

**Hospital Clínico Quirúrgico
"Hermanos Ameijeiras"
Ciudad de la Habana, CUBA**

**LA MIASTENIA GRAVIS Y LOS
RELAJANTES MUSCULARES PARA LA
TIMECTOMÍA TRANSESTERNAL**

Prof. Dra. María Idoris Cordero Escobar

**INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO
CIENTÍFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS**

2003

**Hospital Clínico Quirúrgico
"Hermanos Ameijeiras"
Ciudad de la Habana, CUBA**

**LA MIASTENIA GRAVIS Y LOS
RELAJANTES MUSCULARES PARA LA
TIMECTOMÍA TRANSESTERNAL**

Prof. Dra. María Idoris Cordero Escobar

**INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO
CIENTÍFICO DE DOCTOR EN CIENCIAS**

2003

**No hay cosas imposibles, sino
hombres incapaces.**

José Martí



María Idoris Cordero Escobar, nació en la Ciudad de Matanzas, Cuba, el 30 de octubre de 1948. Graduada de Doctor en Medicina en octubre de 1972. Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación en 1974. Especialista de Segundo Grado en 1984.

Profesora Auxiliar del Instituto de Ciencias Médicas de La Habana. Obtuvo el Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas en 1996. Secretaria de la Sociedad Cubana de Anestesiología y Reanimación. Presidenta de la Comisión de Ayuda al Rector. Miembro de la Confederación Latinoamericana de Anestesiología y Reanimación (CLASA). Miembro de la Comisión Científica y del Comité de Ética del Hospital Hermanos Ameijeiras. Ha participado en numerosos Congresos Nacionales e Internacionales. Tiene 54 publicaciones en revistas nacionales y extranjeras. De ellas 4 capítulos en libros de la especialidad. Funge como Arbitro Internacional Externo de la Revista del Colegio Mexicano de Anestesiología. Directora de la Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación.

**A Liliam y Nelson,
mi razón de ser...**

AGRADECIMIENTOS

- Quisiera agradecer en primer lugar a mi familia, por su enorme paciencia y apoyo.
- A Los Prof. Dres. Nicolás Parisi López, Humberto Saínz Cabrera y José A. Lloréns Figueroa por la confianza depositada en mi.
- A mis compañeros y amigos.
- A las Dras. Rosa Jiménez Paneca y Ángela Gutiérrez Rojas por sus observaciones oportunas.
- A los Ing. José Folgueras Méndez y Layla Rodríguez Vidal del ICID, por su ayuda.
- A mis residentes de siempre los Dres. Raúl Cruz Boza, Mustafá Hassan Alí, Lázara Mesa Roque, Amir Moshin Abbas, Evelyn Silva Barrios, Sergio López del Rey, Son My Benitez Tang, Janet Pérez Delgado, Irelys Casaco Vázquez, Ernesto López Quiñónez, Winter M. Rúa Casas, José Luis Rúa Casas, Marisol Alvarez León, Dayné García García y Ariel Rodríguez Bustamante por su colaboración en la realización de la muestra.
- Y a todos los que de una forma u otra colaboraron en la realización de esta investigación.

RESUMEN

Introducción: La sensibilidad de los pacientes miasténicos a los relajantes musculares ha constituido una verdadera problemática en el campo de la Anestesiología. **Objetivos:** Identificar si existen diferencias en la respuesta al estímulo eléctrico con el empleo de relajantes musculares no despolarizantes en pacientes miasténicos. **Material y Método:** Se realizaron varios ensayos clínicos. Se evaluó el uso de pancuronio y pipecuronio. En otro se comparó el uso de pancuronio, vecuronio, atracurio primero y con mivacurio después. Se administró mivacurio en pacientes con y sin miastenia. Relacionamos atracurio y cisatracurio y por último adecuamos las dosis de cisatracurio. Se utilizó un monitor-estimulador y se validó un software para su interpretación, ambos de diseño nacional. **Resultados:** A todos los pacientes se les realizó timectomía transesternal. Las variables de monitorización, a excepción del índice de bloqueo máximo resultaron más prolongadas con cisatracurio (dosis de 25 µg/kg). Sólo utilizamos dosis de mantenimiento con el mivacurio. El valor medio de la altura del twitch para los grupos vecuronio, atracurio y mivacurio fue ≥ 85 %. La media del cociente T_4/T_1 de 75 % por lo que 85 % de los pacientes fueron extubados. **Conclusiones:** El vecuronio mostró excelente estabilidad hemodinámica. El mivacurio tuvo una eficacia clínica menor. Para este grupo la extubación fue 2,1 veces mas frecuente. Dosis habituales de cisatracurio se comportaron como un relajante no despolarizante de acción prolongada.

Palabras claves: vecuronio, atracurio, mivacurio y cisatracurio.

Miastenia gravis. Monitorización de función neuromuscular.

ÍNDICE

	Introducción	Pág. 1
Capítulo 1:	Consideraciones generales de la enfermedad	Pág 10
Capítulo 2:	Unión neuromuscular en el paciente miasténico	Pág. 15
Capítulo 3:	Relajantes musculares en el paciente miasténico	Pág. 20
Capítulo 4:	Monitorización de la función neuromuscular	Pág. 27
Capitulo 5:	Material y métodos	Pág. 33
Capitulo 6:	Resultados de las investigaciones realizadas.	Pág. 39
Capitulo 7:	Discusión	Pág. 142
Capitulo 8:	Conclusiones	Pág. 150
Capitulo 9:	Recomendaciones. Propuesta de normas y algoritmo	Pág. 152
	Referencias bibliográficas	Pág. 155
	Anexos	Pág. 171

INTRODUCCIÓN

Los recientes adelantos en el conocimiento de la etiopatogenia, el diagnóstico y el tratamiento de la miastenia gravis (MG), así como, el desarrollo científico y tecnológico han contribuido de forma importante en la conducta y la recuperación de los miasténicos intervenidos quirúrgicamente de timectomía transesternal.

Como breve reseña histórica, debo señalar que Simpson ¹ refirió que la MG fue descrita por primera vez en 1672, por Tomas Willis. Además afirmó que a fines del siglo XIX, Jolly estudió y puntualizó el comportamiento mioeléctrico y propuso la denominación de miastenia paralítica. El término de MG, fue introducido en la literatura por Brand y Campbell en 1900, mientras que Mery Walker en 1934, describió la respuesta de estos enfermos a las drogas anticolinesterásicas y sus resultados ¹⁻⁵. También publicó en su artículo¹ que en 1912, Saurbroch extrajo el timo agrandado de una mujer de 21 años de edad, la cual padecía la enfermedad y señaló mejoría de la misma. En 1939 Blalock³, describió el curso de una joven mujer que logró una remisión completa de su miastenia, después de extirparle un tumor del timo y demostró los efectos de la timectomía sobre pacientes miasténicos con tumores tímicos. Así, se inició la era quirúrgica de esta enfermedad y fue la primera publicación de supervivencia probada de un enfermo con MG, extendiéndose a partir de este momento la realización de la timectomía en sujetos con miastenia generalizada sin tumores tímicos demostrados. Dos años más tarde, en 1941, comprobó la mejoría clínica después de extraer la glándula, incluso en pacientes sin timomas asociados.



Alfred Blalock MD

Estas observaciones iniciales sugirieron que muchos pacientes mostraban remisiones sostenidas después de la timectomía temprana y necesitaban pocos medicamentos anticolinesterásicos o no los necesitaban; sin embargo, fue en 1958 cuando Simpson¹ demostró la utilidad de este procedimiento terapéutico en el tratamiento de la MG.

Este mismo autor, a principios de los años sesenta, elaboró la hipótesis sobre la naturaleza autoinmune de esta enfermedad, la cual fue confirmada con posterioridad.

En Ciudad de la Habana, se realizó una revisión en los archivos de los Hospital más representativos del país hasta 1963 y se encontró que sólo se habían timectomizados dos pacientes que fallecieron en el postoperatorio inmediato. En 1969 el Prof. Dr. José A. Lloréns Figueroa comenzó a realizar de forma sistemática la timectomía transesternal con resultados satisfactorios. Posterior a esta fecha y con un mayor desarrollo desde el punto de vista científico y tecnológico, con mejor conocimiento de la enfermedad, la ventilación mecánica, el empleo de técnicas anestésicas depuradas que incluyen el uso de relajantes musculares y su monitorización, así como, el auge alcanzado en las salas de cuidados intensivos, se incrementaron las condiciones para enfrentar el tratamiento quirúrgico de estos pacientes en nuestro país.

En enero de 1984, se inició en el Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras el **“PROGRAMA DE ATENCIÓN AL PACIENTE MIASTÉNICO”** (Ver anexos 1 y 2)

con la participación de un Grupo Multidisciplinario conformados por: neurólogos, cirujanos, anestesiólogos, intensivistas, neurofisiólogos, radiólogos, hemoterapeutas y patólogos. Nuestra estrategia terapéutica, se basó en la elección de la timectomía como objetivo principal asociado a un tratamiento inmunosupresor combinado antes y después de la intervención quirúrgica. En el se dictan pautas a seguir con los miasténicos quirúrgicos y se afirmó que es condición inviolable llevar los pacientes al acto operatorio en condiciones óptimas de estabilidad clínica, hecho que se ha logrado mediante una cuidadosa preparación preoperatoria. En ningún paciente la timectomía será una emergencia quirúrgica.

Como parte de las investigaciones programadas en nuestro centro, se han realizado diversos ensayos clínicos sobre el uso de relajantes musculares en miasténicos quirúrgicos. Los resultados han incitado una revisión sistemática de la literatura, con vistas a precisar el tipo de relajante muscular idóneo y la dosis adecuada para utilizar en estos enfermos.

Hoy, luego de mas de 15 años de investigación, en los que hemos anestesiado 338 pacientes miasténicos para timectomía transesternal, concluimos que el bloqueo neuromuscular y su recuperación ocurren en cada paciente individualmente tras la administración de relajantes musculares competitivos. Su reacción está acorde con su farmacología y por ende no nos permite predecir con exactitud sus efectos. Los métodos corrientes de valoración del grado de relajación y la administración de estas drogas, traen aparejados un innecesario e inaceptable riesgo de curarización residual, al parecer infrecuente cuando se monitoriza la función neuromuscular y se utilizan bloqueadores musculares adecuados con dosis suficientes y necesarias.

Como base a esta investigación, sirvieron los diversos estudios realizados en los que se monitorizó la función neuromuscular en pacientes sin afecciones de la unión mioneural, con diferentes fármacos y modos de administración. Algunos de estos artículos, fundamentaron nuestra Tesis para optar por el Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas con el tema titulado **“ESTUDIO ELECTROMIOGRÁFICO DE LOS RELAJANTES MUSCULARES Y SU REVERSIÓN”**, defendida ante el Tribunal Nacional de Grados Científicos en Ciencias Médicas, en enero de 1996.

Por tal motivo, nos dimos a la tarea de hacer una puesta al día de los avances en el campo de la miastenia, los relajantes musculares y la monitorización de la función neuromuscular y compilar los resultados obtenidos en los diferentes ensayos clínicos realizados en nuestro centro.

Como la monitorización de la función neuromuscular es de trascendental importancia en los pacientes miasténicos, quisimos además, incluir los resultados preliminares de una investigación realizada en sujetos no anestesiados con un monitor-estimulador de nervios periférico (Relax M) diseñado en el país, con el que contará el anestesiólogo cubano en un plazo no muy lejano y un software para la interpretación de sus resultados (Relax View), con los cuales pretendemos defender nuestra hipótesis para optar por el Grado Científico de Doctor en Ciencias.

DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

TEMA: La Miastenia gravis y los relajantes musculares para la timectomía transesternal.

PROBLEMA: La necesidad de establecer normas para el tipo y las dosis de relajantes musculares en los pacientes miasténicos quirúrgicos.

OBJETO: Los pacientes miasténicos a los que se les administraron relajantes musculares.

CAMPO DE ACCIÓN: Los pacientes miasténicos que se les administraron relajantes musculares en el período de 1987 a 2003.

HIPÓTESIS: Si elaboramos normas para la administración de relajantes musculares en pacientes miasténicos para la timectomía transesternal lograremos una mejor y más pronta recuperación de la anestesia en estos pacientes.

OBJETIVO GENERAL DE LA INVESTIGACIÓN: Elaborar normas generales para la administración de diferentes relajantes musculares, a partir de la monitorización de la función neuromuscular, en pacientes miasténicos para la timectomía transesternal.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS: Identificar las diferencias en las variables de respuesta de función neuromuscular, posterior a la estimulación eléctrica con un acelerómetro y con la administración de diferentes relajantes musculares en los miasténicos para timectomía transesternal.

RESULTADOS: Normas generales para la administración de relajantes musculares después de la obtención de indicadores en pacientes miasténicos.

MÉTODOS TEÓRICOS: Nuestra investigación se basó en los métodos histórico-lógicos, de análisis y síntesis, así como, el hipotético deductivo.

- **Histórico-lógico:** Válido para seguir la trayectoria real del objeto de estudio, además para conocer el comportamiento del empleo de estos fármacos y sus resultados. Sobre esta base llegar a conclusiones en torno a la fundamentación del problema.
- **Análisis y síntesis:** Util para descomponer las partes que integran el comportamiento de los relajantes musculares en cada uno de los pacientes y la interrelación entre ellos.
- **Hipotético-deductivo:** Posibilita el surgimiento de conocimientos a partir de ciertas influencias teóricas. Nos ayudó a corroborar las hipótesis e inferir conclusiones.

MÉTODOS EMPÍRICOS: Dentro de estos utilicé el método observacional y el de análisis documental.

- **Observación:** Es el método empírico más universal. Se desarrolla de forma casual. A través de él pudimos determinar que la respuesta general de cada miasténico en el que administramos relajantes musculares era más rápida, mientras menor era el tiempo transcurrido desde el inicio de la enfermedad.
- **Análisis documental:** Permitió hacer un estudio de ciertos relajantes musculares que nos sirvieron de base para enfrentar los pacientes miasténicos.

FUNDAMENTACIÓN DEL PROBLEMA

La prolongación de la ventilación mecánica causada por la extensión del bloqueo neuromuscular con la mayoría de estos relajantes musculares en los pacientes portadores de MG, constituye la principal motivación de búsqueda de un fármaco cuyas características se aproximen a las necesidades clínicas de estos pacientes. Cuál de ellos administrar y a qué dosis son algunas de las mayores interrogantes que se realizan los anestesiólogos de todas las latitudes.

En un intento de darles respuesta, nuestra propuesta se basó en la búsqueda del relajante muscular idóneo y sus dosis óptimas, pues ellos precisan una rápida recuperación anestésica para lograr un período de ventilación mecánica lo más breve posible, sin poner en riesgo la oxigenación. No hay un consenso hasta el momento actual; pero la mayoría de los autores, emplean dosis que oscilan entre 30

y 50 % de la dosis total. Nosotros, decidimos utilizar 25 % de la dosis total administrada a pacientes no miasténicos. La monitorización de la función neuromuscular y la interpretación de sus variables, resulta trascendental para conocer con precisión, el momento y el grado de relajación de estos pacientes.

RESÚMENES DE LOS CAPÍTULOS

Capítulo 1: Consideraciones generales de la enfermedad. Se conceptualizó, clasificó y describió el cuadro clínico de la MG.

Capítulo 2: Unión neuromuscular en el paciente miasténico. Se hacen consideraciones sobre la unión neuromuscular y específicamente sobre el receptor nicotínico y las posibles causas inmunológicas de la enfermedad.

Capítulo 3: Relajantes musculares en el paciente miasténico. Se abordó la farmacocinética y farmacodinamia de los relajantes musculares y su repercusión en estos pacientes.

Capítulo 4: Monitorización de la función neuromuscular. Se evaluó la monitorización de la función neuromuscular en pacientes miasténicos.

Capítulo 5: Material y Método. Se detalló la metodología de todos los ensayos clínicos realizados.

Capítulo 6: Resultados. Se mostraron los resultados mas significativos de las investigaciones realizadas por la autora en el campo de la miastenia gravis, el uso de relajantes musculares y la monitorización de la función neuromuscular con diferentes fármacos y dosis. Se describió además, los resultados de un estudio preliminar, con

la monitorización del estímulo eléctrico en sujetos no anestesiados por el Relax M (monitor-estimulador). Y se dio a conocer un software para el análisis de los resultados obtenidos con el Relax M. Ambos de diseño nacional.

Capítulo 7: Discusión. Se comentaron los resultados y se compararon con los de otros autores.

Capítulo 8: Conclusiones. Se llegó a conclusiones para la administración de estos fármacos en este tipo de pacientes.

Capítulo 9: Recomendaciones. Se hicieron recomendaciones al respecto y se plasmaron las normas para el uso de relajantes musculares en los pacientes miasténicos quirúrgicos y se diseñó un algoritmo para la conducta a seguir en los miasténicos quirúrgicos.

CAPÍTULO 1

CONSIDERACIONES GENERALES

DE LA ENFERMEDAD

La MG, es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por presentar anticuerpos circulantes del tipo de la inmunoglobulina G (IgG)¹⁻⁹⁵. Estos anticuerpos, interactúan con los receptores colinérgicos e interfieren en el mecanismo de la transmisión neuromuscular, ya sea por la acelerada degradación de los receptores de la membrana postsináptica, por la reducción de la síntesis de los mismos o por el simple bloqueo de los anticuerpos que impiden la unión entre la acetilcolina y el receptor ¹⁻⁶. Comienza a cualquier edad; pero con mayor frecuencia el debut de la hiperplasia tímica se presenta en la tercera década de la vida con predominio del sexo femenino. Con relación a los timomas ocurre generalmente, después de la cuarta década con una relación menos marcada del sexo femenino sobre el masculino. No existe predilección racial o geográfica⁷⁻¹⁰.

A principios de los sesenta Simpson ¹ elaboró la hipótesis sobre la naturaleza autoinmune de esta enfermedad, la cual fue confirmada con posterioridad. Se caracteriza por una debilidad fluctuante de ciertos músculos voluntarios, en particular los inervados por los núcleos motores del tronco encefálico, debilidad manifiesta durante la actividad continuada, rápida restauración con el reposo y mejora espectacular tras la administración de drogas anticolinesterásicas tal como la neostigmina ^{6,7}.

Su cuadro clínico se caracteriza por fatigabilidad y debilidad muscular. Osseman la clasificó en:

- Tipo I: miastenia ocular
- Tipo IIa: generalizada moderada
- Tipo IIb: generalizada intensa
- Tipo III: fulminante aguda
- Tipo IV: crónica severa.

De acuerdo con esta clasificación su pronóstico se empeora de forma descendente, hecho éste por el cual el uso de sedantes, hipnóticos, morfínicos y bloqueadores neuromusculares ha sido un tema muy controvertido por la mayoría de los anestesiólogos⁶⁻¹⁰.

En la Figura 1.1, se muestra una imagen microscópica de la unión neuromuscular normal y la de un paciente miasténico. Obsérvese la significativa disminución de la población de receptores colinérgicos en la placa motora, uno de los hechos más notables que ocurren en la MG. A ello se puede añadir la disminución importante de los pliegues sinápticos en el paciente miasténico ejemplificado en la Figura 1.2. Se ha señalado además, activación del complemento contra la membrana sináptica, reacción que provoca simplificación del sarcolema con pérdida de los pliegues y una disminución de la superficie de contacto de la placa motora⁷⁻⁹.

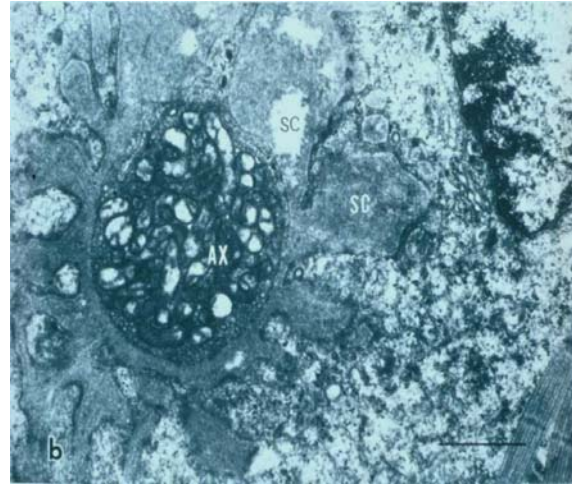


Figura 1. 1: Placa neuromuscular normal

Figura 1. 2: Placa neuromuscular de un paciente portador de MG

Imágenes tomadas de: www.bmb.leeds.ac.uk/elenigroth/muscle/normal (1.1)

www.bmb.leeds.ac.uk/elenigroth/musclemyasthenia.jpg (1.2)

También, se han titulado no sólo anticuerpos antirreceptores acetilcolínicos sino también antimúsculo estriado. Estos últimos se observan en los sujetos que la enfermedad aparece tardíamente. Se ha descrito que existe respuesta mediadas por células en estos pacientes, que pudiera intervenir en la patogenia de esta enfermedad. Estos linfocitos sirven como células auxiliares en la producción de inmunoglobulina, invocándose una predisposición genética a la pérdida de la autotolerancia⁹⁻²⁶.

Barchan, Souroujon, Im, Antozzi y Fuchs⁵, describieron la presencia de un antígeno específico de modulación en este tipo de enfermedad y posteriormente, Souroujon, Im, Antozzi y Fuchs⁶ hablaron de una respuesta inmune heterogénea que es directamente proporcional al número de células T o B del receptor. Otros autores^{7,14}, demostraron una mayor prevalencia de fenotipos de IL-10 (1L-10 1G/G) en el alelo 2 de los pacientes sanos al compararlos con el grupo de

miasténicos. El grado de relajación muscular de la MG, parece debido a la disminución de la respuesta en la transmisión nerviosa en la placa neuromuscular y quizás a la disminución del número de receptores.

La presencia de globulinas séricas con una variedad celular y componentes subcelulares, así como, de anormalidades tímicas, desarrollan un factor humoral y celular inmune que pueden ser los responsables de los defectos anatómicos y funcionales en estos pacientes. La actividad del suero está inconclusa; sin embargo, 30 a 48 % de los pacientes que tienen estas globulinas reaccionan con la membrana muscular, sus invaginaciones, las ribonucleoproteínas y las células epiteliales y aún no ha sido demostrado que actúen sobre el AchR o la transmisión neuromuscular ¹¹⁻¹⁷.

Concordamos que la timectomía, es el tratamiento de elección de los miasténicos (Figura 1.3) ¹⁸⁻²⁶. Se ha publicado que se logran remisiones entre 57 % y 86 % de los pacientes y estas han sido permanentes entre 20 y 30 % del total. En nuestra serie, uno de cada siete pacientes han concomitado con timomas por lo que la operación está mas que justificada (Figura 1.4) ^{18,19,21-25}.

Mas de 80 % de nuestros pacientes han sido beneficiados con el protocolo de trabajo planteado.



Figura 1.3: Timectomía transesternal

Se ha demostrado, que los resultados en las dos terceras partes de la población de los pacientes timectomizados han sido muy favorables.

Aproximadamente, 70 % de los pacientes presentan hiperplasia linfoide folicular tímica.

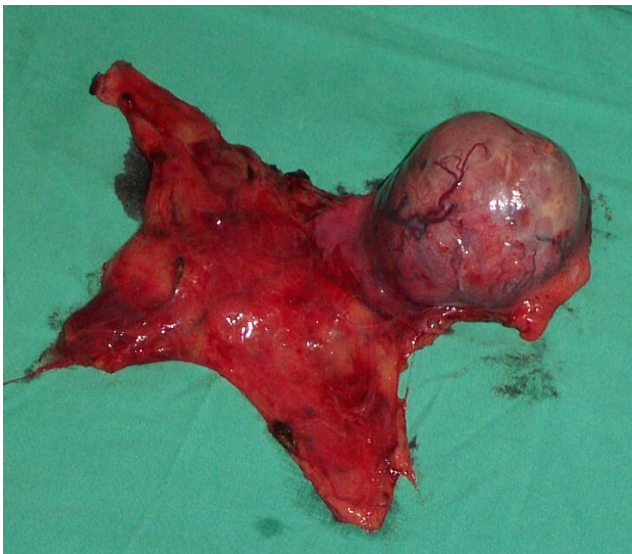


Figura 1.4: Timoma

Se han planteado varias hipótesis en cuanto al mecanismo de acción de la timectomía. La más aceptada sostiene que las células miodes interactúan con los linfocitos vecinos, células que serán estimuladas de forma anormal

para formar anticuerpos o servir como células excitadoras en la producción de inmunoglobulinas.

CAPÍTULO 2

LA UNIÓN NEUROMUSCULAR Y EL PACIENTE MIASTÉNICO

La placa motriz es el punto de unión entre las fibras nerviosas motoras y las células de la musculatura esquelética. Dado que la excitación nerviosa no es capaz de salvar tal discontinuidad anatómica, a este nivel se libera una sustancia transmisora. Como punto de contacto entre dos tejidos diferentes, tiene una dimensión pequeña; pero mediante los pliegues de la membrana alcanza una gran superficie de contacto⁵⁻⁷. La acetilcolina es liberada de forma "explosiva" de los depósitos de las terminaciones nerviosas por un mecanismo no conocido⁶. La membrana celular contiene puntos críticos. Si una vesícula choca en uno de ellos se rompe, si no rebota manteniéndose indemne^{6,7}. La que se libera continuamente en pequeñísimas cantidades para producir los potenciales en miniatura de la placa terminal, es inactivada biológicamente con extraordinaria rapidez mediante hidrólisis por la denominada colinesterasa verdadera, la cual se encuentra en grandes cantidades en la placa motriz. Como resultado de dicha hidrólisis se producen ácido acético y colina que quedan posteriormente disponibles para la resíntesis por la terminal nerviosa. Recientemente se ha planteado, la función que desempeña en la unión mioneural el adenosín monofosfato cíclico (C-AMP), el calcio, el sodio y los receptores presinápticos en la terminación nerviosa, lo que da una nueva visión dentro de la función neuromuscular y la vía en que las drogas afectan dicha transmisión^{6,7}.

Se ha señalado que el C-AMP, es parte del sistema excitación-secreción de las terminaciones nerviosas. Su función es aumentar el flujo de iones hacia dentro y la limitación del transmisor hacia afuera, lo que ha sido comprobado experimentalmente.

