

**INFLUENCIA DEL SEXO EN LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR CON  
CISATRACURIO**

**JOSE LUIS CAMACHO ARDILA  
JOSE NICOLAS MARTINEZ GOMEZ**

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA  
POSTGRADO EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN  
BUCARAMANGA  
2013**

**INFLUENCIA DEL SEXO EN LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR CON  
CISATRACURIO**

**JOSE LUIS CAMACHO ARDILA  
JOSE NICOLAS MARTINEZ GOMEZ**

Tesis de investigación para optar por el título de  
**ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN**

Director

**HECTOR HUGO TORRES WILCHES**  
Especialista en Anestesiología y Reanimación  
MSc Epidemiología

Co-Director y Asesor Epidemiológico  
**HECTOR JULIO MELÉNDEZ FLÓREZ**  
Especialista en Anestesiología y Reanimación  
Intensivista. MSc Epidemiología

**UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER  
FACULTAD DE SALUD  
ESCUELA DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA  
POSTGRADO EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN  
BUCARAMANGA**

**2013**

## **NOTA ACLARATORIA**

Esta obra literaria, denominada tesis y titulada “Influencia del sexo en la relajación neuromuscular con cisatracurio” es producto de una investigación de la Universidad Industrial de Santander, fue realizada como Tesis por los doctores José Luis Camacho Ardila y José Nicolás Martínez Gómez, para optar por el título de Especialista en Anestesiología y Reanimación y su investigador principal es el doctor Héctor Hugo Torres Wilches.

*A mis padres por su comprensión y a la persona que estuvo a mi lado por su apoyo incondicional para obtener este gran logro.*

*A mi mamita y mis hermanos, quienes han sido el motor para lograr este tan anhelado triunfo.*

## CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	17
1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO	18
1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION	18
1.2 HIPÓTESIS	18
2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE	19
2.1 RELAJANTES NEUROMUSCULARES	19
2.1.1.1 Reacciones Adversas	20
2.2 MONITOREO DE LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR Y RELAJACIÓN RESIDUAL	20
2.3 RELAJANTES NEUROMUSCULARES EN RELACIÓN CON EL SEXO	21
2.4 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA A LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES	22
2.4.1 Anestésicos Inhalatorios	22
2.4.2 Antibióticos	22
2.4.3 Temperatura	22
2.4.4 Anticonvulsivos	22
2.4.5 Magnesio	23
2.4.6 Calcio	23
2.4.7 Litio	23
2.4.8 Corticoesteroides	23
2.4.9 Otros Medicamentos	23
3. JUSTIFICACIÓN	24

4. OBJETIVOS	25
4.1 OBJETIVO GENERAL	25
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
5. MATERIALES Y MÉTODOS	26
5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	26
5.2 POBLACION Y MUESTRA	26
5.2.1 Criterios de Inclusión	26
5.2.2 Criterios de exclusión	27
5.3 TAMAÑO DE MUESTRA	28
5.4 FLUJOGRAMA	29
5.5 METODOLOGÍA Y TÉCNICA ANESTÉSICA	29
5.5.1 Monitorización Neuromuscular	30
6. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	31
6.1 VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL	31
6.2 VARIABLES RESULTADOS SECUNDARIOS	31
6.3 VARIABLE INDEPENDIENTE	31
6.4 VARIABLES CONFUSORAS O DE CONTROL:	32
7. PLAN DE ANÁLISIS	33
8. COMPONENTE ÉTICO	34
8.1 DESCRIPCIÓN	34
9. CONFLICTO DE INTERESES	35
10. RESULTADOS	36
11. DISCUSIÓN	41

12. CONCLUSIONES	43
13. RECOMENDACIONES	44
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45
ANEXOS	51

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
Figura No. 1. Flujograma de Selección de Pacientes	29

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla No. 1. Características demográficas de la población en estudio	37
Tabla No. 2. Tiempo de Reversión Espontánea según sexo	37
Tabla No. 3. Distribución de la población según la duración del TOF90	38
Tabla No. 4. Riesgo de TOF90 mayor al promedio según el sexo	38
Tabla No. 5. Comportamiento farmacodinámico del cisatracurio de acuerdo al sexo	39
Tabla No. 6. Modelo para explicar la variable de resultado TOF90 por regresión lineal múltiple	40
Tabla No. 7. Modelo final para explicar la variable de resultado TOF90 por regresión lineal múltiple, excluyendo la variable sexo.	40

## LISTA DE ANEXOS

	<b>Pág.</b>
Anexo A. Clasificación American Society of Anaesthesiologists (ASA)	51
Anexo B. Instrumento de Recolección de la Información	52
Anexo C. Consentimiento Informado Para la Participación en el Estudio	53
Anexo D. Desarrollo de Actividades	56
Anexo E. Costos	57

## RESUMEN

**TÍTULO:** INFLUENCIA DEL SEXO EN LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR CON CISATRACURIO\*

**AUTORES:** JOSE LUIS CAMACHO ARDILA, JOSE NICOLAS MARTINEZ GOMEZ\*\*

**PALABRAS CLAVES:** SEXO, BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES, MONITOREO NEUROMUSCULAR.

### DESCRIPCION:

**Objetivo:** Establecer si el sexo femenino es factor de riesgo en la duración de relajación neuromuscular producida por cisatracurio, medida mediante TOF90.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo analítico tipo cohorte prospectiva en 189 pacientes [el 49% (n=93) fueron hombres] sometidos a cirugía bajo anestesia general balanceada, utilizando cisatracurio a 0.1mg/Kg (2DE95) para la intubación orotraqueal. La variable resultado fue duración de la relajación neuromuscular según medida objetiva con aceleromiografía. Se excluyeron pacientes ASAIII o mayor, mayores de 65 años, índice de masa corporal (IMC)> 30 y uso de drogas que alteran la relajación neuromuscular.

**Resultados:** Ser del sexo femenino se comporta como factor de riesgo, con tiempo de reversión espontánea 3.6 minutos mayor y una instauración del bloqueo máximo (TOF0) 45 segundos más rápida, hallazgos con diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.0495$ ). Adicionalmente el modelaje por regresión lineal evidencio que por cada unidad de IMC superior a 18 el TOF90 se incrementa en 1.26 minutos (IC 95% de 0.48 a 2.05 minutos). No se reportaron eventos adversos.

**Conclusiones:** El sexo femenino, presenta una susceptibilidad mayor al efecto del RNM cisatracurio, representado por una duración más prolongada y una instauración más rápida del bloqueo neuromuscular, hallazgos que a pesar de ser estadísticamente significativos, podrían no tener relevancia clínica, la cual si pudiera ser importante en pacientes obesos y debe ser evaluado en otro estudio.

---

\* Tesis de Investigación

\*\* Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de cirugía. Especialización en Anestesiología y Reanimación. Director: Héctor Hugo Torres Wilches.

## ABSTRACT

**TITLE:** INFLUENCE OF SEXIN NEUROMUSCULAR RELAXATION WITH CISATRACURIUM\*

**AUTHOR:** JOSE LUIS CAMACHO ARDILA, JOSE NICOLAS MARTINEZ GOMEZ\*\*

**KEY WORDS:** SEX, CISATRACURIUM, NEUROMUSCULAR BLOCK, NEUROMUSCULAR MONITORING, TRAIN-OF-FOUR MONITORING.

### DESCRIPTION:

**Objective:** Set if the female is a risk factor in the duration of neuromuscular relaxation produced by cisatracurium, measured by TOF90.

