe hacerse en base al peso ideal en el paciente obeso; sin embargo, no hay datos claros sobre si esta práctica modifica significativamente la farmacocinética del medicamento evaluada mediante aceleromiografía y si genera o no una duración similar de la acción clínica del relajante cuando se compara con pacientes control sin sobrepeso ni obesidad. Este estudio que presentamos se trata de un diseño observacional prospectivo que por el momento solo nos permite inferir que la dosificación en base al peso ideal en el paciente obeso o con sobrepeso podría ser insuficiente. Se requiere estudios con diseños metodológicos y estadísticos más estrictos, que incluyan ensayos clínicos aleatorizados, mayor número de pacientes y todos los grupos de IMC anormal, para poder determinar en definitiva la validez de esta hipótesis y posteriormente realizar cambios en la práctica anestésica, acerca del uso de relajantes neuromusculares en el paciente obeso. Actualmente se encuentra en curso un ensayo clínico randomizado en fase IV del cual no se tiene resultados definitivos aún, pero que busca determinar la validez de una hipótesis similar a la conclusión de nuestro estudio: la dosificación del rocuronio en base al peso ideal en el paciente obeso es insuficiente para alcanzar la duración clínica esperada sin modificar la latencia del medicamento. El diseño del estudio consta de la administración de 0.6 mg/Kg de rocuronio basado en peso ideal y peso corregido al 20 y 40% respectivamente para 3 brazos de asignación aleatoria. La evaluación del inicio de acción y recuperación de la función neuromuscular se evaluaron igualmente mediante aceleromiografía. Se debe esperar la publicación de resultados definitivos del mismo para estimar cual es la mejor forma de dosificación en esta población de riesgo en particular. (*ClinicalTrials.gov* NCT00540085)

12. Bibliografía

1. Barash P, Cullen B, Stoelting R. Clinical Anesthesia. 5° Edición. 2006. Lippincott Williams & Wilkins.
2. Miller R, Eriksson L, Fleisher L et al. Miller's Anesthesia. 7° Edición. 2010. Churchill Livingstone Elsevier.
3. Leykin Y, Pellis T, Lucca M et al. The pharmacodynamic effects of rocuronium when dosed according to real body weight or ideal body weight in morbidly obese patients. *Anesthesia & Analgesia*. 2004; 99: 1086-1089.
4. Meyhoff C, Lund J, Jenstrup M et al. Should dosing of rocuronium on obese patients be based on ideal or corrected body weight? *Anesthesia & Analgesia*. 2009; 109 (3): 787-792.
5. Puhlinger F, Khuenl-Brady K, Mitterschiffthaler G. Rocuronium bromide: time course of action in underweight, normal weight, overweight and obese patients. *European Journal of Anaesthesiology. Supplement*. 1995; 11: 107-110.
6. Puhlinger F, Keller C, Kleinsasser A et al. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in obese female patients. *European Journal of Anaesthesiology*. 1999; 16 (8): 507-510.
7. Murphy GS, Brull SJ. Residual Neuromuscular Block: Lessons Unlearned. Part I: Definitions, Incidence, and adverse Physiologic Effects of Residual Neuromuscular Block. *Anesthesia & Analgesia*. 2010; 111: 120-128.
8. Brull SJ, Murphy GS. . Residual Neuromuscular Block: Lessons Unlearned. Part II: Methods to Reduce the Risk of Residual Weakness. *Anesthesia & Analgesia*. 2010; 111: 129-140.
9. Debaene B, Plaud B, Dilly MP et al. Residual Paralysis in the PACU after a Single Intubating Dose of Nondepolarizing Muscle Relaxant with an Intermediate Duration of Action. *Anesthesiology*. 2003; 98: 1042-1048.
10. Leykin Y. Pharmacokinetic considerations in the obese. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2011; 25: 27-36.

11. WHO (World Health Organization) Global InfoBase.
<https://apps.who.int/infobase/Indicators.aspx>
12. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard L et al. Good clinical research practice in pharmacodynamics studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anesthesiologica Scandinavica*. 2007; 51: 789-808.
13. Atherton D, Hunter J. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clinical Pharmacokinetics*. 1999; 36 (3): 169-189.
14. Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK et al. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *British Journal of Anaesthesia*. 1993; 71:222-226.
15. Cheymol G. Effects of obesity on pharmacokinetics: implications for drug therapy. *Clinical Pharmacokinetics*. 2000; 39: 215-31.
16. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice. *Anesthesiology*. 2008, 108 (6): 1117-1140.