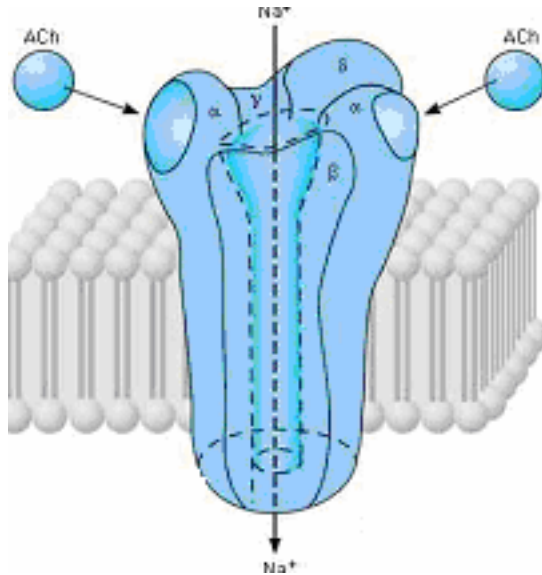


Figura 2.1: Receptor Ach

Imagen tomada de:
www.usc.ac.edu/hsc/pharmacy/ced

En la membrana postsináptica, se encuentran los receptores nicotínicos (AChR). Cada receptor es una proteína pentamérica, con un elevado peso molecular (250,000 dalton). Como se observa en la Figura 2.1, cada receptor está constituido por cinco subunidades que se designan como dos alfa, una beta, una delta y una epsilon¹⁻⁵.

Las unidades alfa se subdividen a su vez en alfa 1 y alfa 2.

Cada una de estas cinco subunidades están colocadas longitudinalmente de forma tal que su combinación es capaz potencialmente, de formar un canal que permite que los cationes fluyan por ellos y sigan un gradiente de concentración. Este tubo se encuentra abierto cuando dos moléculas de acetilcolina u otra molécula agonista se unen a las unidades alfa lo que hace que estas adquieran una nueva conformación espacial. En la conformación abierta, el canal en el tubo es lo suficientemente grande para que todos los cationes fisiológicos pasen, aun cationes orgánicos

delgados. Las áreas de unión de la acetilcolina en las subunidades alfa, son el sitio de competencia entre los agonistas y antagonistas colinérgicos ⁸. Cuando los sitios de la unidad alfa están ocupados por un agonista, las estructuras proteicas de la molécula sufren un cambio de conformación espacial, para crear un canal a través del cual los iones fluyan. Esta secuencia de eventos caracteriza la transmisión muscular normal.

La afinidad de una droga por un componente macromolecular específico de una célula y su actividad intrínseca están íntimamente relacionadas con su estructura química. El neurotransmisor acetilcolina, posee un grupo amonio cuaternario de carga positiva que es atraído por los receptores colinérgicos de carga negativa de la unión mioneural, ligándose a ellos para producir la contracción muscular normal. En el caso de los relajantes musculares no despolarizantes (RMND), la competencia por la acetilcolina hace que se produzca la relajación muscular sin fasciculaciones.

En el músculo en desarrollo, en lugar de existir una subunidad epsilon como en el adulto, hay una gamma. En un momento determinado, por un mecanismo no conocido hay un cambio en estas subunidades. Las subunidades gamma y epsilon, se encuentran en los cromosomas humanos 2 y 17 ⁷. De las células precursoras de los músculos de embriones de ratas de doce días, se obtuvo el ácido ribonucleico mensajero (mRNA) codificante para las subunidades beta y delta. La formación de la placa neuromuscular sucede entre los quince y los diecisiete días. Dos a tres días después, el mRNA codifica la subunidad epsilon, que es la primera en ser perceptible en los núcleos de la placa neuromuscular. Hay factores locales, como los neuroreguladores que influyen en este proceso de cambio. En particular, el

neuroregulador Neuregulin (NRG-1), se une a receptores de la oncoproteína ErbB, localizados en la membrana de la placa muscular. Este activa la tirosin-kinasa a fosforilato α/β del receptor del ácido gamma aminobutírico (GABP) que se une al promotor del gen de la subunidad gamma. Una sola mutación del nucleótido en esta sucesión del promotor reduce su afinidad por el GABP y la expresión específica de la sinapsis de la subunidad epsilon conlleva a una condición de miastenia en los humanos y el ratón ⁷⁻¹⁴.

Según Naguib ¹⁰, McArdle planteó, que la placa neuromuscular de roedores después de un día de nacido funciona y tiene determinado grado de madurez y se completa gradualmente dentro de las próximas tres semanas. Estas modificaciones en la subunidad epsilon ocurren durante la fase dinámica de sinaptogénesis. Estas mutaciones, son las causantes de la debilidad del músculo esquelético y la fatiga. Se planteó además, que están asociadas a la degeneración de la placa motora ⁵⁻⁹.

Otra línea experimental que sugiere la importancia vital de este cambio de subunidades es la obtenida a través de la construcción de ratones “*knock out*” (ratones que se manipulan genéticamente para bloquear la aparición de una determinada proteína o subunidad proteica) para que no expresen la subunidad epsilon. En estos ratones, sin esta subunidad, la placa motora comenzó a degenerar a las dos semanas después del nacimiento. Esto no solo condicionó MG sino que llevó la totalidad a la muerte en los siguientes tres meses ^{10,11}.

Las mutaciones en otras subunidades, pueden condicionar cuadros miasténicos en estadios de vida no relacionados con el desarrollo embrionario. La mutación dentro de las subunidades epsilon y beta, conducen al cierre de los canales lentos del calcio y a la apertura espontánea en ausencia de acetilcolina. Las mutaciones de la

subunidad alfa, aumentan la afinidad del AChR por el agonista, disminuyen la proporción de disociación, mientras permiten la apertura repetida del canal. El efecto neto de estas mutaciones es prolongar el estado abierto del AChR. Esto permite lo que normalmente es conocido como activación fisiológica de la unión neuromuscular para cargar excesivamente la región postsináptica con iones calcio⁵⁻¹⁰.

En la MG los autoanticuerpos extracelulares, producen sobre el AchR, fijación del complemento y lisis focal de la membrana postsináptica. La modulación antigénica también produce una proporción aumentada de internalización y degradación del AChR en la membrana del músculo. En el miasténico crónico, el volumen de AChR se reduce aproximadamente en 30 %. La sensibilidad a la acetilcolina está reducida, al igual que la respuesta al estímulo repetitivo^{7,16}.

CAPÍTULO 3

RELAJANTES MUSCULARES EN EL PACIENTE MIASTÉNICO

La disminución en el número de AChRs disponibles queda evidenciada por su fatigabilidad fácil²⁶⁻³¹. La dosis eficaz de vecuronio es 250 % mayor en los pacientes miasténicos. De hecho, un caso de miastenia congénita con síntomas clínicos menores se diagnosticó como resultado de una respuesta exagerada a una dosis pequeña de relajantes muscular no despolarizante; sin embargo, con la monitorización de la función del neuromuscular, se han minimizado considerablemente estos incidentes¹⁰.

Es necesario recordar algunos aspectos de la farmacocinética y de la farmacodinamia de los relajantes musculares en los pacientes sin afecciones neuromusculares para reconsiderar su uso en los miasténicos quirúrgicos.

BROMURO DE VECURONIO: NORCURON®: Es un bloqueador no despolarizante de estructura esteroidea, con un radical similar a la acetilcolina incorporado en el anillo D de su molécula y sólo uno de los amonios en forma cuaternaria²⁶⁻³⁰. Tiene un mecanismo de acción competitivo con la acetilcolina. Se une preferentemente a los receptores nicotínicos postsinápticos de la placa motora, aunque también se une a los receptores colinérgicos presinápticos. No produce bloqueo del canal iónico. Su potencia es de 1 a 1,74 con relación al pancuronio y es similar al pipercuronio²⁵⁻²⁹. Se elimina generalmente por el hígado

y el riñón, su metabolismo y excreción del compartimento sanguíneo central son indispensables para su recuperación.

En el paciente no miasténico, la vida media de distribución varía entre 3 y 5 minutos y la de eliminación entre 60 y 120 minutos según los estudios. El aclaramiento plasmático varía entre 3 y 5 ml/kg/min y es más rápido que el de otros relajantes, con la excepción del atracurio. El volumen aparente de distribución varía entre 250 y 350 ml/kg. En los pacientes miasténicos se han encontrado valores de alrededor 1,5 veces más prolongado en eficacia clínica y duración.

La respuesta del vecuronio es individual; su inicio de acción oscila entre 90 y 180 segundos, con dosis de intubación de 0,1 mg/kg. Es metabolizado principalmente en el hígado, mediante hidrólisis por desacetilación que originan tres diferentes desacetil metabolitos: el 3, el 17 y el 3,17 desacetil vecuronio. El 3 desacetil metabolito tiene 80 % de la potencia del compuesto original, mientras que los otros dos metabolitos tienen una potencia 60 veces inferior a la del vecuronio. Es un potente bloqueador neuromuscular. Se describe ²⁷, que el índice de recuperación (IR) para el vecuronio se sitúa entre 8 y 10 minutos, cuando se utiliza a dosis de 0,1 mg/kg. Se señala que para el vecuronio, el IR es dosis dependiente y que la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular producido por vecuronio es relativamente rápida y predecible. Prácticamente no tiene efecto hemodinámico y su tiempo de duración total (TDT) no depende de la dosis administrada. Tiene escaso poder de acumulación y no libera histamina ⁴⁰.

Algunos autores ^{25,39,40} plantearon que el TDT puede prolongarse para el vecuronio hasta $65 \pm 8,6$ minutos, al utilizar dosis de 0,25 mg/kg, en dosis única o

de 0,05 mg/kg/h, en infusión continua en pacientes miasténicos. Cuando utilizamos relajantes musculares en los miasténicos, el índice de bloqueo máximo (IBM), el tiempo de eficacia clínica (TEC) se prolongaron y el tiempo de duración total (TDT) se duplicó.

BESILATO DE ATRACURIO: TRACRIUM®: Es un relajante muscular no despolarizante, de acción intermedia que corresponde al grupo benzilisoquinolíneo. Tiene un inicio de acción catalogado de intermedio al igual que su tiempo de duración total³¹⁻³³. Compite por los receptores colinérgicos en la placa neuromuscular. Bolos mayores de 0,5 mg/kg pueden ser histaminérgicos y provocar taquicardia, hipotensión arterial y rash cutáneo. El atracurio es una mezcla racémica de 10 estereoisómeros: 3 cis-cis, 4 cis-trans y 3 trans-trans^{42,47}.

A este fármaco se la han señalado dos grandes desventajas:

- Leve liberación de histamina en dosis 2 a 3 DE₉₅ (dosis efectiva en la cual 95 % de la población responde con respuesta de 95 % de bloqueo) lo que limita su administración rápida en bolo y su uso en dosis mayores.
- Producción de concentraciones potencialmente peligrosas del metabolito laudanosina, que limitaría teóricamente su uso en infusión durante períodos largos.

Inicio de acción en menos de tres minutos, con efecto máximo a los 3-5 minutos y duración de acción de 20 a 35 minutos^{26,39,40}. Es metabolizado por dos vías, sufre eliminación de Hoffman, proceso puramente químico en el que se pierden las cargas positivas por fragmentación molecular hacia laudanosina (amina terciaria) y un acrilato monocuaternario. En condiciones químicas adecuadas, estos productos

metabólicos pueden utilizarse para sintetizar el producto original y no tienen actividad neuromuscular ni cardiovascular de importancia clínica. El proceso de eliminación de Hoffman no es biológico, por lo que no necesita de ninguna función hepática, renal ni enzimática ⁴⁰. La otra vía de eliminación, es la esterhidrólisis que puede ser una vía más importante de lo que se pensaba inicialmente. Se ha señalado recientemente, que importantes cantidades de atracurio pueden eliminarse por diferentes vías. La laudanosina ha recibido enorme atención por su toxicidad y es metabolizada en el hígado ³⁹⁻⁴². Por los riñones se eliminan 43 a 67 % de estos fármacos, de forma inalterada por la orina en veinticuatro horas.

El atracurio es un fármaco potente, cuyo inicio de acción oscila entre 90 y 150 segundos. Su dosis de intubación es de 0,5 mg/kg. Su vida media es de 29 a 44 minutos. El índice de recuperación (IR) es de alrededor de 11,8 minutos y su TDT es de alrededor de 45 minutos ³⁹⁻⁴². En los pacientes miasténicos, se prolongaron considerablemente dichos tiempos, aunque con menos intensidad que con el vecuronio. La hipotermia y la acidosis respiratoria disminuyen el metabolismo de la molécula del atracurio. La laudanosina es un metabolito liposoluble del atracurio que en concentraciones elevadas (a diferencia de lo que ocurre con su uso clínico) puede causar estimulación del sistema nervioso central ³¹⁻⁵².

Otros autores, señalaron que el TEC del atracurio es de 28 minutos después de administrar dosis de 0,3 mg/kg y de 44 minutos al administrar 0,5 mg/kg, en pacientes no miasténicos ³⁹⁻⁴². Se describe, que el IR para el atracurio, no tuvo relación con la dosis administrada. Estos autores observaron que el IR para una dosis de 0,5 mg/kg era de 10 minutos, mientras que cuando se utilizaba a razón

de 0,6 mg/kg el IR se comportó con valores entre 10 y 11 minutos. Todos estos parámetros se encontraron prolongados en los miasténicos ^{28,31,32}. El atracurio resultó tener una eficacia clínica semejante al vecuronio en estos enfermos.

CLORHIDRATO DE MIVACURIO: MIVACRON®: Es un relajante muscular no despolarizante, de corta duración de acción. Es un compuesto diéster bis-benzilisoquinolinio ³³⁻⁴⁵. Estos compuestos son susceptibles de sufrir hidrólisis por la colinesterasa plasmática humana.

El clorhidrato de mivacurio es una mezcla de tres estereoisómeros: uno con una configuración cis-trans (57 %), uno con una configuración trans-trans (37 %) y otro con una configuración cis-cis (6 %), todos los cuales son metabolizados por la colinesterasa plasmática. Los dos primeros son 10 a 15 veces más potentes que el tercero y son los responsables de la corta vida media de la droga ⁴²⁻⁴⁴. La hidrólisis es realizada principalmente por la butirilcolinesterasa, que posee una velocidad de hidrólisis aproximadamente de 3,45 ml/kg/minutos. La vida media del mivacurio es directamente dependiente de la actividad de las butirilcolinesterasas ^{28,33}.

El inicio de acción es menor de dos minutos y su efecto máximo es de 1-3 minutos y el tiempo de duración total oscila entre 6-16 minutos. Es probable que algo de mivacurio sea eliminado por el hígado o por otras esterases, aunque estas rutas no han sido dilucidadas por completo. Los metabolitos son excretados por la orina y la bilis junto con muy pequeñas cantidades del fármaco intacto ^{29,30}.

En los pacientes sanos el tiempo medio hasta el bloqueo máximo después de una dosis de intubación de 0,150 mg/kg es de 3,3 minutos. La duración de acción del mivacurio es aproximadamente el doble de la succinilcolina y la mitad de la del

atracurio, es decir unos 16 minutos aproximadamente. En los pacientes miasténicos estos tiempos se ven prolongados ²⁸⁻⁴⁶.

La liberación sistémica de histamina está relacionada directamente con la dosis y particularmente asociada con la administración rápida de mivacurio en dosis mayores de 0,2 mg/kg ⁴⁰⁻⁴⁵.

BESILATO DE CISATRACURIO: NIMBEX[®]: Es un bloqueador muscular no despolarizante de acción intermedia. Es un esterisómero del atracurio que comparten la misma fórmula; pero difieren en la posición de sus átomos. Estas diferencias pueden modificar los efectos clínicos que benefician los isómeros aislados que tienen un perfil determinado ^{42,46,75}. Es uno de los 10 isómeros del atracurio, es el 1R cis-1'R cis y constituye el 15 % de la mezcla racémica de atracurio, obteniéndose una droga más predecible desde el punto de vista farmacodinámico.

Es degradado y desactivado por un proceso conocido como eliminación de Hoffmann, aunque en un segundo paso uno de los productos de la degradación, el monoéster acrilato es hidrolizado por una esterasa no específica ⁴². Se une a los receptores colinérgicos de la placa motora para antagonizar la acción de la acetilcolina. Produce un bloqueo competitivo de la transmisión neuromuscular. La farmacocinética del cisatracurio es independiente de la dosis administrada. Los valores de vida media de eliminación en adultos sanos, son similares a los valores de vida media de eliminación in vitro en plasma humano; sin embargo en el paciente miasténico se ha visto incrementados la vida media. Es eliminado del organismo a una velocidad de 4,6 a 5,7 ml/min/kg en el paciente sano. La

magnitud de la variación del aclaramiento del cisatracurio se estima en 16%. La vía predominante de eliminación es al igual que para el atracurio, es decir, la eliminación de Hoffmann. Este es un mecanismo de degradación esencialmente químico, no enzimático, que ocurre espontáneamente a pH y temperatura fisiológicos. Se ha señalado que el incremento del pH de 6,4 a 7,8 produce una disminución de la vida media in vitro. Las concentraciones máximas de laudanosina después de la administración endovenosa de 0,1 mg/kg oscilan entre 16 a 38 mg/L, en tanto que después de 0,3 a 0,6 mg/kg de atracurio oscilan entre 149 y 345 mg/L⁴⁷.

Se concluye que todos los relajantes pueden utilizarse adecuando sus dosis y sobretodo si se conoce la farmacocinética y la farmacodinamia de estas drogas en el paciente miasténico.

CAPÍTULO 4

MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN NEUROMUSCULAR EN EL PACIENTE MIASTÉNICO

La monitorización de la función neuromuscular es de gran importancia en la práctica anestesiológica pues resulta interesante conocer qué grado de relajación y en qué momento de ella se encuentran nuestros pacientes. Esto resulta aplicable no sólo en el uso cotidiano de estos fármacos, sino en situaciones especiales en los que la respuesta a los relajantes musculares esté impredeciblemente alterada por enfermedades asociadas o por el uso de determinadas drogas. Este hecho, ha sido preocupación de muchos anestesiólogos desde finales de la década de los cuarenta quienes utilizaron diferentes métodos con el fin de precisar mediante la monitorización de dicha función, los diversos efectos que éstos fármacos producían en el paciente ^{46,48-53}. El empleo de la monitorización desde el comienzo de la anestesia, especialmente cuando se hacen registros gráficos, tiene la ventaja de la visualización continua, lo cual evita los riesgos de las variaciones individuales, permite la prevención de las interacciones farmacológicas y facilita la oportuna reversión.

En la Figura 4.1, se muestra un diagrama de la respuesta ante un estímulo en tren de cuatro (TOF). Es el estímulo de uso mas frecuente y puede realizarse con el paciente despierto ya que cuando son informados debidamente toleran siempre

muy bien las pocas descargas que a efectos de calibración, se precisan antes de anestesiarse al paciente ^{31,45-57}.

Tren de cuatro estímulos

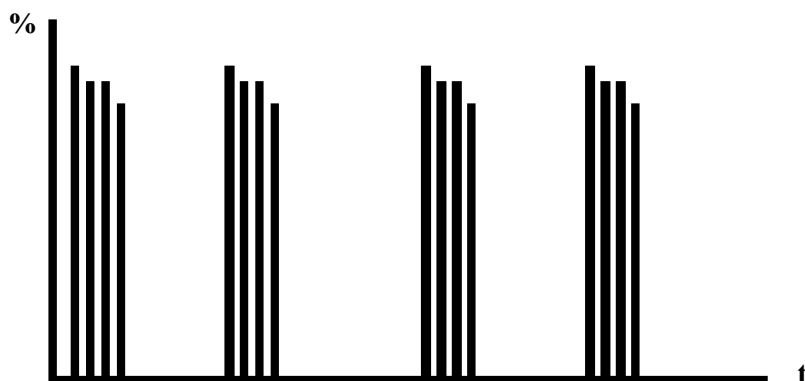


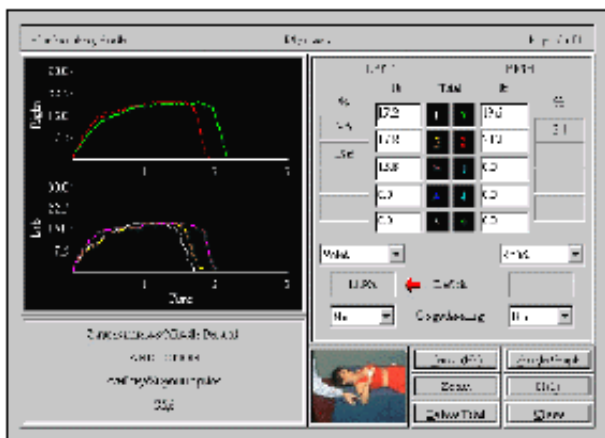
Figura 4.1: Diagrama de un tren de cuatro estímulos (TOF)

Debemos tener en cuenta que el nivel de calibración control desciende durante la anestesia, sin que en muchos casos se pueda recuperar 100 % del valor obtenido durante la vigilia, hecho este que se atribuye a la influencia que sobre la respuesta al estímulo eléctrico pueden tener otras drogas de acción central administradas durante el proceder ⁵⁰.

Sin lugar a dudas, el mejor método de monitorización de la transmisión neuromuscular, es la estimulación de un nervio motor periférico accesible y la valoración de la respuesta del músculo por él inervado ^{33,39}. Durante la anestesia no es posible medir la contracción muscular voluntaria. En sujetos conscientes la precisión de estas pruebas clínicas queda limitada por la capacidad individual de reproducir un esfuerzo determinado. Las medidas de las variables respiratorias pueden proporcionar una estimación deficiente de la transmisión neuromuscular

por el uso de ciertos fármacos como hipnóticos, opiodes y agentes inhalatorios que deprimen con frecuencia la función respiratoria⁵². Algunos autores señalaron⁵³⁻⁵⁹, que cuando es posible utilizar dicha monitorización de forma rutinaria se puede hacer uso adecuado de este tipo de fármaco y de la cantidad de dosis administrada en el momento preciso.

Existen diferentes equipos para medir la función neuromuscular. Los pioneros fueron los dinamómetros, que medían fuerza muscular. Más tarde, comenzaron a utilizarse equipos que por estímulos visuales daban el número de respuestas al estímulo eléctrico, pero estos eran muy subjetivos.



Después, se comenzaron a emplear los monitores que medían la fuerza de desplazamiento. Dentro de ellos los mecanomiógrafos. Estos equipos necesitan de precarga, son engorrosos y molestos para el paciente.

Figura 4.2: Electromiógrafo Nicolet EMG

Imagen tomada de: [www. Micro.sd-inst.com](http://www.Micro.sd-inst.com)

Hace algunos años se comenzaron a emplear otros tipos de equipos. Su uso está relacionado más bien con la investigación pura. En este grupo se encuentran los electromiógrafos⁴⁸ (Figuras 4.2 y 4.3).



Figura 4.3:
Electromiógrafo Delsys Bagrol-8

Imagen tomada de: www.hera.ucl.ac.uk

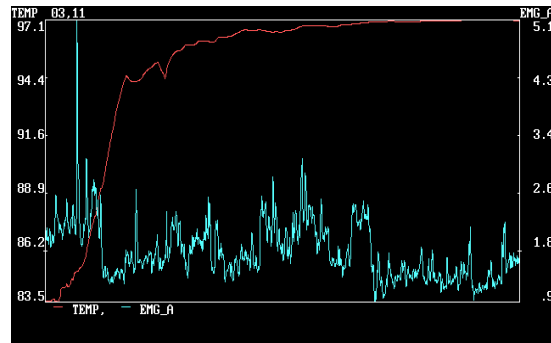


Figura 4.4: Respuesta electromiográfica
al estímulo eléctrico del bíceps

Imagen tomada de: www.iae.nsk.su

Posteriormente se comenzó a comercializar el acelerómetro, que mide aceleración. Este equipo basa sus principios en la Segunda Ley de Newton o Ley de la Dinámica. Si se conoce que la fuerza es directamente proporcional a la masa por la aceleración, en igualdad de masa, la fuerza será proporcional a la aceleración ³³. Para medir la aceleración se ha empleado un dispositivo piezo-eléctrico de cerámica que se fija con bandas adhesivas al pulgar. El desplazamiento del mismo, crea una señal eléctrica proporcional a la aceleración.

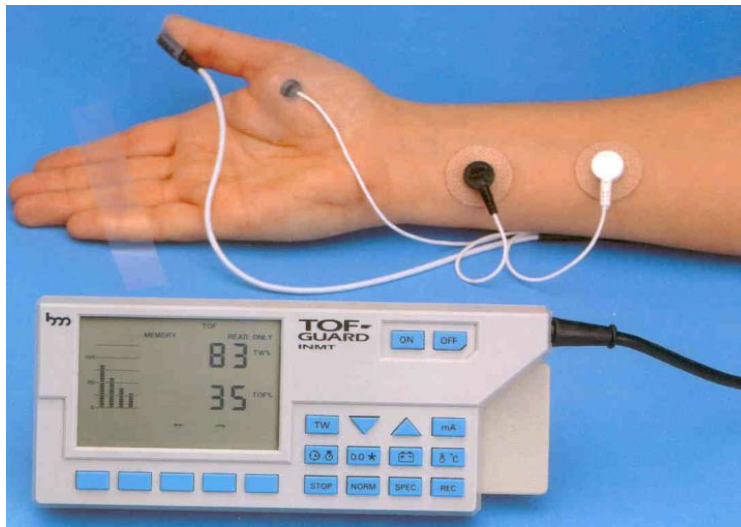


Figura 4.5: Acelerómetro tipo TOF Guard

Imagen tomada del Manual del TOF Guard. Organon Technika

La exposición de este electrodo a una fuerza, genera un voltaje eléctrico proporcional a la aceleración del pulgar en respuesta a la estimulación nerviosa. En la Figura 4.5, se muestra la respuesta de un tren de cuatro (TDC o TOF), con un acelerómetro tipo TOF Guard. Obsérvese las diferentes variables que se pueden obtener, en la pantalla del monitor.