**Methods:** An analytic descriptive study was conducted; a prospective cohort was made. Were analyzed 189 patients, all of them undergo surgery through general anesthesia, using 0.1mg/kg cisatracurium (2DE95) for tracheal intubation. Was established as main outcome variable the duration of neuromuscular relaxation using acceleromyography as an objective measure. We excluded patients with: ASA III or greater, > 65 years old, BMI> 30 and with use of drugs that modify neuromuscular relaxation.

**Results:** Being female behaves as a risk factor, with spontaneous reversal time 3.6 minutes longer and establishment of maximum block (TOF0) 45 seconds faster findings with statistically significant differences ( $p = 0.0495$ ). Additionally we observed an increase in 1.26 minutes the TOF90 (IC95% from 0.4 to 2.05 minutes) for each unit of BMI increased. No adverse events were observed.

**Conclusions:** Females has greater susceptibility to the muscle relaxant cisatracurium, characterized by longer duration and more rapid onset of neuromuscular blockade. These findings although statistically significant, may not have clinical relevance, which could be important if in obese patients and should be evaluated in another study.

---

\* Tesis de Investigación

\*\* Universidad Industrial de Santander. Facultad de Salud. Escuela de Medicina. Departamento de cirugía. Especialización en Anestesiología y Reanimación. Director: Héctor Hugo Torres Wilches.

## INTRODUCCIÓN

Durante los procedimientos anestésicos, los cálculos de dosis de medicamentos se realizan frecuentemente con base en el peso del paciente (real o ideal) y generalmente el sexo no es tenido en cuenta para este fin.

Las diferencias entre sexos pueden afectar la actividad farmacodinámica y farmacocinética de los medicamentos, lo que se traduce finalmente en mayor susceptibilidad a los efectos de los mismos y aparición de eventos adversos en unos más que en otros.<sup>1</sup> Es así como los efectos de los relajantes neuromusculares (RNM), pueden ser alterados por características como: edad, la condición médica (ASA), el sexo, peso y técnica anestésica. Estas características pueden prolongar el efecto bloqueante neuromuscular,<sup>2</sup> lo cual facilitaría una recuperación neuromuscular incompleta en el periodo posoperatorio, llevando a deterioro de la función faríngea, debilidad de los músculos de las vías respiratorias superiores y una respuesta ventilatoria a la hipoxia disminuida,<sup>3</sup> incrementando el riesgo de obstrucción de la vía aérea, aspiración, hipoxemia y necesidad de reintubación.<sup>4, 5</sup>

Existen hallazgos como el descrito por Torres HH et al.,<sup>6</sup> que sugieren la existencia de diferencia entre sexos en el tiempo de relajación, cuando se utiliza cisatracurio a dosis de 0.1mg/Kg, en contraposición a lo referido en la poca literatura publicada;<sup>7, 8</sup> hecho inquietante que debemos esclarecer para orientar el uso del cisatracurio como relajante neuromuscular, impactando sobre la seguridad de nuestros pacientes.

## **1. DESCRIPCIÓN DEL PROYECTO**

### **1.1 PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Es el sexo un factor de riesgo en la duración de la relajación neuromuscular producida por cisatracurio en pacientes bajo anestesia general balanceada?

### **1.2 HIPÓTESIS**

El sexo femenino se comporta como factor de riesgo para la duración de la relajación neuromuscular producida por el cisatracurio en pacientes bajo anestesia general balanceada.

## 2. MARCO TEÓRICO Y ESTADO DEL ARTE

### 2.1 RELAJANTES NEUROMUSCULARES

Los relajantes neuromusculares son medicamentos usados con frecuencia durante la administración de la anestesia para procedimientos quirúrgicos que requieren de acceso a la vía aérea y a cavidades, especialmente de abdomen y tórax. También son utilizados en las unidades de cuidado intensivo para facilitar la ventilación mecánica, cuando la sedación y analgesia no son suficientes.<sup>9</sup>

Una clasificación de los relajantes neuromusculares se realiza con base en su mecanismo de acción: como despolarizantes y no despolarizantes, dependiendo del efecto obtenido al unirse al receptor. Adicionalmente, de acuerdo a la duración clínica de acción, los RNM pueden también clasificarse como de acción ultracorta, corta, intermedia y de acción prolongada.<sup>10</sup>

**2.1.1 Cisatracurio.** El besilato de cisatracurio (agente no despolarizante y de acción intermedia), es uno de los 10 isómeros del atracurio y produce menor liberación de histamina. El pico de acción se alcanza más lentamente con cisatracurio que con atracurio a dosis equipotentes.<sup>11</sup>

El cisatracurio es tres veces más potente que el atracurio a una dosis efectiva 95 durante la anestesia balanceada.<sup>12</sup>

La eliminación depende de un mecanismo denominado tipo Hoffman (proceso químico dependiente de pH y temperatura).<sup>8</sup>

Las esterasas plasmáticas no parecen degradar el cisatracurio directamente, el mecanismo Hoffman es responsable del 77% de la eliminación, el mecanismo órgano dependiente aporta el resto (riñón, hígado y otras vías).<sup>5,7</sup>

Se ha utilizado para intubación orotraqueal, produciendo condiciones aceptables en corto tiempo dependientes de dosis.<sup>12</sup>

**2.1.1.1 Reacciones Adversas.** Se han descrito reacciones anafilácticas con el uso de cisatracurio.<sup>13-17</sup>

La incidencia de reacciones de hipersensibilidad durante la anestesia general se ha estimado en 1 en 13000 hasta 1 en 3180. El 50-70% de ellas son atribuibles a los relajantes neuromusculares.<sup>18</sup> Otras reacciones descritas incluyen broncoespasmo intermitente con uso de infusiones continuas para ventilación mecánica;<sup>19</sup> taquicardia, urticaria, eritema y prurito.<sup>20</sup>

## **2.2 MONITOREO DE LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR Y RELAJACIÓN RESIDUAL**

Una de las complicaciones asociadas con el uso de relajantes neuromusculares es el bloqueo neuromuscular residual, definido como la presencia de signos o síntomas de debilidad muscular en el periodo postoperatorio y monitoria TOF menor del 90% después de la administración de agentes bloqueantes neuromusculares en el intraoperatorio y cuenta con una incidencia en los diferentes estudios entre el 2 y el 62%.<sup>21, 22</sup>

La estimulación nerviosa mediante el tren de cuatro (TOF: Train of Four), consiste en la aplicación de cuatro estímulos eléctricos supramáximos. Cada estímulo se realiza cada 0.5 segundos (2Hz), (usualmente en el nervio ulnar, que inerva el músculo adductor del pulgar), la respuesta muscular del cuarto estímulo es comparada con la primera. La disminución de la fuerza de contracción del músculo con un estímulo nervioso repetitivo es la base de la prueba, el grado de disminución es proporcional a la intensidad del bloqueo neuromuscular. En la actualidad se define la relajación residual posoperatoria como un TOF menor de

0.9 (90%), pues se han asociado valores menores a este con disfunción faríngea e incremento en el riesgo de aspiración, valores de 0.8 se han relacionado con obstrucción de la vía aérea superior.<sup>4</sup>