13. Anexos

13.1 Carta aprobación comité de ética



UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Acreditación institucional de alta calidad
Ministerio de Educación Nacional
Evaluación Internacional
Asociación Europea de Universidades

MIEMBROS

ALBERTO VELEZ VAN MEERBEKE
NEUROPEDIATRA

RAMON FAYAD NAFFAH
FÍSICO Y MATEMÁTICO – PRESIDENTE

SERGIO ANDRÉS AMAYA PEÑA
MÉDICO Y PSICÓLOGO, SECRETARIO

ANDRÉS FRANCISCO PINZÓN MANZANERA
ABOGADO, ESPECIALISTA EN DERECHO
ADMINISTRATIVO

ÁNGELA MARIA RUIZ STERNBERG
GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIOLOGA

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA
EPIDEMIOLOGO

ISABEL PEREZ OLMOS
PSIQUIATRA, EPIDEMIOLOGA

RICARDO ALVARADO SANCHEZ
MÉDICO SALUBRISTA

MARTHA ROCÍO TORRES NARVÁEZ
FISIOTERAPEUTA

PATRICIA GRANADA ACOSTA
PEDIATRA

XIMENA PALACIOS ESPINOSA
PSICÓLOGA

PABLO EMILIO MORENO MARTÍN
TRABAJADOR SOCIAL Y MAGISTER EN
ESTUDIOS DE LA FAMILIA

CLAUDIA MARCELA ROZO REYES
TERAPEUTA OCUPACIONAL

LUISA FERNANDA RAMÍREZ
PSICÓLOGA

YASMIR JARA MORENO
ESTUDIANTE DE MEDICINA

CEI- ABN026- 000087

Bogotá, 22 de Marzo de 2013

Doctora

JULIANA INES ROJAS SIERRA

Investigadora Principal

**Estudio: “EVALUACIÓN DE LA FARMACOCINÉTICA DEL
ROCURONIO MEDIANTE ACELEROMIOGRAFÍA EN PACIENTES CON
SOBREPESO U OBESIDAD”**

Ciudad

Respetada Doctora Rojas:

En reunión del día jueves 21 de Marzo de 2013, el Comité de Ética en Investigación, mediante Acta No. 233, llevada a cabo a las 7:00 a.m. en el salón 108 de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud, Quinta Mutis, a la que asistieron los siguientes miembros que cumplen el quórum mínimo deliberatorio de cinco personas.

- Ramon Fayad Naffah, Presidente.
- Gloria Cecilia Montero Herrera, Secretaria.
- Sergio Andrés Amaya Peña, Medico y Psicólogo.
- Angela María Ruiz Sternberg, Gineco-obstetra.
- Luisa Fernanda Ramirez, Psicóloga.
- Ricardo Alvarado, Medico Salubrista.

Se realizó la presentación de los siguientes documentos del protocolo en referencia con las correcciones solicitadas por el CEI:

- Protocolo de la investigación.
- Consentimiento Informado.

Luego de haber tenido en cuenta las observaciones efectuadas, el Comité de Ética en Investigación, aprueba el protocolo.

Queremos recordarle que debe entregar a este Comité los reportes de avance cada seis meses y de finalización.

Carrera 24 No. 63C-69 Quinta Mutis -
Teléfono: 3474570 Ext. 380-249
Fax: 3474570 Ext. 210



Acreditación institucional de alta calidad
Ministerio de Educación Nacional
Evaluación internacional
Asociación Europea de Universidades

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN (CEI)
ESCUELA DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA SALUD (EMCS)
UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

MIEMBROS

ALBERTO VÉLEZ VAN MEERBEKE
NEUROPEDIATRA

RAMÓN FAYAD NAFFAH
FÍSICO Y MATEMÁTICO – PRESIDENTE

SERGIO ANDRÉS AMAYA PEÑA
MÉDICO Y PSICÓLOGO, SECRETARIO

ANDRÉS FRANCISCO PINZÓN MANZANERA
ABOGADO, ESPECIALISTA EN DERECHO
ADMINISTRATIVO

ÁNGELA MARÍA RUIZ STERNBERG
GINECO-OBSTETRA, EPIDEMIOLOGA

CARLOS ENRIQUE TRILLOS PEÑA
EPIDEMIOLOGO

ISABEL PÉREZ OLMOS
PSIQUIATRA, EPIDEMIOLOGA

RICARDO ALVARADO SÁNCHEZ
MÉDICO SALUBRISTA

MARTHA ROCÍO TORRES NARVÁEZ
FISIOTERAPEUTA

PATRICIA GRANADA ACOSTA
PEDIATRA

XIMENA PALACIOS ESPINOSA
PSICÓLOGA

PABLO EMILIO MORENO MARTÍN
TRABAJADOR SOCIAL Y MAGISTER EN
ESTUDIOS DE LA FAMILIA

CLAUDIA MARCELA ROZO REYES
TERAPEUTA OCUPACIONAL

LUISA FERNANDA RAMÍREZ
PSICÓLOGA

YASMIR JARA MORENO
ESTUDIANTE DE MEDICINA

Este Comité se rige por los lineamientos jurídicos y éticos del país a través de las resoluciones 008430 de 1993 y 002378 de 2008 del Ministerio de la Protección Social. Igualmente, se siguen las normas contempladas en la declaración de Helsinki (Seúl, Corea 2008) y de la Conferencia Mundial de armonización para las Buenas Prácticas Clínicas.

Cordialmente,


RAMON FAYAD NAFFAH
Presidente CEI
c.c. Archivo

Carrera 24 No. 63C-69 Quinta Mutis -
Teléfono: 3474570 Ext. 380-249
Fax: 3474570 Ext. 210