Esta señal eléctrica producida cuando se mueve el pulgar es analizada y ejecutada por un sistema de grabación, que permite sea almacenada y posteriormente reproducida a través de una interfase en un computador personal IBM compatible, previamente programado con un software lector de tarjeta. Se ha señalado que la precisión de este método parece ser comparable con las mediciones mecánicas.

Todas estas variables de monitorización se realizan con un estímulo supramáximo, que consiste en un estímulo eléctrico aplicado a un nervio periférico cuya intensidad está ligeramente por encima (20-25 %) de la necesaria para alcanzar

una máxima respuesta. Su determinación sirve como referencia a todos los estímulos subsiguientes pues los resultados serán expresados como un porcentaje de esta respuesta.

Hay diferentes patrones de estimulación empleados⁵⁹⁻⁶⁵. Como ya señalamos, el tren de cuatro (TOF), es el más utilizado tanto en pacientes miasténicos como en pacientes sin ese tipo de afección. Ofrece como ventajas la posibilidad de estimar cuantitativamente el grado de bloqueo neuromuscular (BNM) sin necesidad de una respuesta control previa, simplemente contando con el número de respuestas evocadas por las cuatro estimulaciones. También se puede determinar su profundidad.

Cuando el BNM está establecido, la abolición de la cuarta respuesta del “tren de cuatro ” es equivalente a un BNM de 75 %, la presencia de dos respuestas equivale a 80 %, mientras que una sola respuesta equivale aproximadamente entre 90 y 95 %. Con él, podemos calcular la capacidad de utilizar el coeficiente T_4/T_1 que es la amplitud de la cuarta respuesta frente a la primera del mismo estímulo en tren de cuatro. Esto se traduce en la garantía de la recuperación objetiva de la contracción muscular y la seguridad absoluta para extubar dichos pacientes²⁶⁻³⁶.

CAPÍTULO 5

MATERIAL Y MÉTODOS

Esta investigación se realizó en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en Ciudad de la Habana, Cuba, entre los años comprendidos entre 1987 y 2003. La muestra estuvo conformada por los pacientes portadores de MG, a los que se les realizaron timectomía transesternal y requirieron el uso de relajantes musculares como complemento de la anestesia general oro-traqueal.

Fueron nuestros objetivos específicos: Identificar las variables de función neuromuscular, a partir de su monitorización en pacientes miasténicos, que fueron tratados quirúrgicamente para realizarles timectomía transesternal, con diferentes relajantes musculares. Incluye, determinar los valores del Índice de Bloqueo Máximo (IBM), el Tiempo de Eficacia Clínica (TEC), el Índice de Recuperación (IR 25-75), el Tiempo de Duración Total (TDT) y las Dosis de Mantenimiento (DM 25-25).

Los estudios se realizaron de forma aleatoria. Los pacientes se asignaron a los grupos por orden de realización de la timectomía, valiéndonos de una tabla de números aleatorios.

Todas las investigaciones fueron aprobadas por el Comité de Ética del Hospital.

Realizamos varios ensayos clínicos: De 1987 a 1989 evaluamos el uso de pancuronio y pipecuronio en 20 pacientes (datos no publicados). De 1989 a 1993 estudiamos la administración de vecuronio, atracurio y lo comparamos con el pancuronio (30 pacientes) ²⁸. De 1993 a 1995 comparamos los resultados del

vecuronio, atracurio y lo comparamos con mivacurio en 60 pacientes ³³. De 1996 a 1998 utilizamos mivacurio en pacientes sanos y miasténicos en dos grupos de 20 cada uno ⁴⁵. De 1998 al 2000 comparamos atracurio y cisatracurio (en 40 pacientes subdivididos en dos grupos) ⁴⁷ y por último de 2000 al 2003 adecuamos las dosis de cisatracurio en tres grupos de 10 pacientes cada uno (aceptada para su publicación en la Revista del Colegio de Anestesiólogos de México 2003;2:). También se evaluó un estimulador-monitor (**Relax M**) ⁵³ y un software (**Relax View**) para su interpretación, ambos de diseño nacional.

Los pacientes fueron informados del estudio y con su consentimiento aprobaron formar parte del mismo.

Nuestro Hospital, es centro de Referencia Nacional para la MG, por lo que estos pacientes integraron el **“PROGRAMA DE ATENCIÓN AL PACIENTE MIASTÉNICO”**, en el que se encuentra el protocolo, que entre otras cosas norma la suspensión de la terapéutica anticolinesterásica paulatinamente, entre 15 y 30 días antes del ingreso. Hasta 1996, a todos los pacientes en el perioperatorio se les realizó plasmaféresis en número de 2 a 4. Después de esta fecha, la preparación se realizó con inmunoglobulina hiperinmune (**Intacglobin**[®]) y a todos se les asoció corticoides por vía oral.

Los criterios de inclusión para formar parte del estudio tuvieron en cuenta los pacientes con un peso corporal que no sobrepasara $\pm 10\%$ de su peso ideal, con edades comprendidas entre 20 y 50 años. Se excluyeron los pacientes con insuficiencia cardíaca, hepática o renal, alteraciones metabólicas, enfermedades respiratorias crónicas o alergia a cualquier fármaco utilizado en el estudio.

La anestesia general consistió en una dosis de inducción de tiopental entre 3 a 5 mg/kg, para las dos primeras investigaciones, mientras para las tres últimas se administró propofol de 2 a 2,5 mg/kg; citrato de fentanyl de 5 a 7 µg/kg y 2 a 2,5 µg/kg de mantenimiento. La ventilación se garantizó con un ventilador volumétrico. El volumen minuto osciló entre 80-100 ml/kg hasta lograr una concentración periódica final de CO₂ espirado (P_{et} CO₂) entre 34,2 y 39,2 mm de Hg. La FiO₂ osciló entre 0,35-0,40 de una mezcla de O₂/N₂O.

Las dosis utilizadas indistintamente y según el grupo de estudio para los diferentes relajantes musculares fueron: pancuronio 25 µg/kg, pipecuronio 25 µg/kg, vecuronio 25 µg/kg, atracurio 125 µg/kg, mivacurio 50 µg/kg y cisatracurio 25 µg/kg. A cada uno se le determinó la altura del "twitch" inicial.

Tras la estimulación del nervio cubital mediante impulsos eléctricos supramáximos de onda cuadrada en tren de cuatro de 0,2 segundos, con intervalos de 15 segundos e intensidad de 0,1 Hz. Para ello se colocaron los electrodos en la cara interna y ventral del antebrazo sobre el trayecto del nervio cubital y un transductor en la cara palmar del pulgar para procesar y registrar la respuesta en gráficos de barra y/o de forma digital. Para la documentación del nivel de relajación se utilizó una matriz impresora opcional (Epson compatible) conectada directamente al monitor. La calibración automática se consideró válida con una ganancia de 1 a 2 y un artefacto interior a 5 %.

Una vez calibrado el monitor, se procedió a administrar la dosis del relajante muscular y estudiamos las siguientes variables de respuesta de la función neuromuscular:

- **La intubación orotraqueal** se realizó, cuando la altura del twitch (TOF) disminuyó a 40 % del valor inicial.
- **Tiempo de instauración del bloqueo máximo (IBM):** Es el tiempo que transcurrió entre la inyección del relajante muscular y la abolición de las sacudidas (twitch) hasta 10 % o menos. Su valor es determinado en segundos.
- **Tiempo de eficacia clínica (TEC):** Abarca el tiempo desde la inyección del medicamento y la recuperación de 25 % de la altura control del “twitch”, sin administrar nuevas dosis y se expresó en minutos.
- **Índice de recuperación (IR 25-75):** Es el tiempo requerido para que la altura del twitch ascienda de 25 % a 75 %. Su unidad de medida es en minutos.
- **Tiempo de duración total (TDT):** Es el tiempo transcurrido desde la inyección de la droga y la recuperación de 90 % de la altura del twitch inicial. Su valor se expresa en minutos.
- **Dosis de mantenimiento:** Es el número de dosis administrada cuando el estímulo inicial se recuperó hasta 25 %.

En el siguiente diagrama (Figura 5.1), representamos las variables de respuesta de la función neuromuscular (FNM).

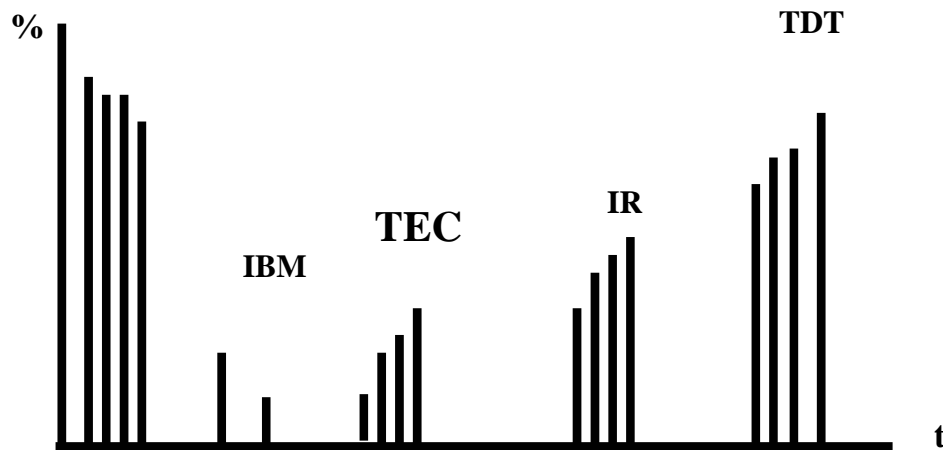


Figura 5.1: Diagrama de las variables de respuesta de FNM

Para la evaluación clínica de la recuperación de la fuerza muscular se evaluaron los siguientes parámetros:

- Elevar la cabeza por más de 60 segundos.
- Protruir la lengua.
- Asir fuertemente la mano.
- Buena apertura ocular espontánea o al llamado.
- Adecuada coordinación de los movimientos de los miembros.
- Espirometría con valores de volumen tidal de 6 ml/kg.
- Frecuencia respiratoria. Valores normales entre 12 y 20 resp/minuto.
- Gasometría dentro de límites fisiológicos.

Ningún paciente fue descurarizado al finalizar el acto quirúrgico, por lo que la recuperación de todos, fue de forma espontánea.

La temperatura, las hemogasometrías y los iones en sangre arterial se mantuvieron dentro de límites fisiológicos en todos los pacientes, hecho este de gran importancia pues hizo la muestra más homogénea, ya que cualquier modificación de alguno de ellos pudiera influir en alguna medida sobre los resultados de las variables estudiadas.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Un modelo de recolección de datos confeccionado al efecto (ver anexo 3), permitió un registro sistemático de todas las observaciones. Para el análisis estadístico descriptivo, se determinó la media y la desviación standard mediante el SPSS (Statistical Package for Social Sciences versión 10). Para las variables cuantitativas se calcularon medidas de estadística descriptiva. Se tomó como variable independiente (un grupo control y un grupo estudio). Se aplicó el test de t-Student para muestras independientes donde se apreciaron las diferencias promedios entre los grupos en cada variable estudiada. Para probar la relación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado con la que se compararon los porcentajes entre grupos. Se consideró que existía significación estadística cuando $p < 0,05$ para ambos test.

CAPÍTULO 6

RESULTADOS DE LOS DIFERENTES ESTUDIOS

Estudio comparativo entre pancuronio y pipecuronio en el paciente miasténico. Ensayo clínico. (Datos no publicados)

RESUMEN: La administración de relajantes musculares durante los procedimientos quirúrgicos en los pacientes miasténicos ha constituido una preocupación entre los anestesiólogos. **Objetivos:** Identificar si existen diferencias en la respuesta a la monitorización neuromuscular con el empleo de pancuronio y pipecuronio en pacientes miasténicos quirúrgicos. **Material y método:** Se estudiaron 20 pacientes subdivididos en dos grupos. Administramos dosis de 25 % de la dosis total calculada para pacientes no miasténicos. A todos se les monitorizó la función neuromuscular con un acelerómetro. **Resultados:** Las condiciones de intubación fueron buenas en ambos grupos. Los resultados de todas las variables de monitorización neuromuscular se prolongaron considerablemente. No fue necesario utilizar dosis de mantenimiento. Al finalizar el acto quirúrgico ningún paciente pudo ser extubado. La ventilación mecánica se utilizó de forma prolongada en todos los pacientes. **Conclusiones:** Debe proscribirse el uso de relajantes de acción prolongada en este tipo de pacientes.

INTRODUCCION: Desde hace muchos años los relajantes musculares han constituido un verdadero dilema en los pacientes miasténicos¹⁻³. Inicialmente, se intubaban con anestésicos generales y se utilizaban altas dosis de opioides. Se infiltraba con anestésicos locales la tráquea, vía transtraqueal^{4,5}. Posteriormente, se administraron relajantes despolarizantes como la succinilcolina, que traen aparejados una serie de complicaciones conocidas por todos los anestesiólogos. Por tal razón decidimos evaluar el uso de pancuronio y pipecuronio en pacientes miasténicos para timectomías^{6,7}.

Fueron nuestros objetivos identificar si existen diferencias en la respuesta a la monitorización neuromuscular con el empleo de pancuronio y pipecuronio en pacientes miasténicos quirúrgicos.

MATERIAL Y MÉTODO: Se estudiaron veinte pacientes subdivididos en dos grupos de diez cada uno, portadores de miastenia gravis, los cuales fueron tratados quirúrgicamente bajo anestesia general orotraqueal en el período comprendido entre enero de 1987 y junio de 1989, en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" en Ciudad de la Habana, Cuba. Los pacientes fueron informados del estudio y con su consentimiento aprobaron formar parte del mismo.

Como todos los miasténicos tratados en nuestro hospital se les suspendió la terapéutica anticolinesterásicas paulatinamente, 15 días antes del ingreso. Una vez hospitalizados los primeros siete pacientes se les realizaron de 2 a 4 plasmaféresis perioperatorias. Se monitorizó la función neuromuscular con un Acelerómetro de la Biometer.

Tras la estimulación del nervio cubital mediante impulsos eléctricos supramáximos de onda cuadrada en tren de cuatro de 0.2 segundos, con intervalos de 15 segundos e intensidad de 0,1 Hz. Para ello se colocaron los electrodos en la cara interna y ventral del antebrazo sobre el trayecto del nervio cubital y un transductor en la cara palmar del pulgar para procesar y registrar la respuesta en gráficos de barra y/o de forma digital. Para la documentación del nivel de relajación se utilizó una matriz impresora opcional (Epson compatible) conectada directamente al monitor. La calibración automática se consideró válida con una ganancia de 1 a 2 y un artefacto inferior a 5 %.

La anestesia consistió en una hipnoanestesia basada en tiopental, utilizando como dosis de inducción 5 mg/Kg. de peso, citrato de fentanil a razón de 5 µg/Kg de peso, y 50 µg/Kg/Kg de pancuronio o pipercuronio según grupo. de peso de clorhidrato de mivacurio por supuesto previamente se determinó la altura del “twitch” control. La ventilación se garantizó con un ventilador volumétrico, con un volumen minuto entre 80 y 100 ml/kg. hasta lograr una $P_{et}CO_2$, entre 34,2 y 39,2 mm de Hg.

La FiO_2 osciló entre 0,35-0,40 de una mezcla de O_2/N_2O . En cada paciente se determinó la altura del twitch inicial. Una vez calibrado el Acelograph se administró el relajante muscular y estudiamos las siguientes variables:

- **Tiempo de instauración del bloqueo máximo (IBM):** Es el tiempo que transcurre entra la inyección del relajante muscular y la abolición de las sacudidas (twitch) hasta 10 % o menos. Su valor es determinado en segundos.
- **Tiempo de eficacia clínica (TEC):** Tiempo transcurrido desde la inyección del medicamento hasta la recuperación de 25 % de la altura control del “twitch” y se expresa en minutos.

- **Índice de recuperación (IR):** Es el tiempo requerido para que la altura del “twitch” ascienda de 25 a 75 %. Se mide en minutos.
- **Tiempo de duración total del bloqueo (TDT):** Tiempo transcurrido desde la inyección de la droga hasta la recuperación de 90 % de la altura del “twitch” inicial, sin administrar nuevas dosis. Su valor se expresa en minutos.
- **Dosis de mantenimiento (DM 25-25):** Es el número de dosis que media entre la inyección inicial y la recuperación de 25 % de la altura del “twitch” control y la reaparición de la próxima recuperación del “twitch” en 25 %. Su valor se expresa en números de dosis.

Todas las observaciones fueron recogidas en un modelo que permitió su registro sistemático. Los resultados se sometieron a análisis estadístico; para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar y para las variables de medias independientes se aplicó el análisis de varianza. El nivel de significación estadística fue de $p < 0,05$.

RESULTADOS: La media de los resultados de las variables demográficas fueron: Para el Grupo I, la edad fue de $43 \pm 1,3$ años y para el Grupo II, $46 \pm 0,5$ años. El peso promedio fue de $66,2 \pm 0,7$ para el Grupo I y $63,1 \pm 0,2$ para el Grupo II, respectivamente. No existieron diferencias estadísticamente significativa ($p=0,05$). El tiempo quirúrgico promedio fue de $85 \pm 1,3$ minutos.

Los resultados de las variables de monitorización de FNM en estos pacientes se pueden observar en la Tabla 1.

Tabla 1. Media y DS de las variables de FNM según grupos

Variables de FNM	Grupo I	Grupo II	p *
IBM (s)	488,3 ± 1,6	486,6 ± 1,3	P = 0,32
TEC (min)	83,3 ± 1,3	88,5 ± 1,3	P = 0,36
IR (min)	31,3 ± 0,9	32,2 ± 0,2	P = 0,18
TDT (min)	241,6 ± 0,2	240,8 ± 0,3	P = 0,22

Fuente: Modelo de recolección de datos

* p = 0,05

Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (p = 0,05). En ninguno de los dos grupos se utilizaron dosis de mantenimiento.

Al finalizar el proceder quirúrgico, los valores promedios de la altura del twitch para el Grupo I fue $33,2 \pm 0,5$ % y para el Grupo II $31,5 \pm 0,6$ por lo que no pudo ser extubado ningún paciente (Tabla 2). Permanecieron ingresados en la UTI durante 72 horas y se mantuvieron intubados y ventilados 17 y 19 horas respectivamente para ambos grupos.

La recuperación de la fuerza muscular fue escasa y las condiciones clínicas para la extubación muy limitada en los pacientes de ambos grupos. Estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas (p = 0,05).

Tabla 2. Porcentajes de pacientes extubados según altura del twitch y del cociente T_4/T_1 según grupos

GRUPOS	No. pacientes	Extubados	%	% altura del twitch	Cociente T_4/T_1
Grupo I	n = 10	0	0	33,2 ± 0,5	39
Grupo II	n = 10	0	0	31,5 ± 0,6	32

Fuente: Modelo de recolección de datos

* p = 0,05

DISCUSION: La fatigabilidad y la debilidad que forma parte del cuadro clínico de la miastenia gravis, hicieron posible que durante mucho tiempo existiera una verdadera controversia con el uso de sedantes, hipnóticos morfínicos y relajantes musculares. Con relación a estos últimos cual de ellos usar y a que dosis utilizarlos han constituido una de las mayores interrogantes dentro de los anestesiólogos³⁻⁶.

La disminución de la población de receptores colinérgicos en la placa motora es el hecho más notable que ocurre en la miastenia gravis. A ello se puede añadir la activación del complemento contra la membrana sináptica, reacción que provoca simplificación del sarcolema con pérdida de los pliegues y una disminución de la superficie de contacto de la placa motora². La monitorización de la transmisión neuromuscular, juega sin lugar a dudas, un elemento importante a tener en cuenta en la conducción perioperatoria de estos pacientes, así como, la dosis y el tipo de relajantes a utilizar¹⁻⁸.

Al analizar las variables de monitorización de FNM, podemos observar que tanto el IBM, el TEC y el TDT se prolongaron excesivamente con el uso de relajantes de acción prolongada; pero cuando se compararon entre sí estos valores, los incrementos no fueron significativos $p = 0,05$.

Se concluyó que por lo prolongado del bloqueo que presentaron nuestros pacientes que precisaron de ventilación mecánica prolongada en ambos grupos, en enfermos potencialmente sépticos por que se encuentran inmunodeprimidos farmacológicamente, proscribimos el uso de relajantes de acción prolongada en este tipo de pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Simpson J. Myasthenia Gravis: a new hypothesis. Scot Med. J 1960; 5: 419 – 436.
2. Blalock, A. & Col. Myasthenia Gravis & Tumor of thimic region. Ann Surgical. 1939, 110: 544-561.
3. Engel A G. Miastenia gravis y otros trastornos de la transmisión neuromuscular. En: Harrison TR, Resnik W R, Wintrobe M M, Thorn G W, Adams R D, Beeson D B et al. Principios de Medicina Interna. 7ma. ed. Tomo II. México Interamericana. 1989. 2534-2538.
4. Lloréns JA, Parisi N, Ferrá A, Pardo A, Sánchez S, Hernández S. La timectomía en la miastenia gravis. Rev Cub Cirugía 1986; 25(5): 454.
5. Ferrá A, Lloréns JA, Ochoa MC, Guerra J. Timomas: correlación clínico-patológica y terapéutica. Acta Méd 1988; 2(2): 59-67.

6. Lowrey KG, Mirakhur RK, Lovery GG. Vecuronium and atracurium in the elderly. A clinical comparison with pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1985; 29; 405-408.
7. Palmer T. Agentes bloqueadores neuromusculares. En: Goodman A, Goodman L, Gilman A. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 2 ed. Cap 11. C. Habana. Ed. Científico Técnica. 1980. pp 229 - 240.
8. Smith C E, Donati F, Bevan D R. Cumulative doses response curves for atracurium in patient with myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1989; 36: 402-406.

Resultados del uso de vecuronio, atracurio y pancuronio en el paciente miasténico. Ensayo clínico.

Cordero E I, Parisi L N, Simoes L S. Uso dos relaxantes musculais
nela miastenia gravis. Rev Bras Anest 1993;43: 17- 19.

RESUMEN: La administración de relajantes musculares durante los procedimientos quirúrgicos en los pacientes miasténicos ha constituido una preocupación. **Objetivos:** Identificar si existen diferencias en la respuesta a la monitorización neuromuscular con el empleo de vecuronio, atracurio y pancuronio en pacientes miasténicos. **Material y método:** Se estudiaron 30 pacientes subdivididos en tres grupos. Administramos dosis de 25 % de la dosis total calculada para pacientes no miasténicos. A todos se les monitorizó la función neuromuscular con un acelerómetro. **Resultados:** Las condiciones de intubación fueron buenas con el vecuronio y el atracurio, no así con el pancuronio. Los resultados de todas las variables de monitorización neuromuscular se prolongaron; pero en el grupo pancuronio fueron considerablemente mayores. No fue necesario utilizar dosis de mantenimiento. Al finalizar el acto quirúrgico ningún paciente del grupo pancuronio fue extubado. La ventilación mecánica se utilizó de forma prolongada en todos los pacientes de ese grupo. **Conclusiones:** Los relajantes de acción intermedia presentaron mejores resultados que cuando se administró pancuronio.

INTRODUCCIÓN: La relajación muscular en el paciente miasténico constituye una interrogante a tomar en consideración. Los relajantes de acción intermedia constituyen una nueva alternativa en los pacientes miasténicos¹⁻³.

Fueron nuestros objetivos identificar si existen diferencias en la respuesta a la monitorización neuromuscular con el empleo de vecuronio, atracurio y compararlos con el pancuronio en pacientes miasténicos quirúrgicos.

MATERIAL Y MÉTODO: Se estudiaron treinta pacientes subdivididos en tres grupos de diez cada uno, portadores de miastenia gravis, los cuales fueron tratados quirúrgicamente con anestesia general orotraqueal en el período comprendido entre enero de 1989 y junio de 1993, en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" en Ciudad de la Habana, Cuba. Los pacientes fueron informados del estudio y con su consentimiento aprobaron formar parte del mismo. Como todos los miasténicos tratados en nuestro hospital se les suspendió la terapéutica anticolinesterásicas paulatinamente, 15 días antes del ingreso. Una vez hospitalizados los primeros siete pacientes se les realizó de 2 a 4 plasmaféresis previas a la cirugía. Se monitorizó la función neuromuscular con un Acelerómetro de la Biometer.

Tras la estimulación del nervio cubital mediante impulsos eléctricos supramáximos de onda cuadrada en tren de cuatro de 0,2 segundos, con intervalos de 15 segundos e intensidad de 0,1 Hz. Para ello se colocaron los electrodos en la cara interna y ventral del antebrazo sobre el trayecto del nervio cubital y un transductor en la cara palmar del pulgar para procesar y registrar la respuesta en gráficos de barra y/o de forma digital. Para la documentación del nivel de relajación se utilizó una matriz impresora opcional (Epson compatible) conectada directamente al monitor. La

calibración automática se consideró válida con una ganancia de 1 a 2 y un artefacto interior a 5 %.

La anestesia consistió en una hipnoanestesia basada en tiopental, utilizando como dosis de inducción 5 mg/kg. de peso, citrato de fentanil a razón de 5 µg/kg de peso, y 50 µg/kg de pancuronio, 50 µg/kg de vecuronio y 125 µg/kg de atracurio, según grupo. Se determinó la altura del “twitch” control. La ventilación se garantizó con un ventilador volumétrico, con un volumen minuto entre 80 y 100 ml/kg, hasta lograr una $P_{et}CO_2$ entre 34,2 y 39,2 mm de Hg. La FiO_2 varió entre 0,35-0,40 de una mezcla de O_2/N_2O .

En cada paciente se determinó la altura del twitch inicial. Una vez calibrado el Acelograph se administró el relajante muscular y estudiamos las siguientes variables:

- **Tiempo de instauración del bloqueo máximo (IBM):** Es el tiempo que transcurre entre la inyección del relajante muscular y la abolición de las sacudidas (twitch) hasta 10 % o menos. Su valor es determinado en segundos.
- **Tiempo de eficacia clínica (TEC):** Tiempo transcurrido desde la inyección del medicamento hasta la recuperación de 25 % de la altura control del “twitch” y se expresa en minutos.
- **Índice de recuperación (IR):** Es el tiempo requerido para que la altura del “twitch” ascienda del 25 a 75 %. Se mide en minutos.
- **Tiempo de duración total del bloqueo (TDT):** Tiempo transcurrido desde la inyección de la droga hasta la recuperación de 90 % de la altura del “twitch” inicial, sin administrar nuevas dosis. Su valor se expresa en minutos.