La relajación muscular residual en el periodo posoperatorio puede incrementar el riesgo de obstrucción de la vía aérea, aspiración, hipoxemia, necesidad de reintubación, predisponiendo a complicaciones pulmonares.<sup>4, 9</sup>

### **2.3 RELAJANTES NEUROMUSCULARES EN RELACIÓN CON EL SEXO**

Existen pocos estudios en la literatura que evalúen el efecto del cisatracurio en relación con el sexo.<sup>6, 10, 23</sup>

El estudio realizado por Torres HH et al., en 2010, que consistió en un ensayo clínico controlado para valorar condiciones de intubación utilizando cisatracurio, evidenció un tiempo de relajación neuromuscular 9,4 minutos mayor en mujeres que en hombres.<sup>6</sup>

En otro estudio realizado por Shi HJ y Liang QB en 2011, encuentran que la DE95 para el sexo femenino es menor que la del grupo masculino, concluyendo entonces que el sexo femenino es más sensible al efecto relajante del cisatracurio.<sup>23</sup>

El estudio observacional prospectivo realizado por Schmith et al., publicado en 1998, encontró diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas entre ambos sexos, cuando se utilizó cisatracurio a diferentes dosis, pero esas diferencias no afectaron la recuperación clínica del bloqueo neuromuscular.<sup>8</sup>

El estudio experimental realizado por Adamus M et al., publicado en 2008, no encontró diferencia significativa en el tiempo de relajación neuromuscular entre

sexos, cuando usaban una dosis de cisatracurio de 0.1mg/Kg, durante la anestesia total intravenosa.<sup>10</sup>

Otro estudio realizado por Fassbender et al., en 2009, evaluando los predictores clínicos de la duración de acción del cisatracurio suministrado en dosis repetitivas, descartó el sexo como factor predictor.<sup>24</sup>

## **2.4 FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA A LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES**

**2.4.1 Anestésicos Inhalatorios.** Los anestésicos inhalatorios potencian el efecto bloqueante no despolarizante, potenciación que se traduce en una disminución de las necesidades de bloqueante neuromuscular y prolongación de la duración de acción del bloqueante neuromuscular así como de la recuperación del bloqueo.<sup>25,</sup>  
<sup>26</sup> La magnitud de la potenciación está relacionada con la duración de la anestesia, el anestésico inhalado y la concentración empleada.<sup>27</sup>

**2.4.2 Antibióticos.** Aminoglicósidos, polimixinas, lincomicina y clindamicina al ser combinados con bloqueantes neuromusculares, potencian el bloqueo producido, mediante diversos mecanismos farmacológicos como disminución de liberación de acetilcolina y bloqueo de los receptores colinérgicos postsinápticos, entre otros.<sup>28</sup>

**2.4.3 Temperatura.** La hipotermia prolonga la duración de acción de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Los mecanismos propuestos incluyen: disminución de la excreción renal o hepática, alteraciones en el volumen de distribución del medicamento y cambios en el pH.<sup>29</sup>

**2.4.4 Anticonvulsivos.** Tienen acción depresora de la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular. Pacientes que reciben tratamiento crónico con estos medicamentos, muestran resistencia a la acción de algunos bloqueantes

neuromusculares, esto traducido en una recuperación más acelerada del bloqueo y necesidad de aumentar dosis para lograr bloqueo completo.<sup>30</sup>

**2.4.5 Magnesio.** El sulfato de magnesio, utilizado en el manejo de pacientes preeclámpticas, potencia el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio.<sup>31</sup>

**2.4.6 Calcio.** La hipercalcemia del hiperparatiroidismo se asocia a menor sensibilidad al atracurio y menor duración del bloqueo neuromuscular.<sup>32</sup>

**2.4.7 Litio.** En pacientes tratados con carbonato de litio se ha observado una prolongación del efecto relajante con bloqueantes neuromusculares despolarizantes y no despolarizantes.<sup>33</sup>

**2.4.8 Corticoesteroides.** Antagonizan el efecto de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, disminuyendo la sensibilidad a los mismos.<sup>34</sup>

El uso de corticosteroides en combinación con bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en pacientes críticos, se asocia con debilidad prolongada.<sup>35</sup>

**2.4.9 Otros Medicamentos.** Tamoxifeno (antiestrógeno), posiblemente potencia los efectos del atracurio (bloqueante neuromuscular no despolarizante).<sup>36</sup>

Organosfosforados, metoclopramida, tacrina y ecotiofato deprimen la actividad colinesterasa y prolongan la duración del bloqueo neuromuscular.<sup>37</sup>

### 3. JUSTIFICACIÓN

Existen hallazgos controversiales en la literatura como el estudio de Torres HH et al.,<sup>6</sup> en el cual se encontraron diferencias significativas entre sexos, con un tiempo de relajación neuromuscular de 9.4 minutos mayor en la población de sexo femenino comparado con el sexo masculino, cuando se utilizó cisatracurio para evaluar condiciones de intubación y otros como los descritos por Schmith<sup>8</sup>, Adamus<sup>10</sup>, y Fassbender<sup>24</sup>, en los que no se encontraron diferencias entre sexos al utilizar cisatracurio como relajante.

Estos hallazgos aún no habían sido estudiados en nuestra población y debían ser confirmados mediante un estudio, que permitiera esclarecer y orientar la utilización del cisatracurio como relajante neuromuscular en nuestro medio, lo que justificó la realización del presente estudio.

## **4. OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GENERAL**

Determinar si el sexo femenino es factor de riesgo en la duración de la relajación neuromuscular (hasta el TOF 90) producida por cisatracurio.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Establecer si existe diferencia en el tiempo promedio de recuperación TOF 25% y TOF 75% entre hombres y mujeres luego de la administración de cisatracurio.
- Describir las variables sociodemográficas de los grupos del estudio y su relación con el tiempo promedio de relajación neuromuscular.
- Describir los eventos adversos atribuibles al cisatracurio

## 5. MATERIALES Y MÉTODOS

### 5.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Con la finalidad de evaluar el sexo como factor de riesgo asociado en la duración de la relajación neuromuscular producida por cisatracurio en pacientes bajo anestesia general balanceada, se realizó un estudio analítico tipo cohorte prospectiva.

### 5.2 POBLACION Y MUESTRA

**Población referencia:** pacientes del Hospital Universitario de Santander.

**Población blanco:** pacientes que fueron llevados a cirugía urgente o programada del Hospital Universitario de Santander durante el periodo comprendido entre febrero de 2012 y febrero de 2013.

**Población elegible:** hombres y mujeres con edades entre 18 y 65 años, llevados a cirugía urgente o programada en el Hospital Universitario de Santander y que recibieron anestesia general balanceada.

**Población a estudio:** pacientes elegibles que cumplieron con los criterios de inclusión.

#### 5.2.1 Criterios de Inclusión

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años.
- Pacientes clasificados por la American Society of Anaesthesiologists (ASA) como 1 y 2. (Ver Anexo A)

- Pacientes en quienes se realizó el procedimiento bajo anestesia general balanceada con remifentanilo y sevoflurano.
- Pacientes en quienes para la intubación orotraqueal se utilizó como bloqueante neuromuscular el cisatracurio a 2DE95 (0.1mg/Kg) IV en dosis única durante 5 segundos.
- Procedimientos con tiempo quirúrgico aproximado de 90 minutos.
- Pacientes que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado.

### **5.2.2 Criterios de exclusión**

- Pacientes con índice de masa corporal (IMC) menor de 18 y mayor de 30.
- Pacientes con enfermedad neuromuscular, hepática o renal.
- Técnicas anestésicas en las cuales se utilizaron otros agentes inhalados diferentes al sevoflurano.
- Pacientes en los que se usó durante el periodo preoperatorio o transoperatorio, medicamentos que pudiesen alterar la farmacocinética o farmacodinamia de los relajantes neuromusculares como: Antibióticos (aminoglucósidos), anticonvulsivantes, glucocorticoides (terapia crónica) o antiestrógenos.
- Pacientes que requirieron dosis de refuerzo del bloqueante neuromuscular.

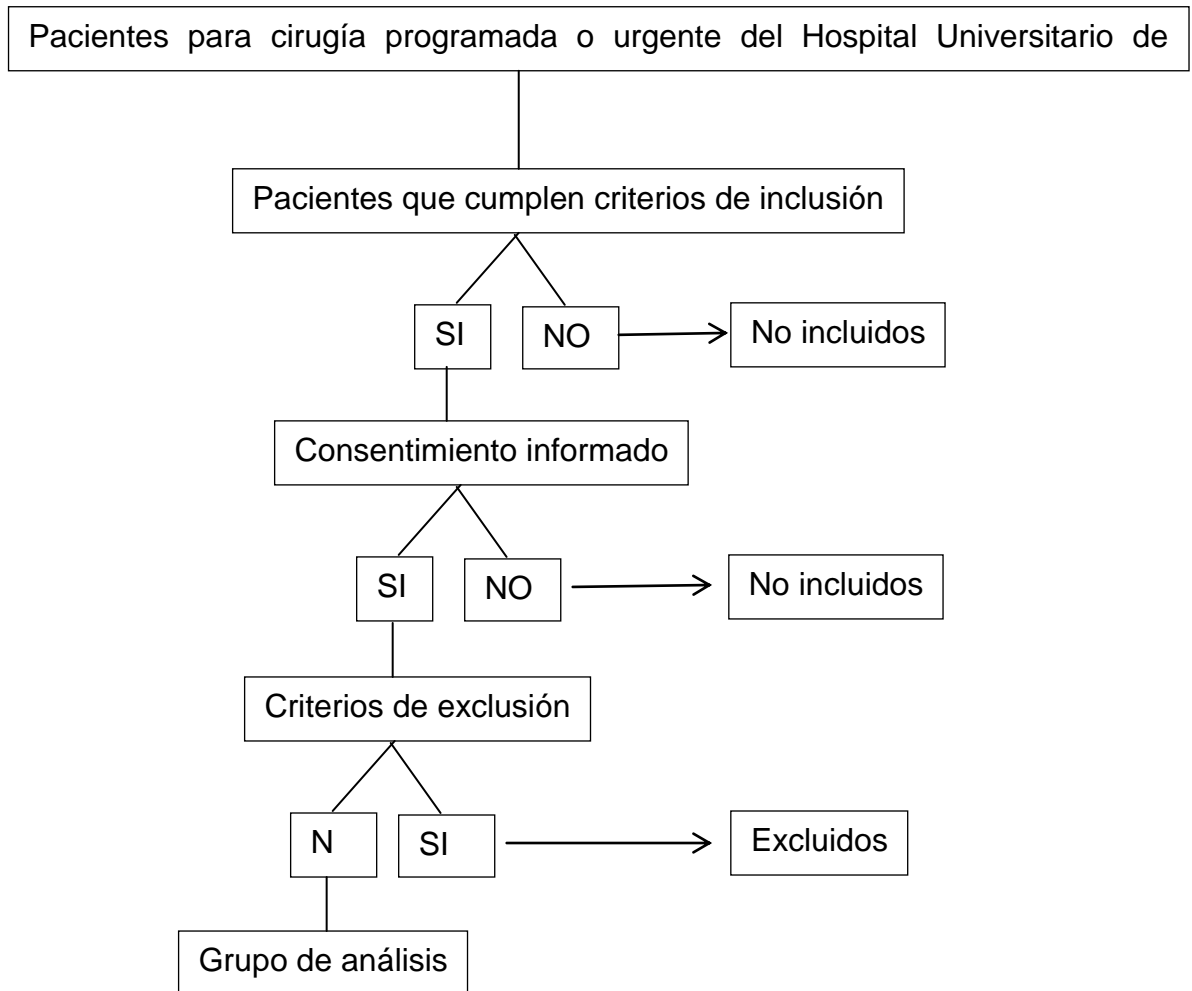
### **5.3 TAMAÑO DE MUESTRA**

El tamaño de muestra fue calculado mediante el programa STATA en su versión número 11.

Asumiendo un intervalo de confianza del 95%, nivel alfa del 5% y 80% de poder y un tiempo de duración de la reversión espontánea de la relajación neuromuscular de 10 minutos mayor en el grupo de mujeres comparado con el grupo de hombres, basado en los resultados obtenidos en el trabajo de Torres HH et al., 6 y considerando un 10% de pérdidas, se requieren 94 individuos en cada grupo para el modelo propuesto.

## 5.4 FLUJOGRAMA

Figura No. 1. Flujoograma de Selección de Pacientes



## 5.5 METODOLOGÍA Y TÉCNICA ANESTÉSICA

La anestesia estuvo a cargo del anesthesiólogo asignado al caso y un residente bajo su supervisión y la presente investigación no proponía ningún tipo de intervención. Como parte del estudio se realizó monitoreo de la relajación neuromuscular a todos los pacientes usando aceleromiografía.

Describiremos cómo realizamos el monitoreo de la RNM en los pacientes que quedaron incluidos en el estudio:

- Monitoreo de la relajación neuromuscular a todos los pacientes durante el acto anestésico, utilizando monitor TOF Watch SX previamente calibrado y ubicado en el miembro superior que se hallaba libre de presiones externas como por ejemplo el brazalete del tensiómetro. La monitoria de relajación neuromuscular culminó cuando el paciente tenía un TOF mayor o igual al 90% en por lo menos 3 mediciones consecutivas.

**5.5.1 Monitorización Neuromuscular.** El proceso de la relajación neuromuscular con sus variables fueron medidos mediante el control TOF por aceleromiografía y según las recomendaciones sobre buenas prácticas en la investigación con relajantes neuromusculares del Acta Anestesiológica Escandinávica.<sup>2, 38</sup>

## 6. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

### 6.1 VARIABLE RESULTADO PRINCIPAL

Variable	Definición	Tipo
Duración TOF 90%	Tiempo desde la aplicación del relajante neuromuscular hasta recuperar la proporción TOF en 90% o más.	Cuantitativa de razón en minutos

### 6.2 VARIABLES RESULTADOS SECUNDARIOS

Variable	Definición	Tipo
TOF 0	Tiempo de bloqueo máximo: Tiempo desde la Administración del cisatracurio hasta la supresión de todas las respuestas	Cuantitativa de razón en minutos
TOF 25%	Tiempo desde la aplicación del relajante neuromuscular hasta recuperar la proporción TOF en 25% o más.	Cuantitativa de razón en minutos
TOF 75%	Tiempo desde la aplicación del relajante neuromuscular hasta recuperar la proporción TOF en 75% o más.	Cuantitativa de razón en minutos

### 6.3 VARIABLE INDEPENDIENTE

Variable	Definición	Tipo
Sexo	Hombre Mujer	Cualitativa nominal dicotómica

#### 6.4 VARIABLES CONFUSORAS O DE CONTROL:

<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Tipo</b>
Edad	Números de años cumplidos	Cuantitativa de razón en años cumplidos
Peso	Peso en kilogramos	cuantitativa de razón en kilogramos
Talla	Talla en centímetros.	Cuantitativa de razón en centímetros
IMC:	Peso/talla en metros <sup>2</sup>	Cuantitativa de razón
Clasificación ASA	De acuerdo a la American Society of Anaesthesiologists Clasificada de 1 a 5	Cualitativa ordinal

#### Recolección de datos

El consentimiento informado se diligenciaba una vez se definía como paciente potencialmente elegible, previo al acto anestésico. Se aplicaba el instrumento de recolección de datos que incluye la monitoria TOF. (Ver Anexo B)

## 7. PLAN DE ANÁLISIS

Toda la información obtenida en los instrumentos de recolección de datos, fue tabulada electrónicamente y posteriormente analizada con el paquete estadístico STATA en su versión 11.0.