- **Dosis de mantenimiento (DM 25-25):** Es el número de dosis que media entre la inyección inicial y la recuperación de 25 % de la altura del “twitch” control y la reaparición de la próxima recuperación del “twitch” a 25 %. Su valor se expresa en números de dosis.

Todas las observaciones fueron recogidas en un modelo que permitieron su registro sistemático y los resultados se sometieron a análisis estadístico. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar y para las variables de medias independientes se aplicó el análisis de varianza. El nivel de significación estadística fue de $p < 0,05$.

RESULTADOS: La media de los resultados de las variables demográficas fue: Para el Grupo I, la edad fue de $39 \pm 0,5$ años, para el Grupo II, $41 \pm 1,1$ años y para el Grupo III de $40 \pm 0,5$ años. El peso promedio fue de $66,2 \pm 0,7$ para el Grupo I, $63,1 \pm 0,2$ para el Grupo II y $65,1 \pm 1,3$ para el Grupo III respectivamente. No existieron diferencias estadísticamente significativa ($p=0,05$). El tiempo quirúrgico promedio fue de $79 \pm 0,4$ minutos.

Los resultados de las variables de monitorización de FNM en estos pacientes se pueden observar en la Tabla 1.

Tabla 1. Media y DS de las variables de FNM según grupos

Variables de FNM	Grupo I	Grupo II	Grupo III
IBM (s)	498,3 ± 1,6	411,6 ± 1,3	410 ± 1,1
TEC (min)	73,3 ± 1,3	64,1 ± 5,3	58,1 ± 1,9
IR (min)	31,3 ± 0,9	12,8 ± 2,3	11,5 ± 2,2
TDT (min)	241,6 ± 0,2	95,8 ± 1,5	90,3 ± 1,2

Fuente: Modelo de recolección de datos

* $p = 0,05$

Las dosis de mantenimiento, sólo se les administraron a los pacientes de los Grupos II y III. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). Al finalizar el proceder quirúrgico, el valor promedio de la altura del twitch para el Grupo I fue $33,2 \pm 0,5$ %, en el Grupo II de $81,7 \pm 1,1$ %, y en el Grupo III de $89,5 \pm 0,6$ %, por lo que se extubaron 0, 75 y 90 % para los Grupos I, II y III respectivamente. Para todos los pacientes extubables el Cociente T_4/T_1 fue de 79 % y de 41 % para los no extubables. Al comparar los resultados entre grupos, observamos diferencias significativas ($p \leq 0,05$).

DISCUSIÓN: Las características de esta enfermedad como son la fatigabilidad y la debilidad muscular, hicieron que durante muchos años existiera una verdadera disyuntiva para la administración de sedantes, hipnóticos morfínicos y relajantes musculares. Con relación a estos últimos cual de ellos usar y a que dosis utilizarlos han constituido una de las mayores interrogantes dentro de los anesthesiólogos³⁻⁶.

La disminución de la población de receptores colinérgicos en la placa motora es el hecho más notable que ocurre en la miastenia gravis.

La monitorización de la transmisión neuromuscular es, sin lugar a dudas, un elemento importante a tener en cuenta en la conducción perioperatoria de estos pacientes, así como, la dosis y el tipo de relajantes a utilizar ¹⁻⁸.

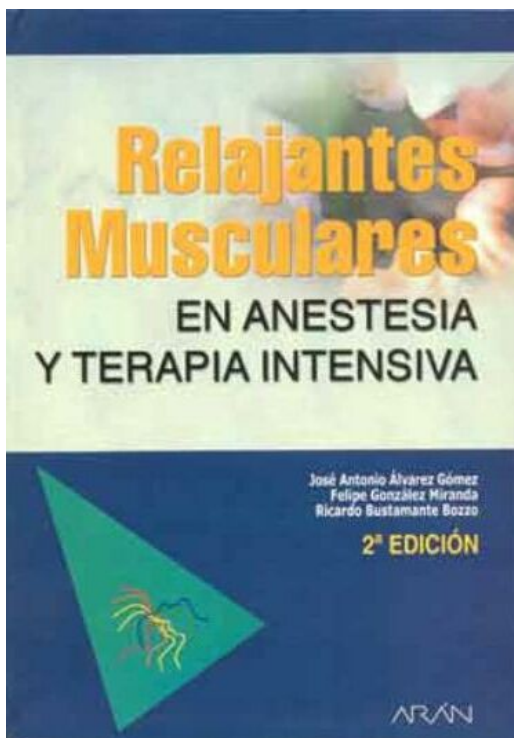
Al analizar las variables de monitorización de FNM, podemos observar que tanto el IBM, el TEC y el TDT se prolongaron con el uso de relajantes de acción prolongada, no así cuando se emplearon relajantes de acción intermedia como vecuronio y atracurio.

Se concluyó que debe indicarse relajantes de acción intermedia como vecuronio y atracurio en estos pacientes, pues el tiempo promedio de ventilación mecánica en ambos grupos, fue aproximadamente de 1,5 horas en contraste con 16,5 horas del grupo pancuronio. Los miasténicos quirúrgicos son pacientes potencialmente sépticos por que se encuentran inmunodeprimidos farmacológicamente y que los relajantes de acción intermedia tienen muchas más ventajas que los de acción prolongada y dentro de ellos el atracurio mostró mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simpson J. Myasthenia Gravis: a new hypothesis. Scot Med. J 1960; 5: 419 – 436.
2. Blalock, A. & Col. Myasthenia Gravis & Tumor of thimic region. Ann Surgical. 1939, 110: 544-561.

3. Engel A G. Miastenia gravis y otros trastornos de la transmisión neuromuscular. En: Harrison TR, Resnik W R, Wintrobe M M, Thorn G W, Adams R D, Beeson D B et al. Principios de Medicina Interna. 7ma. ed. Tomo II. México Interamericana. 1989. 2534-2538.
4. Lloréns JA, Parisi N, Ferrá A, Pardo A, Sánchez S, Hernández S. La timectomía en la miastenia gravis. Rev Cub Cirugía 1986; 25(5): 454.
5. Lowrey KG, Mirakhur RK, Livery GG. Vecuronium and atracurium in the elderly. A clinical comparison with pancuronium. Acta Anaesthesiol Scand 1985; 29; 405-408.
6. Cordero E I, Parisi L N, Simoes L S. Uso dos relaxantes musculais nela miastenia gravis. Rev Bras Anest 1993;43: 17- 19.
7. Palmer T. Agentes bloqueadores neuromusculares. En: Goodman A, Goodman L, Gilman A. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 2 ed. Cap 11. C. Habana. Ed. Científico Técnica. 1980. pp 229 - 240.
8. Smith C E, Donati F, Bevan D R. Cumulative doses response curves for atracurium in patient with myasthenia gravis. Can J Anaesth 1989; 36: 402-406.



**Relajantes musculares
en los pacientes miasténicos**

I. Cordero Escobar, N. Parisi López

La disminución de la población de receptores colinérgicos en la placa motora es el hecho más notable que ocurre en la miastenia gravis. A ello se puede añadir la activación del complemento contra la membrana sináptica, reacción que provoca simplificación del sarcolema con pérdida de los pliegues y una disminución de la superficie de contacto de la placa motora. También en estos pacientes se ha titulado no sólo anticuerpos antireceptores acetilcolínicos sino también antimúsculo estriado. Estos últimos, se observan en sujetos en los que la enfermedad aparece tardíamente. Se ha descrito que existe respuesta mediada por células en estos pacientes, que pudiera intervenir en la patogenia de esta enfermedad. Estos linfocitos sirven como células auxiliares en la producción de inmunoglobulina, invocándose una predisposición genética a la pérdida de la autotolerancia ^{1,2}.

Por estos motivos, durante muchos años, se proscribió totalmente la administración de relajantes musculares en este tipo de pacientes. La inducción se realizaba con altas dosis de agentes anestésicos y la intubación con infiltración transtraqueal de anestésicos locales.

Muchas técnicas anestésicas se emplearon en un intento por lograr mejores resultados ³. Primeramente, se comenzaron a administrar pequeñas dosis de relajantes despolarizantes del tipo del suxametonio ⁴. Hoy, se conoce que estos pacientes consumen mayores dosis de este fármaco ^{3,4}.

Posteriormente, se comenzaron a emplear relajantes musculares no despolarizantes (RMND) de acción intermedia como el vecuronio y el atracurio ⁵⁻¹⁰;

pero para ello nosotros propusimos adecuar sus dosis y administrar 25 % de la dosis total calculada en pacientes sin afecciones de la placa neuromuscular, pues se determinó el incremento de la sensibilidad de los miasténicos a estos fármacos. Algunos autores ³, proscribieron el uso de pancuronio, luego de su empleo en un número significativo de estos pacientes, por lo prolongado del tiempo de duración total del bloqueo (TDT) que este fármaco producía.

El bromuro de vecuronio resultó ser un fármaco adecuado, por la estabilidad hemodinámica que produce; pero el tiempo de duración total (TDT) se duplicó. El besilato de atracurio es un relajante muscular no despolarizante, de acción intermedia, con un metabolismo muy particular como es la hidrólisis de Hoffman, resultó ser un buen bloqueador neuromuscular para los miasténicos ^{3,6-10}.

Al disponer de un nuevo relajante muscular no despolarizante, de corta duración de acción como es el clorhidrato de mivacurio, con dos particularidades bien específicas, su corta vida media y su hidrólisis por las colinesterasas plasmáticas, lo que permite una recuperación rápida del bloqueo neuromuscular, estas características pueden ser beneficiosas en el tratamiento quirúrgico de estos enfermos ¹¹⁻¹⁶.

Por esta razón, decidimos realizar una investigación en la cual se pudiera evaluar el comportamiento del fármaco durante la timectomía transesternal en pacientes miasténicos.

Fueron nuestros objetivos precisar los resultados obtenidos con la monitorización de la función neuromuscular en los pacientes con diagnóstico de miastenia gravis. Para este fin, se estudiaron sesenta pacientes (vecuronio n =20; atracurio n =20 y mivacurio n =20) portadores de miastenia gravis, los cuales fueron tratados quirúrgicamente bajo anestesia general oro-traqueal en el período comprendido entre 1989 y 1995, en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en Ciudad de la Habana, Cuba. Los pacientes fueron informados del estudio y con su consentimiento aprobaron formar parte del mismo. Como todos los miasténicos tratados en nuestro hospital se les suspendió la terapéutica anticolinesterásicas paulatinamente, 15 días antes del ingreso. Una vez hospitalizados los primeros siete pacientes se les realizó de 2 a 4 plasmaféresis previas a la cirugía a los ocho restantes se les administró inmunoglobulina hiperinmune en dosis de 400 mg/kg/día, vía IV, distribuidos en tres dosis en días alternos previos a la timectomía y dosis en el postoperatorio inmediato, así se aprovechan las acciones inmunomoduladoras e inmunocompetitiva de este fármaco. A todos se les asoció un corticoide por vía oral. Recibieron medicación preanestésica, 30 minutos antes de ser llevados al quirófano, con una dosis de midazolam de 0,01 mg/kg. Una vez en él se monitorizó de forma incruenta la TA, FC, ECG y SpO₂.

La monitorización de la función neuromuscular se realizó con un Acelograph® (Biometer, Dinamarca).

Tras la estimulación del nervio cubital mediante impulsos eléctricos supramáximos de onda cuadrada en tren de cuatro de 0,2 segundos, con intervalos de 15 segundos y frecuencia de 0,1 Hz. Para ello se colocaron los electrodos en la cara interna y ventral del antebrazo sobre el trayecto del nervio cubital y un transductor en la cara palmar del pulgar para procesar y registrar la respuesta en gráficos de barra y/o de forma digital. Para la documentación del nivel de relajación se utilizó una matriz impresora opcional (Epson compatible) conectada directamente al monitor. La calibración automática se consideró válida con una ganancia de 1 a 2 y un artefacto interior a 5 %.

La anestesia consistió en una hipnoanestesia basada en tiopental, utilizando como dosis de inducción 5 mg/kg. de peso, citrato de fentanil a razón de 5 µg/kg. de peso. Previamente se determinó la altura del "twitch" control. La ventilación se garantizó con un ventilador volumétrico, con un volumen minuto entre 80 y 100 ml/kg. hasta lograr una $P_{et}CO_2$ entre 34,2 y 39,2 mm de Hg.

La FiO_2 osciló entre 0,35-0,40 de una mezcla de O_2/N_2O . Para la relajación se administró bromuro de vecuronio 100 µg/kg, besilato de atracurio 125 µg/kg clorhidrato de mivacurio en bolos a razón de 50 µg/kg.

En cada paciente se determinó la altura del twitch inicial. Una vez calibrado el Acelograph se administró el relajante muscular y estudiamos las siguientes variables:

- **Tiempo de instauración del bloqueo máximo (IBM):** Es el tiempo que transcurre entra la inyección del relajante muscular y la abolición de las sacudidas (twitch) hasta un 10 % o menos. Su valor se determina en segundos.
- **Tiempo de eficacia clínica (TEC):** Tiempo transcurrido desde la inyección del medicamento hasta la recuperación de 25 % de la altura control del “twitch” y se expresa en minutos.
- **Índice de recuperación (IR):** Es el tiempo requerido para que la altura del “twitch” ascienda del 25 a 75 %. Se mide en minutos.
- **Tiempo de duración total del bloqueo (TDT):** Tiempo transcurrido desde la inyección de la droga hasta la recuperación de 90 % de la altura del “twitch” inicial, sin administrar nuevas dosis. Su valor se expresa en minutos.
- **Dosis de mantenimiento (DM 25-25):** Es el número de dosis que media entre la inyección inicial y la recuperación del 25 % de la altura del “twitch” control y la reaparición de la próxima recuperación del “twitch” 25 %. Su valor se expresa en números de dosis.

Todas las observaciones fueron recogidas en un modelo que permitieron su registro sistemático. Los resultados se sometieron a análisis estadístico. Para las variables cuantitativas se utilizó la media y la desviación estándar. Para las variables de medias independientes se aplicó el análisis de varianza. El nivel de significación estadística fue de $p < 0,05$.

En cuanto a nuestros resultados las variables demográficas se comportaron con valores medios de 35 ± 3 años y el peso promedio de $59 \pm 10,1$ kg. El sexo femenino predominó sobre el masculino. Este hallazgo concuerda con los resultados obtenidos por otros autores¹⁻¹⁰. Sólo un paciente presentó crisis miasténica preoperatoria que requirió ventilación mecánica durante doce días, algunos meses antes del proceder quirúrgico. La intervención quirúrgica propuesta fue la timectomía transesternal.

Las condiciones de intubación fueron excelentes en todos los pacientes y el tiempo óptimo de intubación se obtuvo en $199 \pm 5,5$ segundos, para el grupo III. Las variables de función neuromuscular (FNM), en los pacientes de ese grupo, el valor de IBM fue de $149 \pm 2,3$ segundos. El TEC $35 \pm 3,6$ minutos, mientras que el IR (25-75) fue de $11,8 \pm 1,3$ minutos y el TDT de $44,2 \pm 2,1$ minutos, como puede observarse en la tabla 1 y la figura 1 a y 1b.

Al comparar estos resultados con los obtenidos con el uso de vecuronio y atracurio en miasténicos para timectomías³, encontramos que para el vecuronio el IBM fue de $420 \pm 3,6$ segundos y cuando utilizamos atracurio fue de $450 \pm 1,1$ segundos. Con relación al TEC en el grupo que utilizamos vecuronio los resultados fueron TEC $64,1 \pm 5,3$ minutos y para el atracurio $58,1 \pm 1,9$ minutos. El IR del primero fue de $12,8 \pm 2,3$ minutos y para el segundo $11,5 \pm 2,2$ minutos y el TDT para el vecuronio fue de $95,8 \pm 1,5$ minutos y el del atracurio $90,3 \pm 1,2$ minutos^{3,9}. Existieron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) entre el primer grupo y los valores obtenidos entre el segundo y el tercero. Estos resultados se expresan en la tabla 1 y la figura 1 a y 1b.

Al utilizar mivacurio, en todos los pacientes las dosis fueron múltiples, hecho este que no se observó en los relajantes de acción intermedia y se encuentran detalladas en la tabla II.

Tabla I: Media y desviación standard de las variables de monitorización de función neuromuscular con diferentes relajantes musculares.

RM	IBM/seg	TEC/min	IR (25-75)min	TDT min
Vecuronio	$420 \pm 3,6$	$64,1 \pm 5,3$	$12,8 \pm 2,3$	$79,8 \pm 1,5$
Atracurio	$450 \pm 1,1$	$58,1 \pm 1,9$	$11,5 \pm 2,2$	$70,3 \pm 1,2$
Mivacurio	$149 \pm 2,3$	$35,2 \pm 3,6$	$11,8 \pm 1,3$	$44,2 \pm 2,1$

Figura 1a. Variables de FNM: Media del IBM en segundos

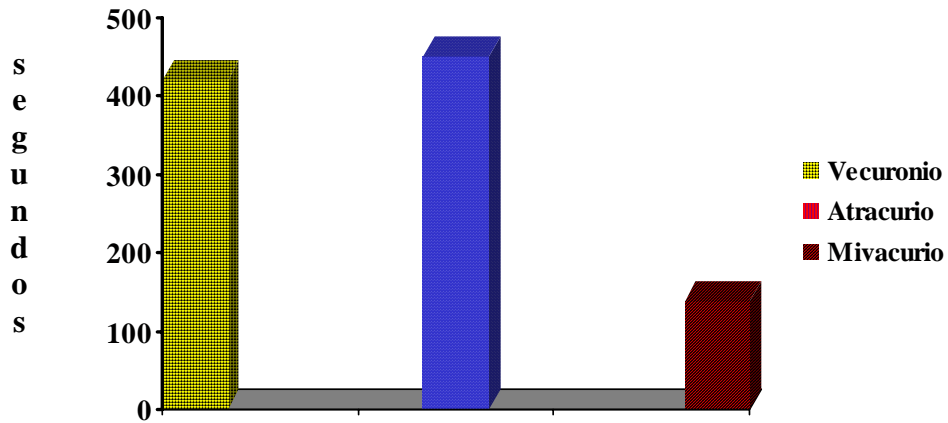
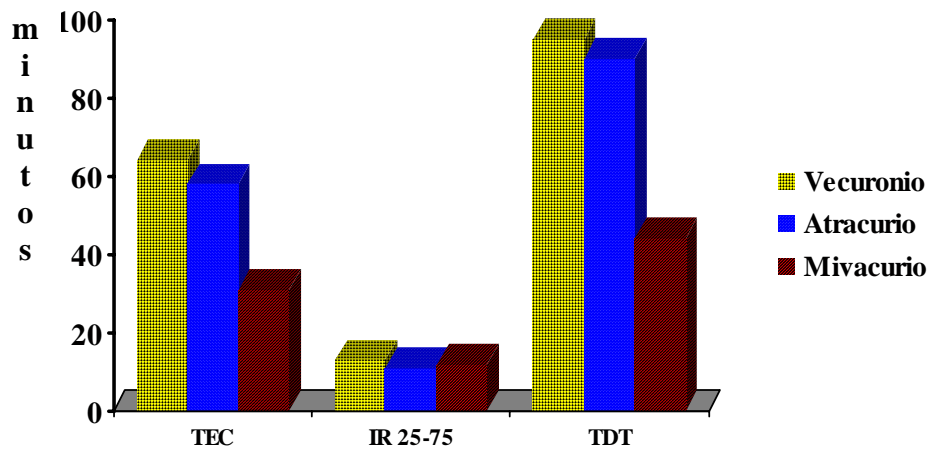


Figura 1 b. Otras variables de monitorización de FNM . Unidad de medida en minutos



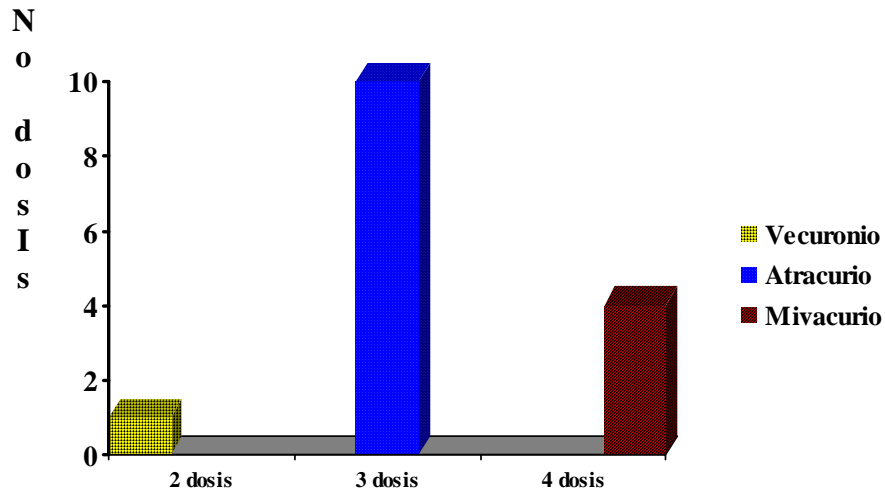
El tiempo anestésico fue de $91,1 \pm 7,3$ minutos y el tiempo quirúrgico de $77,3 \pm 9,1$ minutos.

Como se puede observar en la Tabla III y la Figura 3, al analizar el uso del mivacurio el valor medio de la altura del twitch fue de 93,4 % y $85,6 \pm 1,3$ % del total fueron extubados en el quirófano sin complicaciones. Una paciente había recuperado la FNM en 78 % con relación a la inicial; pero tenía tendencia al sueño y olvido respiratorio por lo que decidimos no extubarla. Cuando utilizamos vecuronio se extubaron 70 % y cuando se usó atracurio 90 %. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

Tabla II: Media de las dosis de mantenimiento

RM	1 DOSIS	2 DOSIS	3 DOSIS	4 DOSIS
Vecuronio	20	0	0	0
Atracurio	20	0	0	0
Mivacurio	5	1	10	4

Figura 2: Media del Número de dosis de mantenimiento



En nuestra casuística no hubo ningún paciente con signos de recurarización residual ni manifestaron ninguna complicación durante el postoperatorio inmediato. Los pacientes permanecieron 72 horas en la salas de cuidados intensivos. A las siete primeras enfermas se les realizaron plasmaféresis en el postoperatorio inmediato con una media de 1,4.

La miastenia gravis ha tenido a través de los años diferentes enfoques con relación a que técnica y que agente bloqueador neuromuscular aplicar en ellos.

Tabla III: Media de la extubación según altura del twitch con diferentes relajantes musculares.

RELAJANTES	No. pacientes	Extubados	%
Vecuronio	n=20	14	70,0
Atracurio	n=20	16	85,0
Mivacurio	n=20	19	93,4

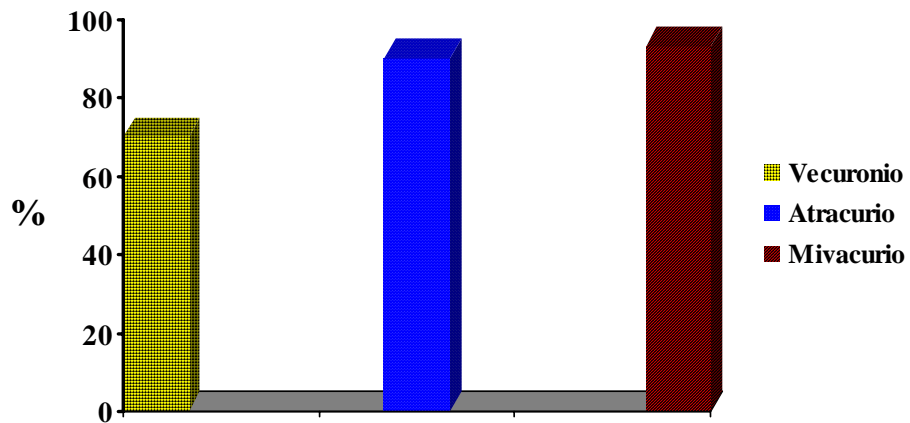


Figura 3. Media del número de pacientes extubados con diferentes relajantes musculares

RELAJANTES MUSCULARES EN LOS PACIENTES MIASTENICOS

La monitorización de la transmisión neuromuscular, juega sin lugar a dudas, un elemento importante a tener en cuenta en la conducción perioperatoria de estos pacientes, así como, la dosis y el tipo de relajantes a utilizar.

Las dosis medias utilizadas en nuestro estudio fueron 50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y no concuerdan con las utilizadas por Seignet¹⁵ y Paterson¹⁶. Ellos utilizaron 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$; sin embargo, los resultados al monitorizar las variables de FNM, fueron semejantes a los nuestros.

Al analizar las variables de monitorización de FNM, (Tabla I y figura 1 a y b), podemos observar que tanto el IBM, el TEC y el TDT se prolongaron con el uso de mivacurio; pero cuando se compararon estos valores con los de otros autores^{12,13}, este incremento no fue significativo $p = 0,05$. Con el uso de relajantes de acción intermedia estos valores fueron más prolongados en los pacientes miasténicos⁶⁻⁹. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

El número de dosis de mantenimiento se encontraron muy relacionadas con el tipo de fármaco administrado. Se ha descrito en la literatura, que el mivacurio, tiene una vida media de 22 minutos, por lo que a pesar que estos enfermos presentaron una prolongación del bloqueo necesitaron varias dosis de mantenimiento como puede observarse en la Tabla II. Pudimos comprobar, que el mivacurio en estos pacientes se tornó como un fármaco de acción intermedia, mientras los de acción intermedia lo hacen como si fueran de acción prolongada, hecho este a tener muy en cuenta a la hora de relajante

y sus dosis en los miasténicos quirúrgicos.

A pesar de señalarse una caída de hasta 20 % de la tensión arterial con el uso de mivacurio ^{11,12}, nuestros pacientes no presentaron variaciones hemodinámicas importantes, sin que existieran diferencias estadísticamente significativas en el periodo perioperatorio ($p = 0,05$),.