Las características clínicas de los pacientes son descritas usando medias y proporciones y su respectivo intervalo de confianza del 95% (IC95%).

Las diferencias entre sexos respecto a la duración de la relajación neuromuscular fueron examinadas con la prueba t de Student,  $\chi^2$  o análisis de varianza según el caso, para evaluar las diferencias entre las variables dicotómicas y continuas respectivamente.

Se realizó análisis bivariado, multivariado y modelaje, calculando el RR como medida de impacto.

Se asumieron como diferencias estadísticamente significativas aquellas donde el valor de p fuese inferior a 0.05.

## **8. COMPONENTE ÉTICO**

### **8.1 DESCRIPCIÓN**

Este trabajo fue considerado un estudio de no intervención y fue realizado bajo las consideraciones consignadas en la Declaración de Helsinki – 59a asamblea Seúl 2008<sup>39</sup> y el Ministerio de Protección Social de Colombia, Resolución 8430 - capítulo V año 1993.<sup>40</sup>

Se realizó consentimiento informado escrito y fue avalado por el comité de ética de la institución (DIEF).

En esta investigación prevaleció el respeto a la dignidad, la protección de los derechos y bienestar de los pacientes; la participación fue voluntaria y se realizó diligenciamiento del consentimiento informado (Ver Anexo C), donde se explicó la razón y utilidad de su participación, así como también los procedimientos a los que sería sometido y los eventuales efectos que estos pudieran desencadenar. La confidencialidad de los datos y la privacidad de los individuos fueron protegidas y la participación de los pacientes fue realizada mediante la aplicación de los criterios de inclusión sin discriminación de otra naturaleza.

## **9. CONFLICTO DE INTERESES**

Los investigadores declaramos no tener conflicto de intereses y la mayoría de recursos fueron aportados por los investigadores y la Universidad Industrial de Santander. Ver anexo de costos.

## **10. RESULTADOS**

El trabajo fue avalado por el comité de ética interinstitucional del Hospital Universitario de Santander y la Universidad Industrial de Santander. Se recolectaron los pacientes durante un período de 13 meses (del 1 de febrero de 2012 al 28 de febrero de 2013). Se reclutaron 189 pacientes que aceptaron participar y cumplieron los criterios de inclusión para participar en el estudio, de manera consecutiva, de los cuales 93 fueron hombres y 96 fueron mujeres. Se diligenció el consentimiento informado en cada uno de ellos (Ver figura 1). No hubo pérdidas durante el seguimiento.

### **Características basales de los pacientes**

La edad promedio de la población fue de 36.6 (DS 13.02) años, con un rango de edad entre 18 y 65 años

Para ajustar y evaluar la diferencia respecto al ASA, se analizó por categorías de forma bivariada descartando el efecto de confusión y la necesidad de ajustar por esta variable.

Se encontraron diferencias en cuanto al peso, resultando en un promedio más alto para los hombres, lo que se obvió al trabajar con el IMC. Ver tabla No. 1.

Tabla No. 1. Características demográficas de la población en estudio

Variable	Sexo		Valor de p
	Femenino	Masculino	
Edad (años) *	37.1 ± 12.84	36.1 ± 13.24	0.610
ASA 1/2 (%)	67.7 / 32.3	85.5 / 13.5	0.002
IMC (Kg/m2) *	24.25 ± 2.66	23.65 ± 2.46	0.108
Peso (Kg) *	61.28 ± 9.79	67.31 ± 9.32	0.000

\*Datos presentados como promedio ± desviación estándar.  
kg (Kilogramos) m (metros). IMC (índice de masa corporal).

### Tiempo de Reversión Espontánea

Nuestra variable resultado, el tiempo transcurrido entre la administración del cisatracurio y la reversión espontánea, fue en promedio para la población de estudio de 89.07 (DS 15.04) minutos, con un rango entre 50 y 137 minutos. Variable que mostro diferencia significativa respecto al sexo con una diferencia de 3.6 minutos, mayor para la cohorte de sexo femenino ( $p=0.0495$ ). Ver Tabla No 2

Tabla No. 2. Tiempo de Reversión Espontánea según sexo

Tiempo (Promedio en min)	Sexo		Valor p
	Femenino	Masculino	
TOF90	90.9	87.29	0.0495

Para evaluar la medida de impacto del sexo en el TOF 90 se dicotomizó la variable resultado según el promedio, obteniendo un RR para el sexo femenino de 1.31 sin que esto tuviera significancia estadística ( $p 0.0695$ ). Ver tablas No 3 y 4.

Tabla No. 3. Distribución de la población según la duración del TOF90

Duración del TOF90	Sexo	
	Mujer % (n)	Hombre % (n)
Mayor del promedio	55.91 (52)	42.71 (41)
Menor del promedio	44.09 (41)	57.29 (55)
TOTAL	100 (93)	100 (96)
p = 0.069		

Teniendo en cuenta la distribución de la población de acuerdo con la variable TOF90 dicotomizada en esta forma, se calculó el riesgo relativo para ser mujer y tener un TOF90 mayor que el promedio del total de la población: Ver tabla No 4.

Tabla No. 4. Riesgo de TOF90 mayor al promedio según el sexo

VARIABLE	RR	IC	P
Sexo F/M	1.31	0.976-1.756	0.0695

Riesgo Relativo de 1.3, quiere decir que el ser mujer confiere un riesgo 1.3 veces más alto que el ser hombre de tener un TOF90 por encima del promedio de 89.07 minutos, sin que haya sido estadísticamente significativo ( $p= 0.0695$ ).

### Comportamiento de las otras variables farmacodinámicas

Para las otras variables que se tuvieron en cuenta para describir el comportamiento farmacodinámico, el tiempo al bloqueo máximo, llamado en nuestro estudio TOF0 (tiempo desde la administración del cisatracurio hasta la supresión de todas las respuestas) encontramos una diferencia de 45 segundos a favor del sexo femenino, (en promedio 5.09 minutos. contra 5.83 minutos

respectivamente), diferencia que se mostró estadísticamente significativa ( $p=0.005$ ), lo que también será objeto de discusión.

Los siguientes puntos de corte tenidos en cuenta fueron el  $TOF_{25}$  y el  $TOF_{75}$ . Para estas variables el comportamiento fue sin diferencia estadísticamente significativa para el primero, pero si para el segundo, mostrando una instauración del bloqueo más rápida para el sexo femenino pero una reversión de la relajación más demorada en esta cohorte. Ver tabla No. 5.