A nuestro modo de ver, el clorhidrato de mivacurio, por sus características muy particulares en cuanto a su farmacocinética y farmacodinamia, constituye un fármaco de inestimable valor para los pacientes miasténicos, con el que puede contar el anesthesiólogo en su arsenal farmacológico actual.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Engel AG. Miastenia Gravis y otros trastornos de la transmisión neuromuscular. En: Harrison TR, Resnik WR, Wintrobe MM, Thorn GW, Adams RD, Beenson DB et al. Principios de Medicina Interna. 7ma. Ed. Tomo II Mexico Interamericana. 1989. 2534-2538.
- 2 - Verschuren JJ, Spaans F, Baets MH. Singlefiber in experimental autoimmune Myasthenia Gravis. Muscle nerve 1990; 6: 190-196.
- 3 - Cordero E I, Parisi L N. Conducta anestésica en el paciente portador de Miastenia Gravis. En: Alvarez Gómez J A, González M F. Relajantes musculares en anestesia y cuidados intensivos. Cap VII. 16. ed ELA. Madrid. 1996. Pp 434 – 446.
- 4 - Lumb AB, Calder J. Cured myasthenia gravis and neuromuscular blockade. Anesthesia 1989; 44: 828-830.
- 5 - Abel M, Eisenkraft J B, Patel, N. Response to suxamethonium in Myasthenia Gravis. Anaesthesia 1991; 46: 30-32.
- 6 - Nilsson E, Merejota OA. Vecuronium dose response and maintenance requirements in patients with Myasthenia Gravis. Anesthesiology 1990; 73: 28-31.

-
- 7 - Cortés C, Mora A, Mateo EM, Roige J, Cabarrocas E. Miastenia Gravis. Timectomía. Relajación muscular con Becilato de Atracurio. Rev. Esp. Anestesiología y Reanim. 1993; 37: 300-303.
- 8 - Smith CE, Donati F, Bevan DR. Cumulative dose response curves for atracurium in patient with Myasthenia Gravis. Can. J. Anaesth. 1989; 36: 402-406.
- 9 - Cordero E I, Parisi L N – Simões LMS, Mesa RL. Monitoricão da função neuromuscular com os relaxantes adespolarizantes na Miastenia Gravis. Rev. Bras. Anest. 1993; 43: 111.
- 10 - Castleman B. The pathology of the thymus gland in Myasthenia Gravis. Ann NY. Acad. Sci 1996; 135: 496-505.
- 11 - Saavarece JJ. Induction to a new short acting benzyliisoquinolineum. Gardner Cadwell ed. Londres. 1994. 28 – 32.
- 12 - Lien C, Schmith VD, Embree PB, Belmont MR, Wargin W A, Saavarece JJ. The pharmakocinetic and pharmakodynamics of sterisomers of mivacurium. Anesthesiology. 1994; 80: 1296 – 1302.
- 13 - Sayson SC, Morgan PD. Onset of action of mivacurium. A comparison of neuromuscular blockade monitoring at the adductor pollias and orbicularis oculi. Anesthesiology 1994; 81: 35-
- 14 - Mora A, Cortes C, Matero EM, Pla. M, Cabarrocas E. Myasthenia Gravis. Rev. Esp. Anestesiología Reanim. 1990; 37: 284-290

RELAJANTES MUSCULARES EN LOS PACIENTES MIASTENICOS

- 15 - Seigne RD, Scott RPF. Mivacurium chloride and Myasthenia Gravis. BR. J. Anaesth. 1994; 72: 468-469.
- 16 - Paterson IG, Hood HR, Russell SH, Wetson MD , Hirsh NP. Mivacurium in the myasthenic patient. BR J Anaesth. 1994; 73: 494-498.

EMPLEO DEL MIVACURIO DURANTE LA TIMECTOMIA TRANSESTERNAL EN EL PACIENTE MIASTENICO

I Cordero Escobar* , S M Benítez Tang** , N Parisi López***

Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” Ciudad de La Habana. Cuba.

360 28

Resumen

INTRODUCCIÓN: La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por presentar anticuerpos circulantes del tipo IgG. Estos anticuerpos interactúan con los receptores colinérgicos e interfieren en el mecanismo de la transmisión neuromuscular.

OBJETIVOS: Identificar las diferencias en la respuesta a la monitorización de la función neuromuscular con el empleo de mivacurio en pacientes miasténicos y compararlo con los resultados de los pacientes sin afección de la placa neuromuscular.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio prospectivo en 40 pacientes, divididos en dos grupos. El grupo I (n = 20) fueron pacientes sin afecciones de la placa neuromuscular a los que se les practicó esternotomías o mediastinoscopías y recibieron 2ED95 de mivacurio. El grupo II (n = 20) eran pacientes con miastenia gravis a los cuales se les realizó timectomía transesternal y se les administró 0,5 ED95 de mivacurio (50 mg/Kg). A todos se les monitorizó la función neuromuscular con acelerometría del aductor del pulgar.

RESULTADOS: Las variables demográficas fueron homogéneas en ambos grupos a excepción del sexo. Los tiempos hasta el bloqueo máximo, de duración clínica, y el índice de recuperación T1 25-75 fueron significativamente mayores en el grupo II: 250 ± 10 s, $29,1 \pm 2,4$ min y $8,1 \pm 1,5$ min, respectivamente, y 188 ± 13 s, $21,2 \pm 0,4$ min y $7,1 \pm 0,2$ min en el grupo I. Las dosis de mantenimiento fueron más frecuentes en este grupo. Al finalizar el acto quirúrgico y sin descurarizar los pacientes, los valores medios de la altura del twitch en el grupo II fue de $89,3 \pm 0,5\%$, por lo que el 95% de los pacientes fueron extubados sin complicaciones. La extensión del bloqueo en estos pacientes condicionó que la media del tiempo que tardaron para extubarse la totalidad del grupo II ascendiera a $17,8 \pm 1,3$ minutos. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

CONCLUSIONES: El mivacurio resultó tener una eficacia clínica 2 veces mayor en el grupo II. Éste se comportó como un bloqueante relajante no despolarizante de acción intermedia en los miasténicos. La prolongación de la ventilación mecánica en los pacientes miasténicos, inmunodeprimidos farmacológicamente y con riesgo de sepsis de origen respiratorio puede ser minimizada con este bloqueante neuromuscular.

Palabras clave: Miastenia gravis. Bloqueantes neuromusculares; mivacurio, Monitorización: función neuromuscular.

Use of mivacurium chloride during transsternal thymectomy in the myasthenic patient

Summary

INTRODUCTION: Myasthenia gravis is an autoimmune disease characterized by the presence of circulating IgG antibodies, which interact with acetylcholine receptors and interfere with neuromuscular transmission.

OBJECTIVES: To compare neuromuscular function when mivacurium is used in patients with myasthenia gravis and patients with no impairment of transmission at the neuromuscular synapse.

MATERIAL AND METHOD: Prospective study of 40 patients in two groups. Group I (n=20) consisted of patients with no impairment of neuromuscular transmission who underwent sternotomy or mediastinoscopy and who received 2 ED95 of mivacurium. Group II (n=20) were patients with myasthenia gravis who l.

underwent transsternal thymectomy and received 0.5 ED95 of mivacurium (50 μ g/Kg). The neuromuscular function of all patients was monitored by accelerometry of the thumb adductor.

RESULTS: All demographic variables except sex were similar in the two groups. Time to maximal block, duration of block and the recovery at T1 25-75 were significantly greater in group II (250 \pm 10 s, 29.1 \pm 2.4 min and 8.1 \pm 1.5 min, respectively) than in group I (188 \pm 13 s, 21.2 \pm 0.4 min and 7.1 \pm 0.2 min in group I). Maintenance doses were given more often in group I. At the end of surgery and before recovery from mivacurium, the mean twitch height in group II was 89.3 \pm 0.5%, such that tracheal tubes were removed from 95% of the patients without complications. The mean time until extubation in group II was 17.8 \pm 1.3 min and was related to the extension of the blocks. The differences were statistically significant ($p < 0.05$).

CONCLUSIONS: The anesthetic effect of mivacurium was twice as great in myasthenic patients, in whom it behaved like an intermediate-level non-depolarizing muscle relaxant. Mivacurium can reduce prolonged mechanical ventilation in patients who are myasthenic or pharmacologically immunosuppressed and at risk of sepsis arising in the respiratory tract.

Key words: Myasthenia gravis. Neuromuscular relaxants. Mivacurium. Monitoring: neuromuscular function.

(Rev. Esp. Anestesiología y Reanimación. 2002; 49: 360-364) ORIGINAL

Empleo del clorhidrato de mivacurio durante la timectomía transesternal en el paciente miasténico
I. Cordero Escobar*, S. M. Benítez Tang**, N. Parisi López*

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Ciudad de La Habana. Cuba.

*Especialista de Segundo Grado en Anestesiología y Reanimación

**Especialista de Primer Grado en Anestesiología y Reanimación

Correspondencia: Prof. Idoris Cordero Escobar

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Ciudad de La Habana. Cuba.

Aceptado para su publicación en julio de 2002. 29 361

Introducción: La miastenia gravis es una enfermedad caracterizada por una debilidad fluctuante de ciertos músculos voluntarios y que mejora espectacularmente tras la administración de drogas anticolinesterásicas. Comienza a cualquier edad de la vida, no existe predilección racial o geográfica. A principios de la década de los sesenta Simpson¹ elaboró la hipótesis sobre la naturaleza autoinmune de esta enfermedad, la cual fue confirmada con posterioridad. Los pacientes afectados presentaron altos títulos de anticuerpos circulantes del tipo IgG, los cuales interactúan con los receptores colinérgicos e interfieren en el mecanismo de la transmisión neuromuscular, ya sea por la acelerada degradación de los receptores de la membrana postsináptica, por la reducción de la síntesis de los mismos o por el simple bloqueo de los receptores, lo que impide la unión entre la acetilcolina y el receptor¹⁻⁴. La placa neuromuscular del paciente miasténico tiene características muy peculiares. A estos elementos fisiopatológicos se suma la conocida asociación de la miastenia con anomalías del timo, lográndose remisiones entre un 57 y un 86 % de los pacientes y éstas han sido permanentes entre un 20 y 30 % del total.

El uso de sedantes, hipnóticos, opiáceos y bloqueadores neuromusculares utilizados con vistas a mantener un adecuado plano anestésico es un tema de controversias dentro del

marco de la anestesiología clínica. Durante muchos años se proscribió totalmente el uso de los relajantes musculares para cualquier tipo de intervención quirúrgica. La inducción se realizaba con altas dosis de agentes anestésicos y la intubación se efectuaba con infiltración transtraqueal de anestésicos locales. Algunos años después se administraron pequeñas dosis de relajantes despolarizantes del tipo del suxametonio, siendo necesario el empleo de múltiples dosis. Posteriormente se comenzaron a utilizar relajantes musculares no despolarizantes pero para ello fue necesario disminuir sus dosis al 25 % del total calculado a pacientes sin afecciones de la placa neuromuscular. En el caso especial del pancuronio, muchos autores proscriben actualmente su uso en este tipo de pacientes por la extensión tan marcada del tiempo de duración total del bloqueo que produce⁵⁻⁸.

La prolongación de la ventilación mecánica causada por la extensión del bloqueo neuromuscular con la mayoría de los relajantes en los pacientes portadores de miastenia gravis es la principal motivación de búsqueda de un fármaco cuyas características se aproximen a las necesidades clínicas de estos pacientes, los cuales precisan una rápida recuperación anestésica para lograr un período de ventilación mecánica lo más breve posible, sin poner en riesgo la ventilación adecuada de los mismos.

En la actualidad disponemos de otros relajantes musculares no despolarizantes, dentro de ellos el clorhidrato de mivacurio, con dos particularidades bien específicas, su corta vida media y su hidrólisis por las colinesterasas plasmáticas, lo que permitió una rápida recuperación del bloqueo neuromuscular, estas características pueden ser beneficiosas en el tratamiento quirúrgico de estos enfermos.

El objetivo de este estudio fue evaluar el uso del clorhidrato de mivacurio en las anestесias para las timectomías transesternales en los pacientes miasténicos.

Material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo sobre 40 pacientes, divididos en dos grupos. El grupo I compuesto de 20 pacientes sin enfermedad neuromuscular y tributarios de procedimientos endoscópicos del mediastino y el grupo II de 20 pacientes con miastenia gravis de menos de 6 años de evolución, los cuales fueron tratados quirúrgicamente en el período comprendido entre noviembre de 1996 hasta abril de 2000, en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras".

Los criterios de inclusión para formar parte del estudio tuvieron en cuenta a los pacientes con un peso corporal que no sobrepasara ± 10 % de su peso ideal, con edades comprendidas

entre 20 y 50 años. Se excluyeron los pacientes obesos, o con insuficiencia cardiaca, hepática o renal, alteraciones metabólicas, enfermedades respiratorias crónicas o alergia a cualquier fármaco utilizado en el estudio. Todos los pacientes fueron informados del estudio y dieron su consentimiento para formar parte del mismo. El hospital es centro de referencia nacional para la miastenia gravis, por lo que estos pacientes integraron un protocolo de investigación, el cual incluyó la suspensión de la terapéutica anticolinesterásicas paulatinamente, 15 días antes del ingreso. Una vez hospitalizados se les realizó de 2 a 4 plasmaféresis previas a la cirugía y se les asoció corticoide por vía oral.

En el quirófano recibieron una medicación preanestésica, 30 minutos antes de comenzar el proceder quirúrgico, con midazolam a razón de 0,01mg/Kg de peso. Se monitorizó de forma no invasiva la presión arterial, la frecuencia cardiaca y la electrocardiografía fueron evaluadas mediante un monitor "Life Scope 11"; la saturación de la hemoglobina se determinó con un oxímetro de pulso "OXY9800" y la curva capnográfica se obtuvo mediante un capnógrafo "Criticare Systems Inc. Poet Te". Durante todo el intraoperatorio se observó la función neuromuscular a través de un acelerógrafo, por estimulación del nervio cubital mediante tandas de impulsos eléctricos supramáximos de onda cuadrada en tren de cuatro de 0,2 segundos, con intervalos de 15 segundos y frecuencia de 0,1 Hz. Para ello, una vez preparado el antebrazo, se colocaron los electrodos en la cara interna y ventral del antebrazo sobre el trayecto del nervio cubital y un transductor en la cara palmar del pulgar para procesar y registrar la respuesta en gráficos de barra y/o de forma digital. Para la documentación del nivel de relajación se utilizó una matriz impresora opcional conectada directamente al monitor.

Tras la monitorización se indujo la anestesia con 5 mg/Kg de tiopental, 5 µg/Kg de fentanilo y 50 µg/Kg de clorhidrato de mivacurio para el grupo I y 200 µg/Kg en el grupo II. Se determinó la altura del "twitch" control mediante la calibración automática que se consideró válida con una ganancia de 1 a 2 y un artefacto interior a 5 %, con posterioridad a la pérdida de la conciencia se ventilaron mediante máscara facial aproximadamente durante tres minutos empleándose una FiO₂ al 100%.

La ventilación se garantizó mediante un ventilador Servo 900 D, en modalidad volumen control. El volumen corriente (V_t) se calculó entre 10 y 15 ml/Kg de peso corporal y una frecuencia respiratoria de 12 respiraciones/minuto con el fin de lograr una concentración de

CO₂ teleespirado (Pet CO₂) entre 35 y 45 mm Hg. El mantenimiento anestésico se realizó con una mezcla de O₂ al 40% con N₂O, fentanil en bolos a razón de 2 µg/Kg según la respuesta clínica y clorhidrato de mivacurio en bolos a razón de 12,5µg/Kg para el grupo I y 50 µg/Kg para el grupo II según la respuesta brindada por la monitorización de la función neuromuscular de cada una de las variables analizadas, obteniéndose de esta forma una valoración objetiva de las mismas. Estas variables fueron:

- Tiempo de instauración del bloqueo máximo (IBM) entre la inyección del relajante muscular y la abolición de las sacudidas (twitch) hasta 10 % o menos. Su valor es determinado en segundos.
- Tiempo de eficacia clínica (TEC) transcurrido desde la inyección hasta la recuperación de 25 % de la altura control del "twitch" y se expresa en minutos.
- Índice de recuperación (IR) o tiempo en minutos requerido para que la altura del "twitch" ascienda del 25 a 75 %.
- Tiempo de duración total del bloqueo (TDT) transcurrido en minutos desde la inyección hasta la recuperación de 90 % de la altura del "twitch" inicial, sin administrar nuevas dosis.
- Número de dosis de mantenimiento (DM 25- 25); las dosis sucesivas se administraban a la recuperación de 25 % de la altura del "twitch" control.

Ningún paciente fue descurarizado al finalizar el acto quirúrgico, por lo que la recuperación de todos los pacientes fue de forma espontánea. Los datos se presentan como media ± desviación estándar. En el análisis estadístico se compararon las medias mediante la distribución de t de Student y se utilizó la prueba de chi cuadrado y el test de Fisher para comparar las proporciones. Se asumió una significación estadística cuando $p < 0,05$.

Resultados: Se estudiaron 40 pacientes, ingresados en nuestro centro para ser intervenidos quirúrgicamente. A los pacientes del grupo I (n=20), se les realizaron mediastinotomías o mediastinoscopías. A los enfermos de miastenia gravis del grupo II (n=20), se les realizó timectomía transesternal. A todos estos últimos se les suprimieron los anticolinérgicos 15 días antes de la intervención quirúrgica, asociándoles corticoides por vía oral.

En el grupo I había 8 hombres y 12 mujeres, de $48 \pm 0,5$ años de edad media y de $71,3 \pm 4,5$ Kg de peso. En el grupo II había 2 hombres y 18 mujeres, la edad fue $49 \pm 0,8$ años y el peso de $70,6 \pm 3,9$ Kg. La diferencias en la proporción de sexos resultaron ser

estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Los resultados de las variables de monitorización de la función neuromuscular, IBM, TEC, IR y el TDT se muestran en la Tabla I, todos estos parámetros fueron significativamente mayores en el grupo II. A pesar de la prolongación del tiempo de cada una de las variables, en el grupo II, los pacientes requirieron el uso de varias dosis de mantenimiento, debido a que el tiempo de duración de las intervenciones osciló alrededor de las dos horas y existió recuperación de la fuerza neuromuscular en cada uno de ellos durante el intraoperatorio. Todos los pacientes del grupo I recibieron 3 dosis de mantenimiento (DM25-25) de este relajante muscular, mientras que los del grupo II recibieron 6 pacientes 2 dosis, 10 pacientes 3 dosis y 4 pacientes 4 dosis. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p < 0,05$). Todos los pacientes sin afección de la placa neuromuscular fueron extubados sin complicaciones. De los 20 miasténicos, 19 recuperaron la fuerza muscular en más de 90 % de la altura del "twitch" inicial junto con signos clínicos evidentes, lo que permitió la extubación de los mismos. Solo un paciente alcanzó el 70 % de la altura del "twitch", en relación con su valor control, lo cual no fue óptimo para la extubación segura al finalizar el proceder quirúrgico, acompañándose, además, de sueño marcado y depresión respiratoria. La extensión del bloqueo en estos pacientes condicionó que la media del tiempo que tardaran para extubarse la totalidad del grupo II ascendiera a $17,8 \pm 1,3$ minutos. No existieron efectos adversos con el uso de mivacurio.

Discusión: La miastenia gravis ha tenido a través de los años diferentes enfoques con relación a qué técnica anestésica, agentes de inducción, agentes de mantenimiento y bloqueadores neuromusculares se deben utilizar. De gran valor es la monitorización de la transmisión neuromuscular, para analizar el comportamiento de los bloqueadores musculares y emplearlos de la manera más correcta⁹⁻¹⁸.

Al disponer del clorhidrato de mivacurio, relajante cuyo efecto es corto y no es acumulativo, incluso después de procedimientos relativamente prolongados, los cuales requieren múltiples dosis de mantenimiento o administración por infusión continua, consideramos la posibilidad de utilizarlo en las timectomías transternales en pacientes miasténicos, como una propuesta interesante para lograr la rápida recuperación de la fuerza neuromuscular, inmediatamente después del proceder quirúrgico. La dosis media utilizada en miasténicos fue de 50 mg/Kg, lo cual se corresponde con el 25 % de la dosis total

calculada de mivacurio para un individuo sin afección de la placa neuromuscular. Las dosis utilizadas en nuestra muestra fueron superiores a las dosis usadas por Seigne y Scott¹⁴ y por Patterson et al¹⁵, que emplearon 30 mg/Kg.

En cuanto a las variables de monitorización de la fuerza neuromuscular, observamos que tanto el IBM, el TEC y el TDT se prolongaron en el grupo II. El paciente miasténico, en nuestra investigación, mostró signos evidentes de recuperación de su fuerza neuromuscular al finalizar la intervención, a pesar de emplear sucesivas dosis de mantenimiento que no tuvieron efecto acumulativo, lo que permitió la extubación inmediata y que no se prolongara la ventilación mecánica de los pacientes, que es el objetivo fundamental de la anestesia del paciente miasténico.

TABLA I: Variables de monitorización de la función neuromuscular

CLOORHIDRATO DE MIVACURIO				
Variables de la función neuromuscular	IBM (s)	TEC (min)	IR (25-75) (min)	TDT (min)
Grupo I (n=20) Pacientes sin afectación de la placa neuromuscular	188±1,3	21,2±0,4	7,1±0,2	28,8±0,1
Grupo II (n=20) Pacientes miasténicos	250±0,1*	29,1±2,4*	8,1±1,5*	37,1±3,2*

* Valores como media ± desviación standard

Diferentes autores ¹¹⁻¹⁶ publicaron series en que los pacientes timectomizados precisaron ventilación mecánica por un mínimo de tres horas después de ser operados. El período de duración de la enfermedad mayor o igual a 6 años y una capacidad vital menor de 2,9 litros, son factores de riesgo asociados a la posible utilización de una prolongada ventilación mecánica en el postoperatorio.

Debemos agregar que el bloqueo neuromuscular y su recuperación ocurren en cada paciente individualmente, tras la administración de agentes bloqueadores competitivos. En nuestro estudio no analizamos los valores del cociente T_4/T_1 (TOF), limitándonos al estudio de la respuesta simple durante la recuperación neuromuscular. No efectuamos tampoco determinaciones de colinesterasas plasmáticas. Con las dosis de mivacurio utilizadas en nuestra investigación, la prolongación de las variables de monitorización de la función neuromuscular observadas hacen del mivacurio un fármaco con unas características similares a otros bloqueantes de acción intermedia administrados a sujetos no miasténicos. Sin efectos acumulativos, al ser necesaria la administración de dosis de mantenimiento a todos los pacientes, en el período postoperatorio inmediato fue evidente la recuperación satisfactoria de la fuerza neuromuscular, con una pronta y segura extubación, de tal manera que se acortó notablemente el período de ventilación mecánica posterior a la cirugía. Por tanto, el clorhidrato de mivacurio por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas es un fármaco que puede incorporarse en el arsenal terapéutico para la anestesia de los pacientes miasténicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Simpson J. Myasthenia gravis: a new hypothesis. *Scot Med J* 1960;5:419-436.
2. Engel AG. Miastenia gravis y otros trastornos de la transmisión neuromuscular. En: Harrison TR, Resnik WR, Wintrobe MM, Thorn GW, Adams RD, Beenson DB et al edit. *Principios de Medicina Interna*. 7ª Ed. Tomo II México Interamericana. 1989. p. 2534-2538.
3. Verschuren JJ, Spaans F, Baets MH. Single fiber in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 1990; 6: 190-196.
4. Castleman B. The pathology of the thymus gland in myasthenia gravis. *Ann NY Acad Sci* 1996; 135: 496-505.
5. Cordero EI, Parisi LN. Conducta anestésica en el paciente portador de miastenia gravis. En: Álvarez Gómez JA, González MF edit. *Relajantes musculares en anestesia y cuidados intensivos*. Madrid. ELA. 1996. p. 434-446.
6. Genkins & Col. Cirugía torácica no cardíaca. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica*. 1980; 4: 933-947.
7. Abel M, Eisenkraft JB, Patel N. Response to suxamethonium in myasthenia gravis. *Anaesthesia* 1991; 46: 30-32.
8. Cordero EI, Parisi LN, Simões LMS, Mesa RL. Monitorização da função neuromuscular com os relaxantes adespolarizantes na miastenia gravis. *Rev Bras Anest* 1993; 43: 111.
9. Cadweell JP, Heirj, Kilts JB, Lyman DP, Fahey MR, Miller RD. Comparison of neuromuscular block induced by mivacurium, suxamethonium and atracurium during nitrous and fentanil anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990; 63: 393-399.
10. Saavarece JJ. Induction to a new short acting benzyloquinolineum. Londres. Gardner Cadwell ed. 1994. p. 28-32.
11. Lien C, Schmith VD, Embree PB, Belmont MR, Wargin WA, Saavarece JJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamics of stereoisomers of mivacurium. *Anesthesiology* 1994; 80: 1296-1302.
12. Sayson SC, Morgan PD. Onset of action of mivacurium. A comparison orbicularis oculi. *Anesthesiology* 1994; 81: 35-42.

13. Mora A, Cortes C, Matero EM, Pla. M, Cabarrocas E. Miastenia gravis. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1990; 37: 284-290.
14. Seigne RD, Scott RPF. Mivacurium chloride and Myasthenia Gravis. Br J Anaesth 1994; 72: 468-469.
15. Paterson IG, Hood HR, Russell SH, Wetson MD, Hirsh NP. Mivacurium in the myasthenic patient. Br J Anaesth 1994; 73: 494-498.
16. Cortés C, Mora A, Mateo EM, Roige J, Cabarrocas E. Miastenia gravis. Timectomía. Relajación muscular con besilato de atracurio. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1993; 37: 300-303.
17. Smith CE, Donati F, Bevan DR. Cumulative dose response curves for atracurium in patient with Myasthenia Gravis. Can J Anaesth 1989; 36: 402-406.
18. Nilsson E, Merejota OA. Vecuronium dose response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. Anesthesiology 1990;73:28-31.