Tabla No. 5. Comportamiento farmacodinámico del cisatracurio de acuerdo al sexo

TIEMPO (Promedio en min)	Sexo		Valor p
	Femenino	Masculino	
$TOF_0$	5.09	5.83	0.005
$TOF_{25}$	43.56	41.99	0.25
$TOF_{75}$	78.86	75.42	0.044
$TOF_{90}$	90.9	87.29	0.0495

### Análisis Multivariado

Al estudiar el modelo completo por regresión lineal múltiple con todas las variables de control (edad, IMC, ASA) el sexo no explicó el comportamiento de los datos, mientras que la variable de control IMC, si podría explicarlo, es decir, si tiene una significancia estadística y podríamos decir que con un 95% de confianza por cada unidad de IMC el  $TOF_{90}$  puede aumentar de 0.4 a 2.05 unidades. La edad se descartó por qué no aportaba al modelo. Ver tabla No. 6.

Tabla No. 6. Modelo para explicar la variable de resultado TOF90 por regresión lineal múltiple

<b>Variable</b>	<b>Coeficiente</b>	<b>P</b>	<b>IC 95%</b>	
Sexo	1.806339	0.373	-2.182113	5.79479
IMC	1.264906	0.002	0.482304	2.047508
ASA	2.526388	0.308	-2.347532	7.400308

Como la variable sexo no fue significativa, el modelo final solo incluyó la edad y el IMC como variables significativas. Explicándonos que por cada año de incremento en la edad, se produce un incremento de 0,19 minutos de TOF90 y adicionalmente por cada unidad de incremento en el IMC, el TOF 90 se aumenta en 0.9minutos. Ver tabla No. 7.

Tabla No. 7. Modelo final para explicar la variable de resultado TOF90 por regresión lineal múltiple, excluyendo la variable sexo.

<b>Variable</b>	<b>Coeficiente</b>	<b>P</b>	<b>IC 95%</b>	
Edad	0.1894503	0.025	0.0246268	- 0.3542738
IMC	0.8932446	0.036	0.0592393	- 1.72725

## 11. DISCUSIÓN

El objetivo de este estudio fue establecer si el sexo femenino era factor de riesgo en la duración del tiempo de relajación neuromuscular producida por el cisatracurio, lo cual se demostró, encontrando diferencia estadísticamente significativa en el tiempo de reversión espontánea (TOF90), siendo este tiempo mayor en mujeres (3.6 minutos más que en hombres),  $p < 0.05$ ; diferencia que desde el punto de vista clínico pudiera no tener mayor impacto. Cuando esta diferencia la evaluamos con medidas de impacto a partir del promedio del TOF el RR persiste mayor en el sexo femenino (1.31) pero sin diferencia significativa  $p = 0.0695$ .

Nuestros resultados corroboran lo encontrado en el estudio realizado por nuestro director de tesis (Torres HH et al.)<sup>6</sup> pero con una diferencia mayor (9,4 vs 3.6 minutos), lo cual influyó en el cálculo del tamaño muestral.

Partiendo del hecho que encontramos diferencias entre el sexo femenino y el masculino, estas diferencias entre sexos podrían atribuirse a múltiples variables; entre ellas están la masa muscular y la masa grasa, de tal forma que el sexo femenino tendría un menor número de receptores y a su vez una mayor susceptibilidad a la acción de los RNM.<sup>41</sup>

Nosotros encontramos una instauración del bloqueo máximo (TOF0) más rápido en mujeres, lo cual es indicativo de una mayor susceptibilidad del sexo femenino al efecto del RNM, hallazgo similar fue descrito por Shi HJ, et al.<sup>23</sup>

La recuperación más tardía en el sexo femenino, dado por la recuperación TOF 25% y TOF 75%, podría ser igualmente atribuible a las diferencias en la composición corporal entre los dos sexos; así mismo el hecho de encontrar una

asociación directa entre el IMC y la recuperación espontánea al TOF 90%, estaría a favor de esta observación.

Nuestros hallazgos sugieren que el IMC debe ser tenido en cuenta como un factor de riesgo que prolonga el tiempo de reversión espontánea. Estudios previos que han evaluado el comportamiento del cisatracurio en pacientes obesos, han concluido que el efecto del RNM es más prolongado en pacientes obesos a quienes se les administra dosis de cisatracurio calculada con base en el peso real comparado con pacientes de peso normal u obesos a quienes se les administra dosis calculada por peso ideal.<sup>44</sup>

Este hallazgo debe ser puesto en evidencia clínica en otro estudio, mediante un Ensayo Clínico Controlado ECC.

Nosotros, no encontramos eventos adversos atribuibles al cisatracurio, hecho acorde a lo descrito en la literatura, pues la incidencia de los mismos durante la anestesia general es muy baja.<sup>18</sup>

Nuestros hallazgos, aun cuando pudieron ser significativos estadísticamente en análisis bivariado, no parecen tener una relevancia importante en la práctica clínica. Se requiere de futuros estudios de tipo ECC para demostrarlo y basados en nuestros hallazgos, dejamos como aporte el cálculo de muestra (194 pacientes por grupo).

## 12. CONCLUSIONES

1. El sexo femenino es más susceptible a la relajación neuromuscular evaluada mediante el TOF 90, sin que su repercusión clínica pudiera ser significativa.
2. En el sexo femenino, la instauración del bloqueo máximo dada por el TOF 0 fue más rápida y estadísticamente significativo.
3. El TOF75 fue mayor y estadísticamente significativo en el sexo femenino.
4. La edad y el índice de masa corporal pudieran estar asociados a una mayor duración de la relajación neuromuscular medida mediante TOF 90.
5. No se reportaron eventos adversos en los casos estudiados.

### **13. RECOMENDACIONES**

Debe realizarse un estudio con mayor poder, un ensayo clínico, para dilucidar si las diferencias encontradas en este estudio son reales y tienen significado clínico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ciccone G, Holdcroft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1999; 82:255-65.
2. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J; 8th International Neuromuscular Meeting. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007 Aug;51(7):789-808.
3. Fagerlund MJ, Kåhlin J, Ebberyd A, Schulte G, Mkrtchian S, Eriksson LI. The human carotid body: expression of oxygen sensing and signaling genes of relevance for anesthesia. *Anesthesiology.* 2010 Dec; 113(6):1270-9.
4. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg.* 2010 Jul;111(1):120-8.
5. Tsai CC, Chung HS, Chen PL, Yu CM, Chen MS, Hong CL. Postoperative residual curarization: clinical observation in the post-anesthesia care unit. *Chang Gung Med J.* 2008 Jul-Aug;31(4):364-8.
6. Torres HH. Inducción anestésica multimodal usando cisatracurio a bajas dosis versus inducción endovenosa. Comparación de condiciones de intubación [Tesis]. Temuco: Universidad de la Frontera. Facultad de Medicina; 2010.
7. Kisor DF, Schmith VD, Wargin WA, Lien CA, Ornstein E, Cook DR. Importance of the organ-independent elimination of cisatracurium. *Anesth Analg.* 1996 Nov;83(5):1065-71.

8. Schmith VD, Fiedler-Kelly J, Phillips L, Grasela TH Jr. Prospective use of population pharmacokinetics/pharmacodynamics in the development of cisatracurium. *Pharm Res.* 1997 Jan;14(1):91-7.
9. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med.* 1995 Jun 22;332(25):1691-9.
10. Adamus M, Gabrhelik T, Marek O. Influence of gender on the course of neuromuscular block following a single bolus dose of cisatracurium or rocuronium. *Eur J Anaesthesiol.* 2008 Jul;25(7):589-95.
11. Stevens JB, Walker SC, Fontenot JP. The clinical neuromuscular pharmacology of cisatracurium versus vecuronium during outpatient anesthesia. *Anesth Analg.* 1997 Dec;85(6):1278-83.
12. Bluestein LS, Stinson LW Jr, Lennon RL, Quessy SN, Wilson RM. Evaluation of cisatracurium, a new neuromuscular blocking agent, for tracheal intubation. *Can J Anaesth.* 1996 Sep;43(9):925-31.
13. Clendenen SR, Harper JV, Wharen RE Jr, Guarderas JC. Anaphylactic reaction after cisatracurium. *Anesthesiology.* 1997 Sep;87(3):690-2.
14. Yang YL, Huang HW, Yip HK, Jawan B, Tseng CC, Lu HF. Acute coronary syndrome in cisatracurium-induced anaphylactic shock: Kounis syndrome. *Acta Anaesthesiol Taiwan.* 2008 Dec;46(4):184-6.
15. Fraser BA, Smart JA. Anaphylaxis to cisatracurium following negative skin testing. *Anaesth Intensive Care.* 2005 Dec;33(6):816-9.

16. Rieder J, Gruber G, Bodrogi F, Lirk P, Hoffmann G. Anaphylactoid reaction to cisatracurium may be explained by atracurium metabolites. *Anesth Analg*. 2003 Jan;96(1):301.
17. Krombach J, Hunzelmann N, Köster F, Bischoff A, Hoffmann-Menzel H, Buzello W. Anaphylactoid reactions after cisatracurium administration in six patients. *Anesth Analg*. 2001 Nov;93(5):1257-9.
18. Moneret-Vautrin DA, Mertes PM. Anaphylaxis to general anesthetics. *Chem Immunol Allergy*. 2010;95:180-9.
19. Newman PJ, Quinn AC, Grounds RM, Hunter JM, Boyd AH, Eastwood NB, et al. A comparison of cisatracurium (51W89) and atracurium by infusion in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1997 Jul;25(7):1139-42.
20. Movafegh A, Amini S, Sharifnia H, Torkamandi H, Hayatshahi A, Javadi M. Cost analysis and safety comparison of Cisatracurium and Atracurium in patients undergoing general anesthesia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Feb;17(4):447-50.
21. Chen C, Yamaguchi N, Varin F. Dose-dependency of pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters after intravenous bolus doses of cisatracurium. *Br J Anaesth*. 2008 Dec; 101(6):788-97.
22. Moore EW, Hunter JM. The new neuromuscular blocking agents: do they offer any advantages? *Br J Anaesth*. 2001 Dec;87(6):912-25.
23. Shi HJ, Liang QB. Impact of gender on the dose-effect relationship of cisatracurium. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*. 2011 Jun;31(7):1287-9.

24. Fassbender P, Geldner G, Blobner M, Hofmockel R, Rex C, Gautam S, et al. Clinical predictors of duration of action of cisatracurium and rocuronium administered long-term. *Am J Crit Care*. 2009 Sep;18(5):439-45.
25. Saitoh Y, Toyooka H, Amaha K. Recoveries of post-tetanic twitch and train-of-four responses after administration of vecuronium with different inhalation anaesthetics and neuroleptanaesthesia. *Br. J. Anaesth*. 1993 Sep; 70 (4): 402-404.
26. Cannon JE, Fahey MR, Castagnoli KP, Furuta T, Canfell PC, Sharma M, et al. Continuous infusion of vecuronium: the effect of anesthetic agents. *Anesthesiology*. 1987 Oct;67(4):503-6.
27. Miller R. *Miller anesthesia*. 6a ed. Madrid. Elsevier Churchill Livingstone; 2005 p.481-572.
28. Sokoll MD, Gergis SD. Antibiotics and neuromuscular function. *Anesthesiology*. 1981 Aug;55(2):148-59.
29. Caldwell JE, Heier T, Wright PM, Lin S, McCarthy G, Szenohradzky J, et al. Temperature-dependent pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium. *Anesthesiology*. 2000 Jan;92(1):84-93.
30. Ornstein E, Matteo RS, Schwartz AE, Silverberg PA, Young WL, Diaz J. The effect of phenytoin on the magnitude and duration of neuromuscular block following atracurium or vecuronium. *Anesthesiology*. 1987 Aug;67(2):191-6.
31. Hino H, Kaneko I, Miyazawa A, Aoki T, Ishizuka B, Kosugi K, et al. Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in patient with triple pregnancy treated with magnesium sulfate. *Masui*. 1997 Feb;46(2):266-70.

32. Al-Mohaya S, Naguib M, Abdelatif M, Farag H. Abnormal responses to muscle relaxants in a patient with primary hyperparathyroidism. *Anesthesiology*. 1986 Nov;65(5):554-6.
33. Hill GE, Wong KC, Hodges MR. Lithium carbonate and neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology*. 1977 Feb;46(2):122-6.
34. Arts WF, Oosterhuis HJ. Long-term effect of glucocorticosteroids on neuromuscular blocking in mice. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1977 Jul;40(7):675-7.
35. Koshy K, Zochodne DW. Neuromuscular complications of critical illness. *Handb Clin Neurol*. 2013;115:759-80.
36. Naguib M, Gyasi HK. Antiestrogenic drugs and atracurium--a possible interaction? *Can Anaesth Soc J*. 1986 Sep;33(5):682-3.
37. Feldman S, Karalliedde L. Drug interactions with neuromuscular blockers. *Drug Saf*. 1996 Oct;15(4):261-73.
38. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology*. 2008 Jun;108(6):1117-40.
39. Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Declaración de Helsinki. 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008.

40. Ministerio de Salud de Colombia. Por la cual se establecen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud. Resolución Número 8430 de 1993.
41. Meretoja OA. Neuromuscular blocking agents in paediatric patients: influence of age on the response. *Anaesth Intensive Care*. 1990 Nov;18(4):440-8.
42. Xue FS, Zhang YM, Liao X, Liu JH, An G. Influences of age and gender on dose response and time course of effect of atracurium in anesthetized adult patients. *J Clin Anesth*. 1999 Aug;11(5):397-405.
43. Buchanan FF, Myles PS, Leslie K, Forbes A, Cicuttini F. Gender and recovery after general anesthesia combined with neuromuscular blocking drugs. *Anesth Analg*. 2006 Jan;102(1):291-7.
44. Leykin Y, Pellis T, Lucca M, Lomangino G, Marzano B, Gullo A. The effects of cisatracurium on morbidly obese women. *Anesth Analg*. 2004 Oct;99(4):1090-4.