SCAR

**SOCIEDAD CUBANA
DE ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION
REVISTA CUATRIMESTRAL**

Volumen 2

Número 1

Enero-Marzo 2003

ISSN:1726-6718

**¿ATRACURIO O CISATRACURIO EN LOS MIASTÉNICOS
QUIRÚRGICOS? Ensayo Clínico**

Prof. Dra. Idoris Cordero Escobar* y Prof. Dr. Nicolás Parisi López**

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Ciudad de la Habana, CUBA

*** Especialista en Anestesiología y Reanimación. Profesora Auxiliar. Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas. Secretaria de la Sociedad Cubana de Anestesiología y Reanimación. Jefa Nacional de Docencia en Anestesiología y Reanimación y del Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300.**

**** Especialista en Anestesiología y Reanimación. Profesora Titular. Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas. Jefe del Grupo Nacional de Docencia en Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300.**

RESUMEN

Introducción: La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por presentar anticuerpos circulantes del tipo de la IgG. Estos anticuerpos, interactúan con los receptores colinérgicos e interfieren en el mecanismo de la transmisión neuromuscular.

Objetivos: Identificar si existen diferencias en la respuesta a la monitorización de la función neuromuscular con el empleo de atracurio y cisatracurio en pacientes miasténicos.

Material y Método: Se estudiaron 40 pacientes subdivididos en 2 grupos. El grupo A (atracurio) y el grupo C (cisatracurio). Administramos dosis de 25 % de la dosis total calculada para pacientes no miasténicos. A todos se les monitorizó la función neuromuscular con un acelerómetro. **Resultados:** Las variables demográficas fueron homogéneas. En 100 % de los pacientes la intervención quirúrgica realizada fue la timectomía transesternal. Las condiciones de intubación fueron excelentes. Los resultados de las variables de monitorización de la función neuromuscular, a excepción del IBM, resultaron ser mayores en el grupo C. En este grupo, no utilizamos dosis de mantenimiento. Al finalizar el acto quirúrgico el valor medio de la altura del twitch para el grupo A fue $86,7 \pm 1,3$ % y el cociente T_4/T_1 fue de 75 % por lo que 85 % de las pacientes fueron extubados sin complicaciones. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). **Conclusiones:** El cisatracurio resultó tener una eficacia clínica 1,2 veces mayor que el atracurio. Los valores promedios de la altura del twitch al finalizar el proceder quirúrgico para este Grupo A fue 1,3 veces menor y la extubación 2,1 veces más frecuente. A esta dosis el cisatracurio se comportó como un relajante no despolarizante de acción prolongada.

Palabras claves: Atracurio, Cisatracurio, Miastenia gravis, relajantes musculares no despolarizantes, monitorización de función neuromuscular.

INTRODUCCIÓN: La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por presentar anticuerpos que interactúan con los receptores colinérgicos e interfieren en el mecanismo de la transmisión neuromuscular ¹⁻¹⁵. Su cuadro clínico caracterizado por fatigabilidad y debilidad muscular hace que las dosis de los relajantes musculares se tengan en cuenta. Por esta relajación muscular específica de la enfermedad el uso de sedantes, hipnóticos, morfínicos y bloqueadores neuromusculares ha sido un tema muy controvertido por la mayoría de los anestesiólogos.

La disminución de la población de receptores colinérgicos en la placa motora es el hecho más notable que ocurre en la miastenia gravis ⁹⁻²⁰. Por esta razón, se recomienda disminuir la dosis a utilizar de estos fármacos a 25 % del total de la dosis administrada en pacientes no miasténicos. Así todo, el uso en estos enfermos de relajante muscular no despolarizante de acción intermedia se ha estudiado por diferentes autores ^{6-15,23-38}. Por ser ambos relajantes de la familia de los benzoquinolíneos, de acción intermedia y metabolismo y excreción semejante decidimos realizar un estudio comparativo entre ambos fármacos.

Fueron nuestros objetivos, identificar si existieron diferencias entre las habituales de atracurio o cisatracurio, a partir de la monitorización de la función neuromuscular, en pacientes miasténicos. Evaluar las condiciones de intubación y las variables de función neuromuscular con cada uno de estos fármacos en este tipo de pacientes y determinar si fue necesario administrar dosis de mantenimiento (DM 25-25) durante la conducción de la anestesia para la timectomía transesternal.

MATERIAL Y MÉTODO: Para ello, realizamos en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en Ciudad de la Habana, Cuba una investigación tipo ensayo clínico en 40 pacientes portadores de miastenia gravis a los cuales se les realizó timectomía transesternal y requirieron el uso de relajantes musculares. El estudio se realizó de forma aleatoria. Ambos grupos estuvieron conformados por 20 pacientes. En el grupo A se administró atracurio y en el grupo C cisatracurio. La dosis media utilizada fue de 125 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de atracurio y de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ para el cisatracurio, es decir del 25 % de la dosis total calculada en pacientes no miasténicos.

Criterios de inclusión pacientes cuyo peso corporal no sobrepasara \pm el 10 % del peso ideal, con edades comprendidas entre 20 y 50 años. Dentro de los criterios de exclusión se consideraron los pacientes obesos, portadores de insuficiencias cardíaca, hepática, alteraciones metabólicas, antecedentes de alergia a cualquier fármaco utilizado en el estudio y un tiempo de evolución de la enfermedad igual o mayor de 6 años.

Todos los pacientes fueron informados del estudio y dieron su consentimiento para formar parte del mismo. Nuestro Hospital, es centro de Referencia Nacional para la Miastenia Gravis, por lo que estos pacientes integraron un protocolo de investigación, en el que incluye la suspensión de la terapéutica anticolinesterásica paulatinamente, pues al aumentar las secreciones pueden comprometer la función respiratoria, máxime si se prolonga la ventilación mecánica. El corticoide administrado fue la prednisona a razón de 60 mg/día durante meses hasta compensar la reacción antígeno-anticuerpo, dosis esta que se disminuyó a 30 mg/día aproximadamente 15 días previos a la cirugía y la anestesia para minimizar el riesgo de infección perioperatoria. A esto se les adicionó un tratamiento inmunosupresor. Hace años utilizamos la plasmaféresis en número de 2 a 4 en el perioperatorio, actualmente se les administra Inmunoglobulina hiperinmune.

Su dosis fue de 400 mg/kg/día por vía IV, en tres dosis en días alternos previo a la intervención quirúrgica y dos dosis en el postoperatorio inmediato.

La anestesia general consistió en una dosis de inducción de propofol 2 mg/kg, citrato de fentanil de 5 a 7 µg/kg para la inducción. El mantenimiento se realizó en infusión continua de propofol de 6-12 mg/kg/h y bolos de 2 a 2,5 µg/kg /kg de fentanil . La ventilación se garantizó con un ventilador volumétrico, con un volumen minuto de 80-100 ml/kg hasta lograr una concentración periódica final de CO₂ espirado (P_{et}CO₂) entre 35 y 45 mmHg. La FiO₂ varió entre 0,35-0,40 de una mezcla de O₂/N₂O.

La monitorización neuromuscular con un Accelograph tras la estimulación del nervio cubital mediante tandas de impulsos eléctricos supramáximos de onda cuadrada, en tren de cuatro de 0,2 segundos, con intervalos de 15 segundos y frecuencia de 0,1 Hz. Para ello, se colocaron los electrodos en la cara interna y ventral del antebrazo sobre el trayecto del nervio cubital y un transductor en la cara palmar del pulgar para procesar y registrar la respuesta en gráfico de barras y/o de forma digital. Para la documentación del nivel de relajación se utilizó, una matriz impresora opcional conectada directamente al monitor. La calibración automática sólo se consideró válida con una ganancia de 1 a 2, un estímulo supramáximo de 50 a 60 mA y un artefacto inferior al 5 %. En cada pacientes determinamos la altura del "twitch" inicial y su valor cada 20 segundos.

Una vez calibrado el monitor, se procedió a administrar la dosis del relajante muscular y estudiamos las siguientes variables de función neuromuscular (FNM):

- **La intubación orotraqueal** se realiza, cuando la altura del twitch (TOF) disminuye a 40 % del valor inicial.

- **Tiempo de instauración del bloqueo máximo (IBM):** Es el tiempo que transcurrió entre la inyección del relajante muscular y la abolición de las sacudidas (twitch) hasta 10 % o menos. Su valor es determinado en segundos.
- **Tiempo de eficacia clínica (TEC):** Abarca el tiempo desde la inyección del medicamento y la recuperación de 25 % de la altura control del “twitch” y se expresó en minutos.
- **Índice de recuperación (IR 25-75):** Es el tiempo requerido para que la altura del twitch ascienda de 25 % a 75 %. Su unidad de medida es en minutos.
- **Tiempo de duración total (TDT):** Es el tiempo transcurrido desde la inyección de la droga y la recuperación de 90 % de la altura del twitch inicial, sin administrar nuevas dosis. Su valor se expresa en minutos.
- **Dosis de mantenimiento:** Es el número de dosis administrada cuando el estímulo inicial se recuperó hasta 25 %.

Las variables utilizadas para la extubación fueron las siguientes: Elevar la cabeza por más de 60 segundos. Protruir la lengua. Asir fuertemente la mano. Buena apertura ocular espontánea o al llamado. Adecuada coordinación de los movimientos de los miembros superiores. Espirometría con valores espontáneos de volumen tidal de 6 ml/kg. Frecuencia respiratoria. Valores normales entre 12 y 20 resp/minutos. Gasometría dentro de límites fisiológicos. Cociente T_4/T_1 mayor de 60 %.

Todas las observaciones fueron procesadas estadísticamente. Para el análisis estadístico descriptivo, se determinó la media y la desviación standard mediante el SPSS (Statistical Package for Social Sciences versión 7,5). Para la comparación de medias independientes se aplicó el análisis de varianza por el sistema ANOVA de dos vías sin interacción y se

valoraron exclusivamente los efectos principales. Cuando se observó una significación estadística en cuanto a la forma de administración, se aplicó un test univariante del tipo Scheffe. Para probar la relación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado con la que se compararon los porcentajes entre grupos. Se consideró que existía significación estadística cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS: En nuestra muestra, la media de los resultados de las variables demográficas fueron: Para el grupo A, la edad fue de $47 \pm 0,2$ años y el peso de $73,2 \pm 1,3$ kg. Para el grupo C fue $46 \pm 0,5$ años y el peso de $72,8 \pm 2,7$ kg. En ambos grupos, 90 % de los pacientes pertenecieron al sexo femenino. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa ($p < 0,05$). El tiempo quirúrgico promedio fue de $78 \pm 1,8$ minutos. Las condiciones de intubación fueron excelentes en todos los pacientes, pero el tiempo óptimo de intubación se prolongó en el grupo A.

Los resultados de las variables de monitorización de FNM en estos pacientes se pueden observar en la Tabla I. No utilizamos dosis de mantenimiento de ningún relajante muscular en ningún paciente. Mantuvimos durante todo el período intraoperatorio una infusión continua de propofol, como mantenimiento anestésico.

La recuperación de la fuerza muscular y las condiciones clínicas de los pacientes fueron significativamente superiores y en un período más corto en el Grupo A al compararlo con los resultados obtenidos del Grupo C. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) y se muestran en la Tabla II.

Al finalizar el proceder quirúrgico, los valores promedios de la altura del twitch para el Grupo A fue $88,7 \pm 1,3$ % y para el Grupo C de $65,3 \pm 0,5$ % por lo que se pudo extubar 85 % sin complicaciones. Para el grupo C sólo pudimos realizarlo en 40 % del total de

pacientes para este grupo. Para todos los pacientes extubables el cociente T_4/T_1 fue 75 % y de 41 % para los no extubables. Al comparar los resultados entre ambos relajantes, observamos diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). Estos, se exhiben en la Tabla III. Ningún paciente fue descurarizado al finalizar el acto quirúrgico, por lo que la recuperación todos los pacientes fue de forma espontánea.

DISCUSIÓN: Como todos sabemos, la miastenia gravis ha tenido a través de los años diferentes enfoques con relación a que técnica anestésica, los agentes de inducción, mantenimiento y bloqueadores neuromusculares.

En nuestra casuística, la intubación se realizó en condiciones excelentes en ambos grupos; pero el tiempo óptimo de intubación se vio prolongado en los pacientes que utilizamos atracurio (Grupo A). Esto se debe a la potencia del cisatracurio^{11,15-22}.

El mayor porcentaje de los pacientes correspondió al sexo femenino, hecho este que concuerda con los hallazgos publicados por diferentes autores en la literatura consultada¹.

La monitorización de la transmisión neuromuscular juega sin lugar a dudas, un elemento importante a tener en cuenta en la conducción perioperatoria de estos pacientes. Al analizar los resultados de las variables de FNM con el tren de cuatro estímulos constatamos que tanto el TEC, el IR y el TDT se prolongaron en ambos grupos; pero fueron significativamente mayores en el grupo C. No fue necesario utilizar dosis de mantenimiento en ninguno de los grupos. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). Utilizamos propofol en infusión continua, como mantenimiento anestésico.

Los pacientes de ambos grupos, fueron tratados con inmunoglobulina hiperinmune; sin embargo, los del grupo A presentaron una marcada recuperación de la función

neuromuscular. Howard ³⁶, comprobó que el uso de inmunoglobulina resulta efectiva en estos pacientes, hecho este constatado en nuestra casuística.

La mayoría de los pacientes del grupo A se extubaron en el quirófano, sin complicaciones. Ninguno requirió régimen de ventilación prolongada en el período postoperatorio. En este grupo 15 % se ventilaron un tiempo promedio de 45 minutos, mientras que en el grupo C se prolongó a $119 \pm 2,2$ minutos.

Todos los pacientes de este grupo fueron extubados en la sala de cuidados intensivos y estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

Se concluyó que el atracurio es un excelente relajante muscular al igual que el cisatracurio sin embargo, en los pacientes miasténicos, debemos considerar en estudios ulteriores la posibilidad de adecuar sus dosis, para mejorar los resultados obtenidos con este fármaco pues al tener mejores características tanto desde el punto de vista clínico, farmacocinético como farmacodinámico hacen de este un buen relajante muscular para estos enfermos. A dosis habituales, el cisatracurio se comportó como un relajante no despolarizante de acción prolongada.

Tabla I

Media y DS del tiempo de las variables de monitorización de la función neuromuscular según TOF con atracurio y cisatracurio

GRUPOS	IBM (seg)	TEC (min)	IR (25-75) (min)	TDT (min)
Grupo A	435 ± 1,1*	49,1 ± 1,9	11,5 ± 2,2	74,1 ± 3,2
Grupo C	375 ± 1,3	68,3 ± 1,7 *	12,8 ± 2,3 *	90,9 ± 4,3 *

Fuente : Modelo de recolección de datos

* p < 0,0 5

Tabla II

Media de las variables clínicas de recuperación de la fuerza muscular con atracurio y cisatracurio según TOF

GRUPOS	Excelente (%)	Bueno (%)	Regular (%)	Malo (%)
Grupo A	85	15	0	0
Grupo C	40	40	20	0

Fuente : Modelo de recolección de datos

* p < 0,0 5

Tabla III

Media y Desviación Standard del número de pacientes extubados según altura del twitch y cociente T_4/T_1 con atracurio y cisatracurio

GRUPOS	No. pacientes	Extubadas	%	% altura del twitch	Cociente T_4/T_1
Grupo A	n = 20	15	85	88,7 ± 1,3	75
Grupo C	n = 20	4	40	65,3 ± 0,5	41

Fuente : Modelo de recolección de datos

* $p < 0,05$

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Jaretzk A. Thymectomy in Miasthenia Gravis. The more removed, the better. *Quest* 1997; 4: 19.
2. Helbo-Hansen H, Bang V, Nielsen H. The accuracy of train of four monitoring at varying stimulations currents. *Anesthesiology* 1996; 72; 199.
3. [Boonyapisit K](#), [Kaminski HJ](#), [Ruff RL](#). Disorders of neuromuscular junction ion channels. *Am J Med* 1999; 106 (1): 97-113.
4. Nisevic V, Duric D. Anesthesia for thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Med Pregl.* 2000; 53: 506-9.
5. Itoh H, Shibata K, Yoshida M, Yamamoto K. Neuromuscular monitoring at the orbicularis oculi may overestimate the blockade in myasthenic patients. *Anesthesiology.* 2000; 93 (5): 1194-7.
6. Georgiou L, Bousoula M, Spetsaki M. Combined thoracic epidural and general anaesthesia with laryngeal mask airway for laparoscopic cholecystectomy in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2000; 55 (8): 821-2.
7. Hubler M, Litz RJ, Albrecht DM. Combination of balanced and regional anaesthesia for minimally invasive surgery in a patient with myasthenia gravis. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17 (5): 325-8.
8. [Howard Jr, JF](#). Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired *myasthenia gravis*. *Neurology* 1998; 51: S30-6.
9. Engel A G. Miastenia gravis y otros trastornos de la transmisión neuromuscular. En: Harrison TR, Resnik W R, Wintrobe M M, Thorn G W, Adams R D, Beeson D B et al. *Principios de Medicina Interna.* 7ma. ed. Tomo II. México Interamericana. 1989. 2534-2538.
10. Verschuren JJ, Spaans F, Baets MH. Single fiber in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Muscle nerve* 1990; 6: 190-196.
11. Barchan D, Souroujon MC, Im SH, Antozzi C, Fuchs S. Antigen-specific modulation of experimental myasthenia gravis: Nasal tolerization with recombinant fragments of the human acetylcholine receptor alpha-subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(14): 8086-8091.

12. Souroujon MC, Im SH, Antozzi C, Fuchs S. Antigen-specific modulation of experimental myasthenia gravis: Nasal tolerization with recombinant fragments of the human acetylcholine receptor alpha-subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(14): 8086-8091.
13. Huang DR, Zhou YH, Xia SQ, Liu L, Pirskanen R, Lefvert AK. Markers in the promoter region of interleukin-10 (IL-10) gene in myasthenia gravis: implications of diverse effects of IL-10 in the pathogenesis of the disease. *J Neuroimmunol* 1999; 94: 82-7.
14. Saoudi A, Bernard I, Hoedemaekers A, Cautain B, Martinez K, Druet P, De Baets M, Guery JC. Experimental autoimmune myasthenia gravis may occur in the context of a polarized Th1- or Th2-type immune response in rats. *J Immunol* 1999; 162 (12): 7189-97.
15. Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, French M, Mallal S, Christiansen F. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999; 167: 257-74.
16. Reinhardt C, Melms A. Elevated frequencies of natural killer T lymphocytes in myasthenia gravis. *Neurology* 1999; 52(7): 1485-7.
17. Wilisch A, Gutsche S, Hoffacker V, Schultz A, Tzartos S, Nix W, Schalke B, Schneider C, Marx A. Association of acetylcholine receptor alpha-subunit gene expression in mixed thymoma with myasthenia gravis. *Neurology* 1999; 52(7): 1460-6.
18. Boonyapisit K, Kaminski HJ, Ruff RL. Disorders of neuromuscular junction ion channels. *Am J Med* 1999; 106(1): 97-113.
19. Tzartos SJ, Remoundos M. Detection of antibodies directed against the cytoplasmic region of the human acetylcholine receptor in sera from myasthenia gravis patients. *Clin Exp Immunol* 1999; 116(1): 146-52.
20. Namba T, Nakata Y, Grob D. The role of humoral and cellular immune factors in neuromuscular block in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 493-515.
21. Ikeda K, Abe M, Araki Y, Kinoshita M. Associated autoimmune diseases following complete remission of myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1995; 92(6):503-4.
22. Cohen-Kaminsky S, Duquenoy JM, Berrih-Aknin S. Abnormal immunoregulation involving the IL-2/IL-2 receptor complex in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993 Jun 21;681:283-4
23. Robert W. Barrons. Drug-Induced Neuromuscular Blockade and Myasthenia Gravis *Pharmacotherapy* 1997; 17 (6):1220-1232.

24. Cordero E I, Parisi L N. Conducta anestésica en el paciente portador de miastenia gravis. En: Alvarez Gómez JA, González M F. Relajantes musculares en anestesia y cuidados intensivos. Cap VII.16. ed. ELA. Madrid. 1996. pp 435-446.
25. Mann R, Blobner M, Jelen-Esselborn S, Busley R, Werner C. Preanesthetic train-of-four fade predicts the atracurium requirement of myasthenia gravis patients. *Anesthesiology*. 2000; 93(2): 346-50.
26. Abel M, Eisenkraft J B, Patel N. Response to suxamethonium in myasthenia gravis patient during remission. *Anaesthesia* 1991; 46: 30-32.
27. Cordero E I, Parisi L N. Relajantes musculares en los pacientes miasténicos. En: Alvarez Gómez JA, González M F. Bustamante B R. Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. Cap 47. 2da ed. ELA. Madrid. 2000. pp 613-619.
28. Cortés C. Mora A, Mateo E M, Roige J, Cabarrocas E. Miastenia gravis. Timectomía. Relajación muscular con besilato de atracurio. *Rev Esp Anestiol Reanim* 1993; 37: 300-303.
29. Smith C E, Donati F, Bevan D R. Cumulative doses response curves for atracurium in patient with myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1989; 36: 402-406.
30. Cordero E I, Parisi L N, Simões L M S, Mesa R L. Monitorização da função neuromuscular com os relaxantes adespolarizantes na miastenia gravis. *Rev Bras Anest* 1993; 43: 111.
31. Baraka AS, Taha SK, Kawkabani NI. Neuromuscular interaction of sevoflurane--cisatracurium in a myasthenic patient. *Can J Anaesth*. 2000; 47(6): 562-5.
32. Lien C, Schmith V D, Embree P B, Belmont M R, Wargin W A, Saavarese JJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamics of stereoisomers of mivacurium. *Anesthesiology* 1996; 80: 1296 - 1302.
33. Sayson S C, Mongan PD. Onset of action of mivacurium. A comparison of neuromuscular blockade monitoring at the adductor pollicis and orbicularis oculi. *Anesthesiology* 1994; 81: 35 - 42.
34. Seigne R D, Scott R P F. Mivacurium chloride and myasthenia gravis. *Br J Anaesth* 1994; 72: 468-469.
35. Paterson, I G, Hood, H R, Russell S H, Wetson M D, Hirsh N P. Mivacurium in the myasthenic patient. *Br J Anaesth* 1998; 73: 494-498.
36. Howard JF Jr. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 51(6 Suppl 5):S30-6.
37. Freitas MR, Gomes SE, Cincinatus D, Garcia JM, Nevares MT, Hahn MD. Familial myasthenia gravis: report of 2 brothers. *Arq Neuropsiquiatr* 1985; 43(1): 80-5.

38. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11(1): 47-53.

Revista Mexicana de Anestesiología
Publicación Oficial de la Sociedad Mexicana de
Anestesiología, A.C.
VOLUMEN 26, No.2. Abril- Junio 2003

¿QUÉ DOSIS DE NIMBEX UTILIZAR EN LOS MIASTÉNICOS QUIRÚRGICOS?

Prof. Dra. Idoris Cordero Escobar *, Prof. Dr. Nicolás Parisi

López Dr. Javier Espinaco Valdés*****

“Hermanos Ameijeiras” Ciudad de la Habana, CUBA

* Especialista en Anestesiología y Reanimación . Profesora Auxiliar. Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas. Secretaria de la Sociedad Cubana de Anestesiología y Reanimación. Jefa Nacional de Docencia en Anestesiología y Reanimación y del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300.

** Especialista en Anestesiología y Reanimación . Profesora Titular. Grado Científico de Doctor en Ciencias Médicas. Jefe Grupo Nacional de Anestesiología y Reanimación y del Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300.

*** Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300.

RESUMEN: La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune que se caracteriza por presentar anticuerpos que interactúan con los receptores colinérgicos e interfieren en el mecanismo de la transmisión neuromuscular.

Objetivos: Identificar si existen diferencias en la función neuromuscular con el empleo de cisatracurio a diferentes dosis en pacientes miasténicos. **Material y**

Método: Se estudiaron 30 pacientes subdivididos en 3 grupos. En el grupo I administramos cisatracurio a dosis de 25 % de la calculada en pacientes no miasténicos (25µg/kg). En el grupo II a razón de 20 % (20µg/kg) y en el grupo III dosis de 15 % (15µg/kg). A todos se les monitorizó la función neuromuscular con un acelerómetro. **Resultados:** Al 100 % de los pacientes se les realizó timectomía transesternal. Las condiciones de intubación fueron excelentes. Los resultados de las variables de monitorización de la función neuromuscular, a excepción del IBM, resultaron ser mayores con el uso de la dosis habitual recomendada para estos enfermos, es decir, de 25µg/kg. Al finalizar el proceder, los valores promedios de la altura del twitch para el Grupo I fue de $85,2 \pm 0,3$ %. Para el Grupo II $77,1 \pm 1,3$ % y el Grupo III $65,3 \pm 0,5$ % y el cociente T_4/T_1 fue de 85 % para el grupo I, de 65 % para el grupo II y 45 % para el grupo III. Estas diferencias resultaron ser estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). **Conclusiones:** El cisatracurio a dosis de 15µgr/kg, resultó tener una eficacia clínica 2 veces menor. A este dosis la extubación fue 1,5 veces mas rápida y se comportó como un relajante de acción intermedia.

Palabras claves: Cisatracurio, Miastenia gravis, relajantes musculares, monitorización de función neuromuscular.

SUMMARY: Myasthenia Gravis (MG) is an autoimmune disease caused by autoantibody targeting of an extra cellular portion of the muscle receptor for acetylcholine thereby interfering with the normal mechanism of neuromuscular function (NMF). **Objectives:** Identify any difference on the NMF with the use of different doses of cisatracurium in myasthenic patients. **Patients and Method:** We studied 30 adults patients who were subdivided in 3 groups of 10 patients each. Cisatracurium was given at 25 % (25 µg/kg), 20 % (20 µg/kg), and 15 % (15 µg/kg) of the total dose used in non myasthenic patients. The NMF was monitored by accelerometry in all cases. **Results:** The demographic variables were homogeneous. The performed surgical procedure was transsternal thymectomy. There were no adverse airway events during tracheal intubation. The results of the neuromuscular monitoring showed that the time of maximum blockade did not change, but the other monitoring values were longer with the use of the recommended dose of cisatracurium. Maintenance dose was not used. At the end of the surgical procedure the height of the twitch for group III was $89.3 \pm 0.5\%$ allowing extubation in 92 % of the patients without any complication ($p < 0.05$). **Conclusions:** Low dose of cisatracurium (15 % of the standard dose use in non myasthenic patients) has a time of clinical effectiveness of half that of the 20 % and 25 % dosage. The maintenance dose was not necessary. Tracheal extubation could be done without any airway adverse effect.

Key words: Cisatracurium, Myasthenia Gravis, Muscular relaxants, Neuromuscular Function Monitorization.

INTRODUCCION: La miastenia gravis es una enfermedad caracterizada por una debilidad fluctuante de ciertos músculos voluntarios, en particular los inervados por los núcleos motores del tronco encefálico, debilidad manifiesta durante la actividad continuada, de rápida restauración con el reposo y mejoría espectacular tras la administración de drogas anticolinesterásicas ¹⁻¹⁵. Su cuadro clínico caracterizado por fatigabilidad y debilidad muscular hace que las dosis de los relajantes musculares haya que tenerlas muy en cuenta. Por esta relajación muscular específica de la enfermedad el uso de sedantes, hipnóticos, morfínicos y bloqueadores neuromusculares ha sido un tema muy controvertido por la mayoría de los anestesiólogos.

La disminución de la población de receptores colinérgicos en la placa motora es el hecho más notable que ocurre en la miastenia gravis ⁹⁻²⁰. El grado de relajación muscular de la miastenia gravis, aparece debido a la disminución de la respuesta en la transmisión nerviosa en la placa y quizá a la disminución del número de receptores.

Recientes publicaciones ^{21,22} describieron que la presencia de anticuerpos que actúan sobre el receptor de estos pacientes son responsables del bloqueo neuromuscular, pero esta acción y la causa del incremento de estos anticuerpos permanecen por determinar. Por esto que se recomienda utilizar dosis de estos fármacos que se correspondan con 25 % del total de la dosis administrada en pacientes no miasténicos.

La monitorización de la función neuromuscular es de gran importancia en la práctica anestesiológica pues resulta interesante conocer qué grado de relajación y en qué momento de ella se encuentra nuestro paciente.

El uso en estos enfermos de relajante muscular no despolarizante de acción intermedia se ha estudiado por diferentes autores^{6-15,23-38}. Algunos de ellos han demostrado, que su respuesta se comporta como si fueran relajantes de acción prologada.

Nosotros³ realizamos un estudio de 40 pacientes, subdivididos en dos grupos de 20 pacientes cada uno con atracurio (grupo A) y cisatracurio (grupo C) y obtuvimos los siguientes resultados: La Media y DS del tiempo de las variables de monitorización de la función neuromuscular en TOF para el grupo A fue: IBM de $435 \pm 1,1$ s y el TDT $44,1 \pm 3,2$ minutos. Para el grupo C el IBM fue de $375 \pm 1,3$ s y el TDT $170,9 \pm 4,3$ minutos. El resto de las variables fueron semejantes. Se pudieron extubar en el grupo A, 15 pacientes (85 %) y en el grupo C, 4 pacientes (40 %). El porcentaje de altura del twitch para el primero fue de $88,7 \pm 1,3$ y para el segundo $65,3 \pm 0,5$ y el cociente T_4/T_1 fue de 75 % para el tercero 41 %. Es por esto, que nos dimos a la tarea de adecuar las dosis de cisatracurio por ser un excelente relajante muscular que a las dosis descritas producían un bloqueo muy prolongado y analizar los resultados obtenidos.

Fueron nuestros objetivos, identificar si existieron diferencias entre diferentes dosis de cisatracurio, a partir de la monitorización de la FNM en pacientes miasténicos. Evaluar las condiciones de intubación y las variables de función neuromuscular con cada uno de ellos y determinar si fue necesario administrar dosis de mantenimiento (DM 25-25) durante la conducción de la anestesia para la timectomía transesternal.

MATERIAL Y MÉTODO: Para ello, realizamos en el Hospital Clínico Quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” en Ciudad de la Habana, Cuba una investigación en 30 pacientes portadores de miastenia gravis a los cuales se les realizó timectomía transesternal y requirieron el uso de relajantes musculares. El estudio se realizó de forma aleatoria. Todos los grupos estuvieron conformados por 10 pacientes. En el grupo I administramos cisatracurio a dosis de 25 % de la dosis total calculada para pacientes no miasténicos, es decir, 25 µg/kg. En el grupo II a razón de 20 % (20 µg/kg) y en el grupo III a dosis de 15 % (15 µg/kg). En cada pacientes determinamos la altura del "twitch" inicial.

Criterios de inclusión pacientes cuyo peso corporal no sobrepasara \pm 10 % del peso ideal, con edades comprendidas entre 20 y 50 años. Dentro de los criterios de exclusión se consideraron los pacientes obesos, portadores de insuficiencias cardíaca, hepática, alteraciones metabólicas, antecedentes de alergia a cualquier fármaco utilizado en el estudio y un tiempo de evolución de la enfermedad igual o mayor de 6 años.

Todos los pacientes fueron informados del estudio y dieron su consentimiento para formar parte del mismo.

En el preoperatorio se les administró Inmunoglobulina hiperinmune. Su dosis fue de 400 mg/kg/día por vía IV, en tres dosis en días alternos previo a la intervención quirúrgica y dos dosis en el postoperatorio inmediato. A todos, se les asoció corticoides por vía oral.

La anestesia general consistió en una dosis de inducción de propofol 2 mg/kg, citrato de fentanil de 5 a 7 µg/kg para la inducción y de 2 a 2,5 µg/kg de mantenimiento.

La ventilación se garantizó con un ventilador volumétrico, con un volumen minuto de 80-100 ml/kg con el fin de lograr una concentración periódica final de CO₂ espirado (P_{et}CO₂) entre 35 y 45 mmHg. La FiO₂ varió entre 0,35-0,40 de una mezcla de O₂/N₂O.

La monitorización neuromuscular se realizó con un Accelograph tras la estimulación del nervio cubital mediante tandas de impulsos eléctricos supramáximos de onda cuadrada, en tren de cuatro de 0,2 s, intervalos de 15 s y frecuencia de 0,1 Hz. Para ello, se colocaron los electrodos en la cara interna y ventral del antebrazo sobre el trayecto del nervio cubital y un transductor en la cara palmar del pulgar para procesar y registrar la respuesta en gráfico de barras y/o de forma digital. Para la documentación del nivel de relajación se utilizó, una matriz impresora opcional conectada directamente al monitor. La calibración automática sólo se consideró válida con una ganancia de 1 a 2, un estímulo supramáximo de 50 a 60 mA y un artefacto inferior al 5 %. En cada pacientes determinamos la altura del "twitch" inicial y su valor cada 20 s.

Una vez calibrado el monitor, se procedió a administrar la dosis del relajante muscular y estudiamos las siguientes variables de función neuromuscular:

- **Tiempo de instauración del bloqueo máximo (IBM):** Es el tiempo que transcurrió entre la inyección del relajante muscular y la abolición de las sacudidas (twitch) hasta 10 % o menos. Su valor es determinado en segundos.
- **Tiempo de eficacia clínica (TEC):** Abarca el tiempo desde la inyección del medicamento y la recuperación de 25 % de la altura control del "twitch" y se expresó en minutos.

- **Índice de recuperación (IR 25-75):** Es el tiempo requerido para que la altura del twitch ascienda de 25 % a 75 %. Su unidad de medida es en minutos.
- **Tiempo de duración total (TDT):** Es el tiempo transcurrido desde la inyección de la droga y la recuperación de 90 % de la altura del twitch inicial, sin administrar nuevas dosis. Su valor se expresa en minutos.
- **Dosis de mantenimiento:** Es el número de dosis administrada cuando el estímulo inicial se recuperó hasta 25 %.

Las variables utilizadas para la extubación fueron las siguientes:

Elevar la cabeza por mas de 60 s.

Protruir la lengua.

Asir fuertemente la mano.

Buena apertura ocular espontánea o al llamado.

Espirometría con valores espontáneos de volumen tidal de 6 ml/kg.

Frecuencia respiratoria. Valores normales entre 12 y 20 resp/minuto

Gasometría dentro de límites fisiológicos.

Cociente T_4/T_1 mayor de 60 %.

Todas las observaciones fueron procesadas estadísticamente. Para el análisis estadístico descriptivo, se determinó la media y la desviación standard mediante el SPSS (Statistical Package for Social Sciences versión 7,5). Para la comparación de medias independientes se aplicó el análisis de varianza por el sistema ANOVA de dos vías sin interacción y se valoraron exclusivamente los efectos principales. Cuando se observó una significación estadística en

cuanto a la forma de administración, se aplicó un test univariante del tipo Scheffe. Para probar la relación entre variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi cuadrado con la que se compararon los porcentajes entre grupos. Se consideró que existía significación estadística cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS: En nuestra muestra, la media de los resultados de las variables demográficas fue: la edad de $49 \pm 1,2$ años, el peso de $67,2 \pm 4,5$ kg. La mayoría de los pacientes pertenecieron al sexo femenino. Esta diferencia resultó ser estadísticamente significativa ($p \leq 0,05$).

Las condiciones de intubación fueron excelentes en todos los pacientes; pero el tiempo óptimo de intubación se prolongó en el grupo I.

Los resultados de las variables de monitorización de la función neuromuscular en estos pacientes se pueden observar en la Tabla I. Todos los valores, fueron menores en el grupo I, a excepción del IBM. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$). No utilizamos dosis de mantenimiento en ningún paciente.

Al finalizar el proceder quirúrgico, el valor promedio de la altura del twitch para el Grupo I fue $85,2 \pm 0,3$ %, para el Grupo II $77,1 \pm 1,3$ % y para el Grupo III se obtuvo $65,3 \pm 0,5$ %. El cociente T_4/T_1 fue de 85, 65 y 45 % para cada grupo respectivamente, por lo que la extubación del Grupo I fue 90 % del total de este grupo, para el Grupo II 60 % y para el Grupo III 40 %. Al comparar los resultados con las diferentes dosis de este relajante, observamos diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$), que se exhiben en la Tabla II.

La recuperación de la fuerza muscular y las condiciones clínicas de los pacientes fueron significativamente superiores y en un período más corto en el Grupo I al compararlo con los resultados obtenidos del Grupo II y III. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) y se muestran en la Tabla III.

DISCUSIÓN: Como todos sabemos, la miastenia gravis ha tenido a través de los años diferentes enfoques con relación a que técnica anestésica, los agentes de inducción, mantenimiento y bloqueadores neuromusculares.

En nuestra casuística, la intubación se realizó en condiciones excelentes en los tres grupos; pero el tiempo óptimo de intubación se vio prolongado en los pacientes que utilizamos dosis de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisatracurio (Grupo I). Esto se debe a la potencia de este fármaco, pues se ha descrito que es inversamente proporcional al inicio de acción ^{11,15-22}.

En nuestra casuística encontramos que un alto porcentaje, correspondió al sexo femenino, hecho este que concuerda con los hallazgos publicados por diferentes autores en la literatura consultada ¹.

La monitorización de la transmisión neuromuscular juega sin lugar a dudas, un elemento importante a tener en cuenta en la conducción perioperatoria de estos pacientes. Al analizar los resultados de las variables de la FNM constatamos que tanto el TEC, el IR y el TDT se prolongaron con las diferentes dosis de cisatracurio.

Con dosis de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisatracurio (Grupo III) obtuvimos los mayores tiempos de TEC, IR y TDT sin embargo, el IBM fue mas corto. Los mejores valores los obtuvimos con dosis de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de cisatracurio (Grupo I). Los valores del TEC y

del TDT fueron dos veces menores en el Grupo I y las diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

Algunos autores ³⁸ describieron que los pacientes portadores de miastenia gravis traen aparejado serios problemas a los anestesiólogos, en lo que concierne a su preparación perioperatoria.

Los pacientes del grupo I tratados con inmunoglobulina hiperinmune, presentaron una marcada recuperación de la función neuromuscular. Ninguno requirió régimen de ventilación prolongada en el período postoperatorio, con la consiguiente disminución de habituación al ventilador y/o de la incidencia de sepsis en estos pacientes que de hecho se encuentran inmunodeprimidos. Howard ³⁷, comprobó que el uso de inmunoglobulina resultó efectiva en estos pacientes, hecho este constatado en nuestra casuística.

Se concluyó que el cisatracurio a bajas dosis (15 $\mu\text{g}/\text{kg}$) resultó tener un tiempo de eficacia clínica y de duración total 2,5 veces menor que con dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ o de 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, que han sido las recomendadas durante varias décadas. No fue necesario administrar dosis de mantenimiento. La extubación en el Grupo I se pudo realizar en 90 % del total de pacientes. A estas dosis el fármaco se comportó como un relajante de acción intermedia, no así a dosis mayores, que se comportó como de acción prolongada.

Tabla I

Media y DS del tiempo de las variables de monitorización de la FNM según TOF con diferentes dosis de cisatracurio

GRUPOS	IBM/ seg	TEC (min)	IR (25-75) (min)	TDT (min)
Grupo I	306 ± 1,8	39,3 ± 5,3*	11,1 ± 0,5*	39,3 ± 5,2*
Grupo II	325 ± 0,4	65,1 ± 0,5	11,9 ± 2,2	75,5 ± 2,2
Grupo III	333 ± 1,3*	68,3 ± 1,7	12,8 ± 2,3	170,9 ± 4,3

Fuente : Modelo de recolección de datos

* p < 0,05

Tabla II

Media y DS del número de pacientes extubados según altura del twitch y cociente T₄/T₁ con diferentes dosis de cisatracurio

GRUPOS	No. pacientes	Extubadas	%	% altura del twitch	Cociente T₄/T₁
Grupo I	n = 10	9	90	85,2 ± 0,3	85
Grupo II	n = 10	6	60	77,1 ± 1,3	65
Grupo III*	n = 10	4	40	65,3 ± 0,5	45

Fuente : Modelo de recolección de datos

* p < 0,05

Tabla III

Media de las variables clínicas de recuperación de la fuerza muscular según TOF con diferentes dosis de cisatracurio

GRUPOS	Excelente (%)	Bueno (%)	Regular (%)	Malo (%)
Grupo I	90	10	0	0
Grupo II	60	35	5	0
Grupo III*	40	40	20	0

Fuente : Modelo de recolección de datos

* p < 0,05

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jaretzk A. Thymectomy in Miasthenia Gravis. The more removed, the better. *Quest* 1997; 4: 19.
2. Helbo-Hansen H, Bang V, Nielsen H. The accuracy of train of four monitoring at varying stimulations currents. *Anesthesiology* 1996; 72: 199.
3. Cordero E I. Atracurio o cisatracurio en los miastenicos quirúrgicos? Ensayo Clínico. *Rev Cub Anest Rean* 2002; 2 (1); 3-8.
4. [Boonyapisit K](#), [Kaminski HJ](#), [Ruff RL](#). Disorders of neuromuscular junction ion channels. *Am J Med* 1999; 106 (1): 97-113.
5. Nisevic V, Duric D. Anesthesia for thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Med Pregl.* 2000; 53: 506-9.
6. Itoh H, Shibata K, Yoshida M, Yamamoto K. Neuromuscular monitoring at the orbicularis oculi may overestimate the blockade in myasthenic patients. *Anesthesiology.* 2000; 93 (5): 1194-7.
7. Georgiou L, Bousoula M, Spetsaki M. Combined thoracic epidural and general anaesthesia with laryngeal mask airway for laparoscopic cholecystectomy in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2000; 55 (8): 821-2.
8. Hubler M, Litz RJ, Albrecht DM. Combination of balanced and regional anaesthesia for minimally invasive surgery in a patient with myasthenia gravis. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17 (5): 325-8.
9. [Howard Jr, JF](#). Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired *myasthenia gravis*. *Neurology* 1998; 51: S30-6.
10. Engel A G. Miastenia gravis y otros trastornos de la transmisión neuromuscular. En: Harrison TR, Resnik W R, Wintrobe M M, Thorn G W, Adams R D, Beeson D B et al. *Principios de Medicina Interna*. 7ma. ed. Tomo II. México Interamericana. 1989. 2534-2538.
11. Verschuren JJ, Spaans F, Baets MH. Single fiber in experimental autoimmune myasthenia gravis. *Muscle nerve* 1990; 6: 190-196.

12. Barchan D, Souroujon MC, Im SH, Antozzi C, Fuchs S. Antigen-specific modulation of experimental myasthenia gravis: Nasal tolerization with recombinant fragments of the human acetylcholine receptor alpha-subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(14): 8086-8091.
13. Souroujon MC, Im SH, Antozzi C, Fuchs S. Antigen-specific modulation of experimental myasthenia gravis: Nasal tolerization with recombinant fragments of the human acetylcholine receptor alpha-subunit. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96(14): 8086-8091.
14. Huang DR, Zhou YH, Xia SQ, Liu L, Pirskanen R, Lefvert AK. Markers in the promoter region of interleukin-10 (IL-10) gene in myasthenia gravis: implications of diverse effects of IL-10 in the pathogenesis of the disease. *J Neuroimmunol* 1999; 94: 82-7.
15. Saoudi A, Bernard I, Hoedemaekers A, Cautain B, Martinez K, Druet P, De Baets M, Guery JC. Experimental autoimmune myasthenia gravis may occur in the context of a polarized Th1- or Th2-type immune response in rats. *J Immunol* 1999; 162 (12): 7189-97.
16. Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, French M, Mallal S, Christiansen F. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999; 167: 257-74.
17. Reinhardt C, Melms A. Elevated frequencies of natural killer T lymphocytes in myasthenia gravis. *Neurology* 1999; 52(7): 1485-7.
18. Wilisch A, Gutsche S, Hoffacker V, Schultz A, Tzartos S, Nix W, Schalke B, Schneider C, Marx A. Association of acetylcholine receptor alpha-subunit gene expression in mixed thymoma with myasthenia gravis. *Neurology* 1999; 52(7): 1460-6.
19. Boonyapisit K, Kaminski HJ, Ruff RL. Disorders of neuromuscular junction ion channels. *Am J Med* 1999; 106(1): 97-113.
20. Tzartos SJ, Remoundos M. Detection of antibodies directed against the cytoplasmic region of the human acetylcholine receptor in sera from myasthenia gravis patients. *Clin Exp Immunol* 1999; 116(1): 146-52.

21. Namba T, Nakata Y, Grob D. The role of humoral and cellular immune factors in neuromuscular block in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 493-515.
22. Ikeda K, Abe M, Araki Y, Kinoshita M. Associated autoimmune diseases following complete remission of myasthenia gravis. *Acta Neurol Scand* 1995; 92(6):503-4.
23. Cohen-Kaminsky S, Duquenoy JM, Berrih-Aknin S. Abnormal immunoregulation involving the IL-2/IL-2 receptor complex in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993 Jun 21;681:283-4
24. Robert W. Barrons. Drug-Induced Neuromuscular Blockade and Myasthenia Gravis
Pharmacotherapy 1997; 17 (6):1220-1232.
25. Cordero E I, Parisi L N. Conducta anestésica en el paciente portador de miastenia gravis. En: Alvarez Gómez JA, González M F. *Relajantes musculares en anestesia y cuidados intensivos*. Cap VII.16. ed. ELA. Madrid. 1996. pp 435-446.
26. Mann R, Blobner M, Jelen-Esselborn S, Busley R, Werner C. Preanesthetic train-of-four fade predicts the atracurium requirement of myasthenia gravis patients. *Anesthesiology*. 2000; 93(2): 346-50.
27. Abel M, Eisenkraft J B, Patel N. Response to suxamethonium in myasthenia gravis patient during remission. *Anaesthesia* 1991; 46: 30-32.
28. Cordero E I, Parisi L N. Relajantes musculares en los pacientes miasténicos. En: Alvarez Gómez JA, González M F. Bustamante B R. *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Cap 47. 2da ed. ELA. Madrid. 2000. pp 613-619.
29. Cortés C. Mora A, Mateo E M, Roige J, Cabarrocas E. Miastenia gravis. Tímectomía. Relajación muscular con besilato de atracurio. *Rev Esp Anestiol Reanim* 1993; 37: 300-303.
30. Smith C E, Donati F, Bevan D R. Cumulative doses response curves for atracurium in patient with myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1989; 36: 402-406.

31. Cordero E I, Parisi L N, Simões L M S, Mesa R L. Monitorização da função neuromuscular com os relaxantes adespolarizantes na miastenia gravis. *Rev Bras Anest* 1993; 43: 111.
32. Baraka AS, Taha SK, Kawkabani NI. Neuromuscular interaction of sevoflurane--cisatracurium in a myasthenic patient. *Can J Anaesth*. 2000; 47(6): 562-5.
33. Lien C, Schmith V D, Embree P B, Belmont M R, Wargin W A, Saavarese JJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamics of stereoisomers of mivacurium. *Anesthesiology* 1996; 80: 1296 - 1302.
34. Sayson S C, Mongan PD. Onset of action of mivacurium. A comparison of neuromuscular blockade monitoring at the adductor pollicis and orbicularis oculi. *Anesthesiology* 1994; 81: 35 - 42.
35. Seigne R D, Scott R P F. Mivacurium chloride and myasthenia gravis. *Br J Anaesth* 1994; 72: 468-469.
36. Paterson, I G, Hood, H R, Russell S H, Wetson M D, Hirsh N P. Mivacurium in the myasthenic patient. *Br J Anaesth* 1998; 73: 494-498.
37. Howard JF. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 51(6 Suppl 5):S30-6.
38. Freitas MR, Gomes SE, Cincinatus D, Garcia JM, Nevares MT, Hahn MD. Familial myasthenia gravis: report of 2 brothers. *Arq Neuropsiquiatr* 1985; 43(1): 80-5.
39. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11(1): 47-53.

MEDICIÓN DE LA RESPUESTA AL ESTÍMULO ELÉCTRICO CON EL RELAX M



Instituto Central de
Investigación Digital (ICID), La
Habana, Cuba, C.P. 11600.

Rodríguez L*, Folgueras J**, Díaz M***, Cordero E I****.
Medición de la aceleración del dedo pulgar: Una aplicación
médica. Universidad, Ciencia y Tecnología, Venezuela.
Diciembre 1998, Vol. 2, No. 8, pp. 9-11.

* Ingeniero en Máquinas Computadoras, Aspirante a Investigador. Instituto Central de Investigación Digital (ICID), La Habana, Cuba, C.P. 11600.

** Profesor Titular, Investigador Titular, Dr. en Ciencias Físico Matemáticas. Jefe del Departamento de Equipos Médicos I, (ICID).

*** Licenciada en Cibernética Matemática, Instituto Central de Investigación Digital, La Habana, Cuba.

**** Especialista en Anestesiología y Reanimación. Profesora Auxiliar. Grado Científico de Doctor en Ciencias. Hospital Hermanos Ameijeiras. Ciudad Habana. Cuba. CP 10300.

RESUMEN

La medición de la función neuromuscular, es un importante método de monitorizar el bloqueo neuromuscular en el paciente quirúrgico. **Objetivos:** Evaluar la eficacia de un estimulador-monitor de diseño nacional, para medir el grado de relajación muscular en el paciente quirúrgico. **Material y Método:** Se diseñó un estimulador monitor. Se empleó un acelerómetro capacitivo integrado, de fuerza balanceada, apto para medir aceleración variable en el tiempo, típica de las vibraciones, así como, la aceleración constante como la producida por la fuerza de gravedad. Está diseñado para medir los valores de la aceleración en las gamas de $\pm 5 \text{ g}$ a $\pm 1 \text{ g}$ o menos. **Resultados:** Se midió la respuesta neuromuscular con un estimulador-monitor de diseño nacional en 25 sujetos, que fueron sometidos al mismo patrón de estimulación en igualdad de condiciones. Se muestran las curvas obtenidas para tres de los sujetos durante la medición. El parámetro de cada curva es el valor de intensidad del estímulo aplicado al sujeto. **Conclusiones:** Se probó un monitor-estimulador electrónico, de diseño nacional, que puede tener excelente aplicación en el campo de la Anestesiología. Los resultados experimentales de la utilización de este módulo en la medición de la aceleración del dedo pulgar, al estimular el nervio mediano, fueron muy satisfactorios.

Palabras claves: monitorización, estimulador-monitor.

INTRODUCCIÓN: La técnica de medición de la función neuromuscular es bastante conocida y ha servido como base para desarrollar varios tipos de instrumentos específicos. En éste sistema, se empleó un captador sensible a la aceleración, capaz de convertir esta magnitud en una magnitud eléctrica. Usualmente, en dicho captador existe una posición de equilibrio de algún elemento, para que al variar se produzca una señal eléctrica proporcional a la aceleración, como resultado del cambio en las condiciones de equilibrio ¹.

Una aplicación particular de medición de la función neuromuscular surge en Medicina, en la rama de la Anestesiología, donde se puede medir la respuesta del dedo pulgar al contraerse el músculo adductor pollicis o adductor del pulgar, bajo la influencia de un estímulo eléctrico, para determinar el grado o profundidad de la relajación muscular en un paciente durante la anestesia con bloqueo neuromuscular ²⁻⁶.

Fueron nuestros objetivos: Evaluar la eficacia de un estimulador-monitor de diseño nacional, para medir el grado de relajación muscular en el paciente quirúrgico.

MATERIAL Y MÉTODO: En la Figura 1, se muestra una foto del estimulador monitor **RELAX M**, de diseño totalmente nacional, que emplea como captador un acelerómetro capacitivo integrado, de fuerza balanceada, apto para medir aceleración variable en el tiempo, típica de las vibraciones, así como aceleración constante como la producida por la fuerza de gravedad ⁸⁰⁻⁸⁵.

El acelerómetro empleado tiene como principal ventaja sus reducidas dimensiones y altas prestaciones. Está diseñado para medir los valores de la aceleración en las gamas de $\pm 5 \text{ g}$ a $\pm 1 \text{ g}$ o menor (donde g es el valor de la aceleración de la gravedad normal a nivel del mar). Tiene un eje de máxima sensibilidad y detectará

sólo la componente de la aceleración coincidente con él. Por tanto, el valor de tensión en la salida del captador será proporcional a esta componente y se tendrá un resultado nulo si el captador se mueve perpendicularmente a este eje.



Figura 1: RELAX M: Estimulador-monitor de nervios, de diseño nacional.

En este estudio, se empleó una sensibilidad de 2000 mV/g para el acelerómetro, lo que define una gama de medición de ± 1 g, suficiente para medir los valores de la aceleración para las aplicaciones mencionadas anteriormente.