## ANEXOS

### Anexo A. Clasificación American Society of Anaesthesiologists (ASA)

<b>Clase ASA</b>	<b>DEFINICIÓN</b>
1	Paciente sano, no tiene ninguna enfermedad fuera de su proceso quirúrgico.
2	Paciente con enfermedad sistémica leve o moderada, causada por la condición quirúrgica o por otro proceso patológico, medicamente controlada.
3	Paciente con enfermedad sistémica severa, la cual limita la actividad, pero no es incapacitante.
4	Paciente con enfermedad sistémica severa, incapacitante, la cual es un amenaza constante para la vida.
5	Paciente moribundo, no se espera que sobreviva en las siguientes 24 horas con o sin cirugía.
6	Paciente previamente sano, con daño cerebral agudo e irreversible.
E	Indica cirugía de emergencia para cualquier clase.

Tomada y adaptada de COHEN, M.M.; DUNCAN, P.G. and TATE, R.B. JAMA 1988 vol 260. P 2859

Anexo B. Instrumento de Recolección de la Información

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE SANTANDER - UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER										
POSGRADO EN ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN										
INFLUENCIA DEL SEXO EN LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR CON CISATRACURIO. ESTUDIO OBSERVACIONAL PROSPECTIVO.										
Fecha:										
<b>Identificación del participante</b>										
Nombre:					HC:					
Dirección:					Tel:					
Sexo		Hombre				Mujer				
Edad (18-65 años) :										
Peso: _____ kg			Talla: _____ cm			IMC (18-30) :				
ASA	1	ASA	2	Técnica anestésica general balanceada con sevoflorane						
<b>Comorbilidades</b>										
No inclusión: Enfermedad neuromuscular, hepática o renal.							Si		No	
<b>Criterios de exclusión</b>										
Fármacos (uso pre o transoperatorio) :Aminoglucósidos, Anticonvulsivantes, Glucocorticoides (terapia crónica), Azatioprina, Antiestrógenos, Furosemida							Si		No	
Refuerzo de relajación neuromuscular:							Si		No	
Cirugía		Urgente		Programa		Especialidad:				
Diagnóstico pre quirúrgico:										
Procedimiento(s) realizado:										
Eventos IOP		Urticaria		Hipotensión		Hiperreactividad bronquial		Angioedema		
Otros:										
Hora de aplicación del RNM:										
Hora hasta alcanzar dos respuestas:										
Hora hasta alcanzar TOF>90:										
TOF 0					TOF 25%					
TOF 75%					TOF 90%					
Nota: Cualquier información adicional favor comunicarse con el Dr José Nicolás Martínez, Dr Jose Luis Camacho o Dr Héctor Torres a los teléfonos:318 4358393 / 311 5585752/ 3188015187										

## Anexo C. Consentimiento Informado Para la Participación en el Estudio

Influencia del sexo en la relajación neuromuscular con cisatracurio.

Fecha: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

HC: \_\_\_\_\_

Documento de Identificación \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

Yo, \_\_\_\_\_ identificado con cédula de ciudadanía No \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ que voy a ser intervenido quirúrgicamente de \_\_\_\_\_

Información para el paciente:

A usted se le ha informado que: es un paciente al que se le realizará un procedimiento quirúrgico bajo anestesia general, requiriendo la utilización del medicamento denominado cisatracurio, el cual está aprobado por el Ministerio de Salud para su uso en seres humanos.

En el estudio se realizará monitoreo de la relajación neuromuscular, el cual se realizará mientras usted está bajo los efectos de los anestésicos.

La información sobre el tiempo de acción de este medicamento, ayudará a tomar mejores decisiones y posiblemente realizar ajustes de dosis del medicamento en un futuro y así disminuir el riesgo de complicaciones asociadas con este.

### **Tipo de estudio, Procedimientos y Riesgos**

El presente estudio está catalogado como de no intervención.

Si usted acepta participar, no correrá ningún riesgo adicional a los propios del acto anestésico y quirúrgico y la información obtenida sólo será utilizada con fines investigativos y académicos.

## **Beneficios y Compensación**

Su participación en este estudio no tendrá ningún costo. Ni usted, ni otra persona involucrada en el estudio, recibirá beneficios laborales, económicos o políticos como parte de pago por su participación.

El presente estudio no está patrocinado por ninguna casa fabricante de las drogas que se utilizarán. Los resultados del presente estudio servirán para aplicaciones posteriores en pacientes sometidos a cirugía bajo anestesia general y posiblemente tengan un impacto positivo sobre la disminución del riesgo de complicaciones asociadas al uso de este medicamento.

## **Confidencialidad**

Sólo su doctor y sus colaboradores sabrán que usted está participando en el estudio. Los registros que se hagan se harán identificándolo sólo con un código y no con el nombre. Si los resultados de este estudio son publicados, usted no será identificado por el nombre.

## **Personas a contactar y Responsables del estudio**

Para cualquier evento relacionado con sus derechos y deberes relacionados con la participación en este estudio, puede comunicarse con:

1: Dr. José Nicolás Martínez Gómez: Tel 318 4358393. Dr. José Luis Camacho Ardila: Tel 311 5585752

2. Comité de Ética del HUS Tel 6346110

## **Terminación del estudio**

Usted entiende que su participación en el estudio es VOLUNTARIA. En cualquier momento usted puede retirar su consentimiento a participar en el estudio, sin que su tratamiento médico se vea afectado.

## **Aceptación**

La Resolución 008430 del Ministerio de Salud Nacional exige consignar el nombre del paciente o participante, su firma o huella digital, su identificación personal.

Exige también la firma de dos testigos con su nombre, dirección y fecha de la firma, y que indique su parentesco con el paciente. El médico o responsable de obtener el consentimiento informado debe firmar y consignar sus datos de identificación personal, lugar y fecha de obtención del consentimiento. Por lo cual acepto la participación en el estudio “Influencia del sexo en la relajación neuromuscular con cisatracurio.”

“Acepto, entiendo y autorizo ser incluido en el presente estudio. Recibí amplia información así como respuestas a mis preguntas, se me dio la oportunidad de analizar la situación para tomar la decisión de participar”.

	<b>Nombre</b>	<b>N° de Identificación</b>	<b>Firma</b>
Paciente			
Testigo 1			
Testigo 2			
Investigador	Dr. José Nicolás Martínez		
Investigador	Dr. José Luis Camacho		

Anexo D. Desarrollo de Actividades

<b>Tiempo de ejecución (meses) años 2011- 2013</b>	<b>1-5</b>	<b>6</b>	<b>7-13</b>	<b>14-16</b>	<b>16-20</b>	<b>20-30</b>
<b>Actividad</b>						
Selección de la propuesta y búsqueda bibliográfica						
Presentación anteproyecto						
Aprobación del proyecto – Comité Posgrado						
Ejecución de trabajo						
Verificación y tabulación de información						
Análisis de datos						
Preparación informe final						
Informe final						
Divulgación Sustentación Tesis de Grado						

Anexo E. Costos

<b>Recurso</b>	<b>Detalle</b>	<b>Origen recurso</b>	<b>Compra</b>	<b>Otros pagos</b>	<b>Total \$</b>
Equipos	Computador	UIS Investigadores			0
Materiales e Insumos	Recurso Bibliográfico	UIS			0
	Papelería – Fotocopias	Investigadores	XXXXX		500.000
	Telefonía Correo e@ Fax	Investigadores	XXXXX		100.000
	Medicamentos	Hospital			0
Servicios Técnicos	Software	Investigadores			0
Material de difusión y		Investigadores			2.000.000
Promoción de Resultados					500.000
Personal de apoyo		UIS		XXXXX	300000
<b>TOTAL</b>					<b>\$ 3.400.000</b>