En la Figura 2, se muestra el diagrama en bloques del sistema empleado, que permite la adquisición de datos, se alimenta por una batería de 9 V y está compuesto por los elementos mostrados, entre los más importantes de los cuales se encuentran los siguientes. El sistema emplea dos microcontroladores, uno de los cuales tiene la tarea de representar en la pantalla del visualizador la representación gráfica de la aceleración medida, así como otros datos de interés.

- Fuente de impulsos a corriente constante
- Conversor A/D de 8 bits

- Microcontroladores (PIC) de 8 bits
- Visualizador (display) alfanumérico de cristal líquido (LCD)
- Conversor CD-CD
- Fuente de impulsos a corriente constante
- Medición de la temperatura
- Medición de la aceleración
- Electrodo de estimulación

El sistema mostrado cumple con todos los requisitos de seguridad para el paciente establecido en las normas internacionales en uso actual⁷⁹⁻⁸⁴.

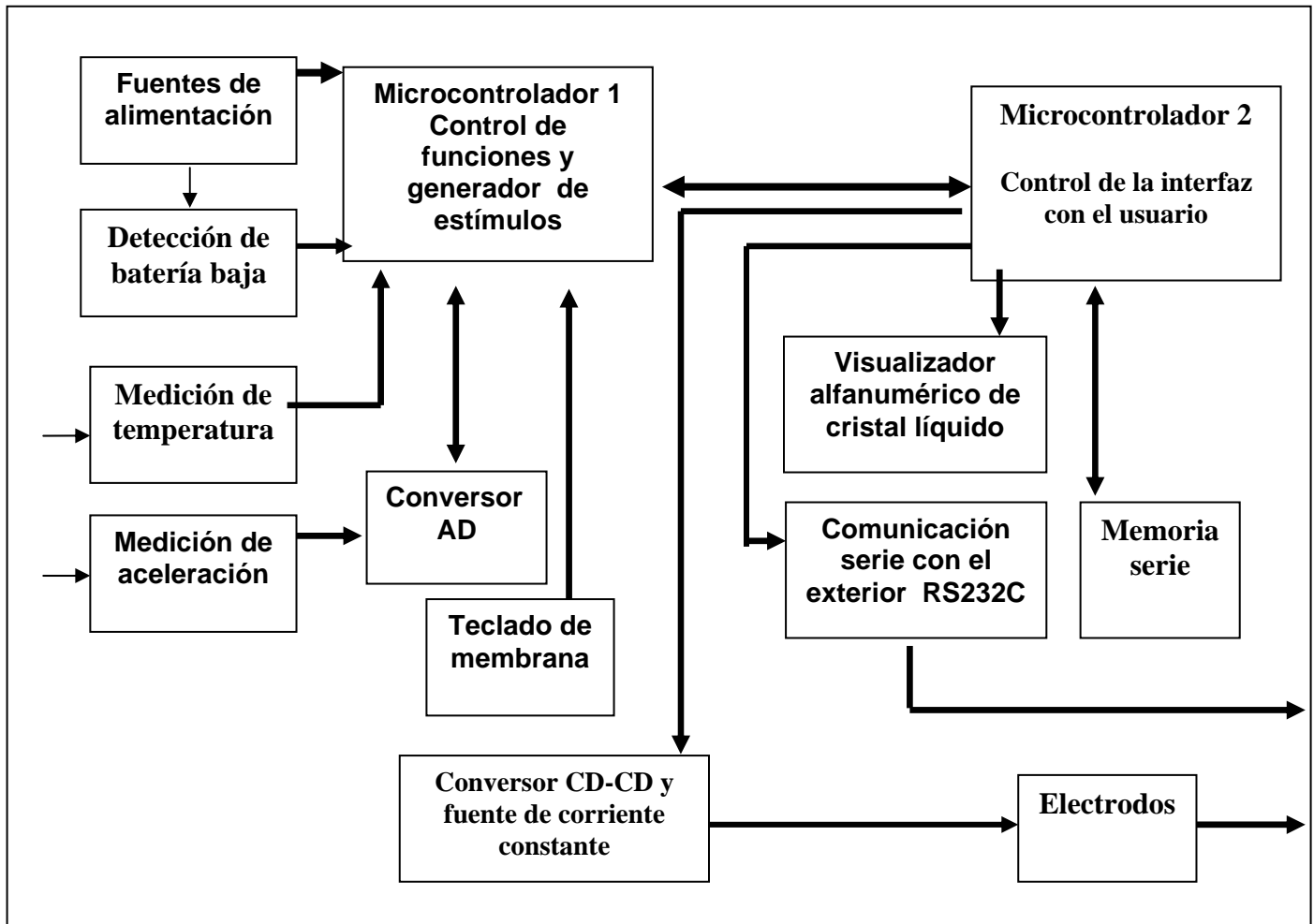


Figura 2. Diagrama en bloques del estimulador-monitor que permite medir la aceleración

Para el experimento se utilizaron sujetos conscientes no relajados (no sometidos a la acción de ningún sedante, hipnótico ni relajante muscular), con los cuales se tomaron medidas rigurosas en cuanto a su preparación, de forma que todos se sometieran a las pruebas en igualdad de condiciones.

El método seguido fue:

- Frotar la piel en el lugar de aplicación de los electrodos con una pasta adhesiva, con el objetivo de mejorar el contacto eléctrico, seguido de una limpieza con solución jabonosa.
- Aplicar gel conductor en la piel en el lugar donde se colocarán los electrodos.
- Estimular el nervio mediano con la amplitud deseada del estímulo hasta lograr la contracción.
- Transcurrido un tiempo de 2 ms después de aplicado el estímulo se comienza a recoger los datos de la aceleración, a intervalos de 10 ms entre la adquisición de una muestra y otra, durante un tiempo total de 150 ms.
- Se estimuló a cada sujeto con un pulso de corriente constante de 0,3 ms de duración, con frecuencia de 1 Hz y una amplitud suficiente para lograr la contracción muscular, de forma semejante a como se suele hacer para estas aplicaciones.
- Se emplearon varios valores de amplitud del estímulo para lograr diferentes grados de contracción, registrando los valores de aceleración correspondientes⁷.

RESULTADOS EXPERIMENTALES: Se midió la función neuromuscular con el Relax M de diseño nacional, en 25 sujetos que fueron sometidos al mismo patrón de estimulación en igualdad de condiciones. En las Figuras 3, 4 y 5, se muestran las curvas obtenidas para tres de los voluntarios durante la medición. En las mismas se muestra la variación de la aceleración con el tiempo, para diferentes valores de amplitud del estímulo aplicado. El parámetro de cada curva es el valor de intensidad del estímulo aplicado al sujeto.

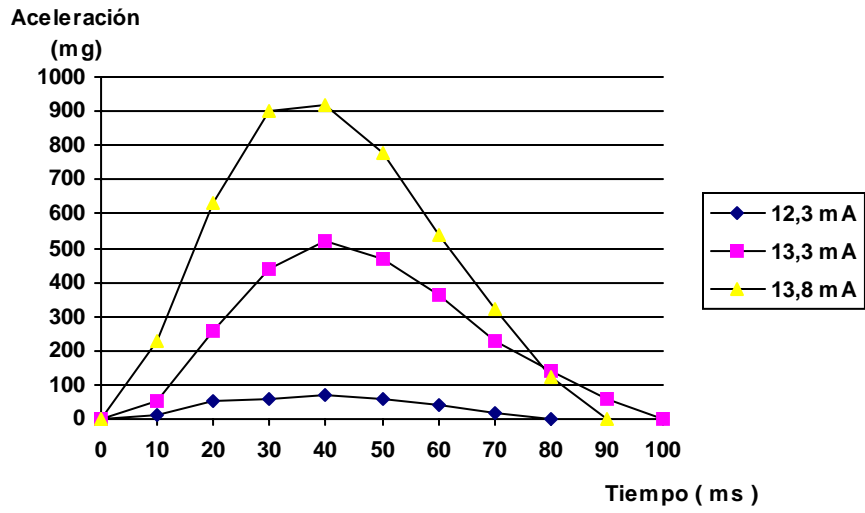


Figura 3. Curvas de aceleración del dedo pulgar para diferentes valores de corriente de estimulación, en el sujeto 1.

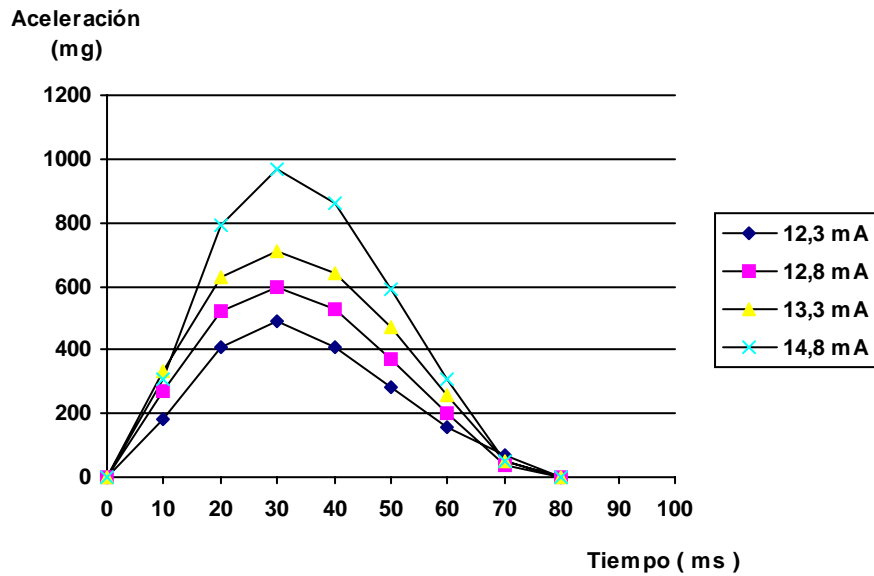


Figura 4. Curvas de aceleración del dedo pulgar, para diferentes valores de corriente de estimulación, en el sujeto 2.

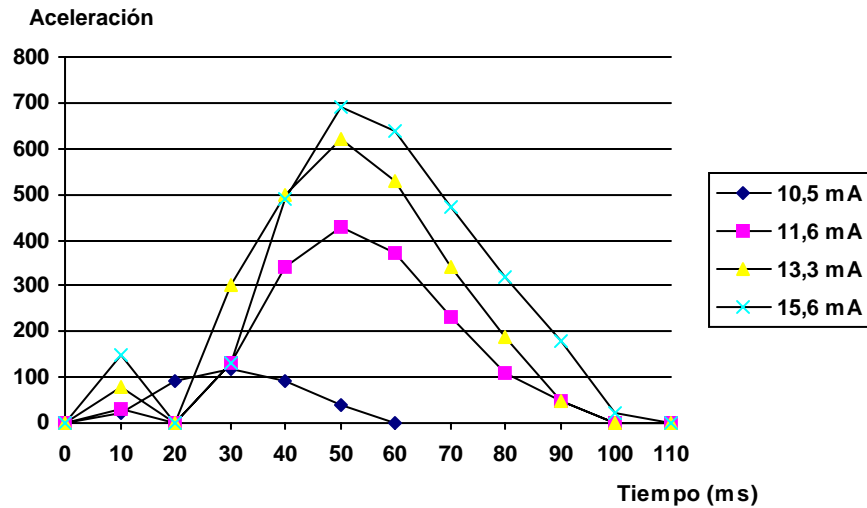


Figura 5. Curvas de aceleración del dedo pulgar, después la estimulación del nervio mediano, para diferentes valores de corriente de estimulación, en el sujeto 3. Obsérvese el máximo menor al inicio de la estimulación.

DISCUSIÓN: Al observar las figuras mencionadas se puede apreciar un comportamiento semejante de un sujeto a otro. Sólo existieron diferencias en algunos aspectos que, de cierta manera, son esperados pues las características de los sujetos son diferentes entre si en cuanto a los niveles de sensibilidad, los tiempos de transmisión nerviosa y las características de los músculos ante diferentes estímulos. Algunas características interesantes fueron las siguientes:

Nivel de sensibilidad: Como era de esperar, se comportó muy dependiente del sujeto. En la Figura 3 se puede apreciar como para el sujeto 1, con un estímulo de intensidad de corriente de 12,3 mA, se obtuvo una respuesta muy pequeña mientras que para otro, cuyos resultados se muestran en la Figura 4, se obtuvo

una respuesta mayor para el mismo estímulo. El segundo sujeto presentó, incluso, una respuesta mayor para un estímulo de 10,5 mA, más pequeño que el menor estímulo aplicado al sujeto 1.

Forma de la curva de aceleración contra tiempo: Para todos los sujetos que se sometieron al experimento se obtuvieron curvas muy semejantes como resultado de las mediciones, cuya principal característica fue la existencia de una dependencia de la aceleración con el tiempo con un máximo central. Es necesario señalar que, aun cuando este fue el comportamiento general, hubo sujetos para los cuales las curvas mostraban un segundo máximo de menor amplitud, tal como se muestra en la Figura 5.

Se concluye como resultado de esta investigación, que se obtuvo un monitor-estimulador electrónico, que puede tener múltiples aplicaciones en el campo de la Medicina. Se mostraron además los resultados experimentales de la utilización de este módulo en la medición de la aceleración del dedo pulgar al estimular el nervio mediano, los cuales son satisfactorios. Aunque los resultados mostrados son preliminares, se estima que son una clara indicación de las posibilidades del equipo, por su magnitud y su alcance perspectivo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Partridge GR. Principles of electronic instruments. Prentice-Hall Inc., 1998.
2. Thaler G J. Analysis and design of feedback control systems. 1997.
3. Analog Devices Inc. Single Chip Accelerometer with Signal Conditioning: ADXL05. Norwood, MA, USA, 1996.
4. International Electrotechnical Commission. IEC 601-1:1997. Medical Electrical Equipment. Part 1: Specification for General Safety Requirements.
5. International Electrotechnical Commission. IEC 601-2-10: 1997. Section 2.10, Specification for Nerve and Muscle Stimulators.
6. Pollmaecher T, Steiert H, Buzello W. A constant current peripheral nerve stimulator (NEUROSTIM T4). Br J Anaesth 1996; 58:1443-1446.

RELAX VIEW: UN SOFTWARE PARA ANÁLISIS DEL COMPORTAMIENTO DE LA RELAJACIÓN MUSCULAR EN ANESTESIA

Lic. Adria R. Fernández, Lic. Mary ER. Cartaya, M.Sc. Lía Rodríguez, Dr. CFM. José Folgueras
Ingeniería Electrónica, Automática y Comunicaciones 1999; XX:4:34-38.

RESUMEN: La monitorización de la función neuromuscular es una variable mas de vigilancia perioperatoria. Se realiza por equipos costosos y escasos en el país. La puesta en marcha de validación del Relax M es de gran importancia para los anesthesiólogos. En esta investigación se brinda la información de un software que les permitirá analizar y procesar la información obtenida de un monitor de relajación muscular aplicado al paciente durante el período perioperatorio. **Objetivos:** Identificar los resultados de la aplicación del software con el empleo del Relax M, acelerómetro de diseño nacional. **Resultados:** Implementado sobre Visual Basic 5.0 para Windows, brinda múltiples opciones para el manejo de los datos con una interfaz única y transparente para el usuario. Fácil de emplear y totalmente amistoso, es especialmente útil para documentar la Historia Clínica del paciente, para acumular criterios y evidencia experimental durante el estudio de algún nuevo relajante, así como, en la docencia para la formación posgraduada de nuevos especialistas en Anestesiología. **Conclusiones:** Constituye un software de fácil uso, que brinda la posibilidad de analizar los valores obtenidos en cada paciente.

Palabras claves: monitor de función neuromuscular, software.

INTRODUCCIÓN: Durante el desarrollo de las intervenciones quirúrgicas que se realizan con anestesia general, es usual administrar al paciente un relajante muscular para producir un campo operatorio inmóvil y facilitar la tarea del cirujano. El anestesiólogo necesita conocer la profundidad real de la relajación para tomar las acciones adecuadas: intubar o extubar al paciente, administrar una dosis adicional de relajante o suministrarle un antagonista ¹.

El monitoreo del grado de relajación del paciente puede realizarse si se mide la respuesta motora del paciente al estímulo, como puede ser la medición de la aceleración del dedo pulgar cuando se excita el nervio mediano con patrones de estímulos eléctricos de uso común en Anestesiología ². Los patrones de estímulos que suelen emplearse son los siguientes ³⁻⁵:

- Pulso Simple (Single Twitch) 1 segundo (ST 1 s)
- Pulso Simple 10 segundos (ST 10 s)
- Tren de Cuatro (Train of Four) 15 s (TOF)
- Tren de Cuatro 5 minutos. (TOF slow)
- Conteo Post-Tetánico (Post Tetanic Count) (PTC)

Es útil que un monitor del grado de relajación muscular almacene las respuestas del paciente a los estímulos durante todo el acto quirúrgico, de forma que las mismas puedan ser analizadas, posteriormente sin que de ello dependa la seguridad del paciente. Este análisis garantiza la documentación adecuada de la historia clínica, así como, el análisis minucioso de todos los eventos ocurridos. Para ello se emplearon programas específicos que brindaron las herramientas y facilidades necesarias para el procesamiento que desee realizar el operador.

El análisis fuera de línea es especialmente útil para la investigación del comportamiento de los pacientes ante un nuevo tipo de relajante muscular, pues se puede documentar adecuadamente sus respuestas en el tiempo e incluye la copia dura de todo el proceso. Especial importancia reviste el empleo de los datos almacenados para la enseñanza, ya sea de pregrado o de postgrado, pues permite analizar casos reales con el detenimiento y el tiempo necesarios, sin la presión existente en el quirófano.

RELAX VIEW es un software que permite mostrar las respuestas individuales a cada estímulo. Utiliza una interfaz fácil para el usuario, organiza y muestra los datos almacenados por el monitor de relajación muscular **RELAX M** en su memoria interna.

MATERIAL Y MÉTODO: **RELAX VIEW** ha sido implementado sobre Visual Basic 5.0 para Windows y permite extraer los datos de la memoria del monitor, conectado mediante un puerto serie a la microcomputadora en que se ejecuta el programa, almacenándolos en archivos. Estos datos se pueden representar en forma gráfica o tabular disponiéndose, además, una serie de opciones para su análisis. El sistema se ha organizado funcionalmente en dos grandes módulos tal y como se ha representado gráficamente en la Figura 1.

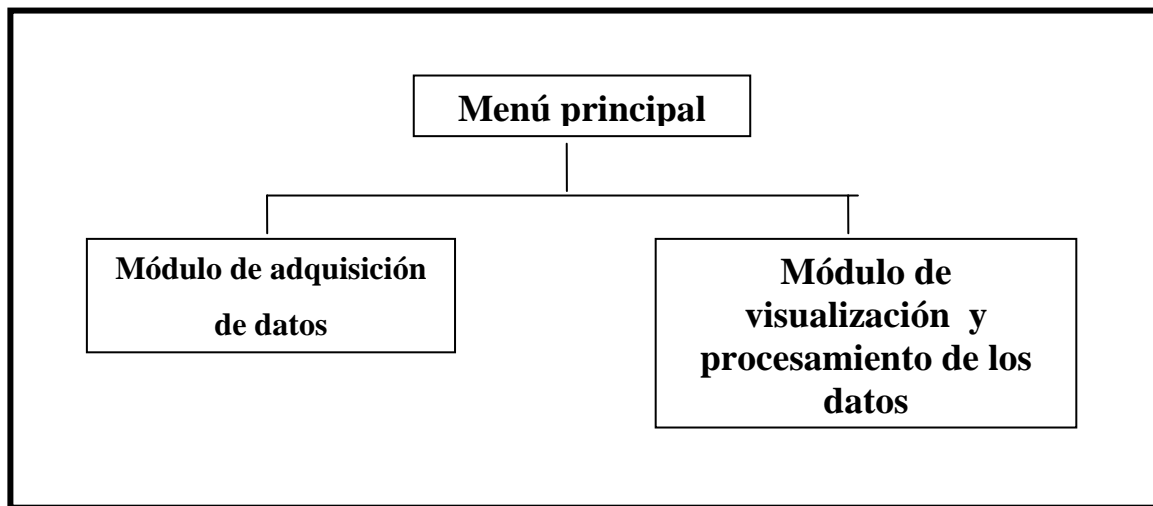


Figura 1. Diagrama en bloques de RELAX VIEW, mostrando los dos módulos que lo componen.

Menú principal: La ventana principal del sistema contiene un menú en el que se agrupan las diferentes funciones que brinda **RELAX VIEW**. Algunas de estas pueden considerarse de propósito general como:

- Abrir un archivo.
- Cerrar un archivo.
- Administrador de archivos.
- Imprimir y configurar impresora.
- Organizar ventanas (mosaico horizontal, mosaico vertical y cascada).
- Ayuda en línea.

Otras funciones están orientadas específicamente al procesamiento de los datos que el software manipula:

- Leer memoria.
- Exportar archivo.
- Copiar hacia el clipboard.

- Zoom adentro y Zoom afuera.
- Configurar ambiente.

Para mejorar la interfaz con el usuario y facilitar el trabajo de éste último, al sistema se le ha incluido una barra de herramientas a través de la cual se accede directamente a las funciones de uso más frecuente.

Módulo de adquisición de datos: En este módulo se encuentran los procedimientos y las funciones empleados en la comunicación asincrónica entre **RELAX VIEW** y el monitor a través del puerto serie seleccionado por el usuario (COM1 ó COM2), la cual se realiza a una velocidad de 19200 Baud.

La memoria del monitor es una serie de 8 Kbyte, que permite el almacenamiento de los datos de varios pacientes, identificados mediante un código ubicado al inicio de cada uno de ellos. Ellos incluyen: el valor del tiempo en que se aplicó cada estímulo durante la monitorización, la temperatura superficial de la mano del paciente, el tipo de estímulo aplicado, las respuestas a estos estímulos, entre otros.

La transmisión de los datos desde el monitor se realiza de manera cíclica hasta tanto no sea presionado el interruptor “Fin de Comunicación” del monitor. Durante el proceso de transmisión-recepción el sistema crea en la memoria de la microcomputadora una imagen de los datos leídos, lo cual permite el procesamiento de la información fuera de línea, de forma que el monitor puede emplearse en otros pacientes una vez terminada la comunicación. El tratamiento posterior que se realiza con estos datos almacenados consiste en:

- Identificación de la zona de datos correspondiente a cada paciente.
- Extracción, decodificación, análisis y validación de cada paquete.

- Almacenamiento de los datos en el archivo correspondiente al paciente que se está procesando.

Los archivos generados por **RELAX VIEW** tienen extensión RLX y son tablas de Microsoft Access. Brinda la posibilidad que el usuario incorpore de manera opcional a cada uno de ellos algún texto con información específica. El especialista puede configurar el sistema de acuerdo al tipo de documentación que necesite obtener. Mediante la opción de configuración del ambiente, puede seleccionar qué información aparecerá visible en la ventana de datos y la forma en que aparecerán las respuestas en la ventana gráfica.

Módulo de visualización y procesamiento de los datos: Con los datos almacenados, los resultados pueden mostrarse en dos ventanas: la ventana de datos y la ventana gráfica. Ambas pueden exhibirse, al unísono o de forma independiente (Figura 2). La primera representa los datos en una tabla cuyas filas contienen las respuestas al patrón de estímulo aplicado, conjuntamente con los demás datos recogidos por el monitor. En cambio, la ventana gráfica representa cada patrón de estímulo aplicado en dos gráficos bidimensionales de barras: un gráfico completo y una región ampliada del propio gráfico. Ambos muestran en el eje horizontal, con escalas diferentes, los valores del tiempo en que se efectuó la monitorización del paciente y en el eje vertical los valores numéricos acerca del estado de relajación del paciente.

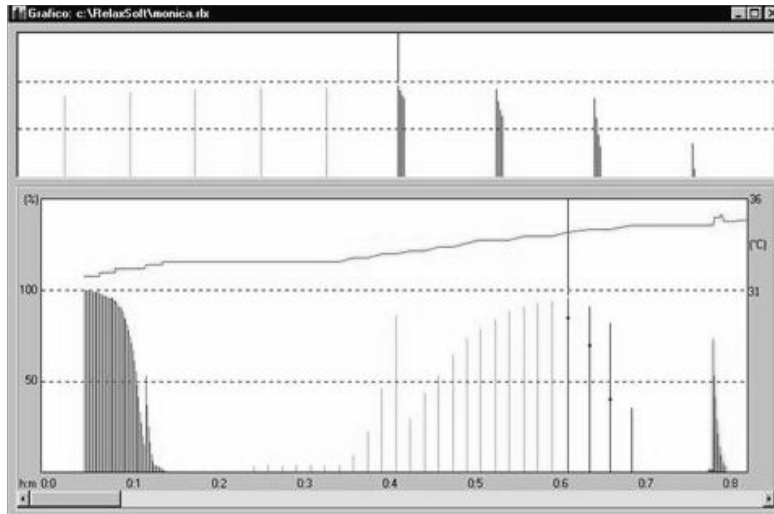


Figura 2. Interfaz de RELAX VIEW.

RESULTADOS: Orientado a organizar el trabajo de los especialistas con la información obtenida del monitor de relajación muscular **RELAX M**, **RELAX VIEW** garantiza una interfaz única que permite emplear las numerosas opciones del sistema con la mayor transparencia para el usuario. En la Figura 2 se muestra un ejemplo ilustrativo del contenido de uno de los archivos de datos. En la ventana de datos se brinda una información detallada acerca de los datos de interés para cada respuesta del paciente a un patrón de estímulos específico, que comprende:

Tiempo: Es el tiempo en el que se efectuó la monitorización al paciente. Este campo siempre estará visible en la ventana de datos.

Marca: Aparece el símbolo "*" en aquellas respuestas que, durante la monitorización, fueron marcadas por el especialista.

Tipo de estímulo: Muestra el patrón de estímulo aplicado.

Contracción 1 (Twitch 1): Valor de la respuesta para las estimulaciones con Pulso Simple (1 s y 10 s) y con Conteo Postetánico. Para la estimulación con Tren de Cuatro (15 s y 5 min) muestra el valor de la primera respuesta. El valor se muestra en % en relación con el correspondiente al obtenido antes de suministrar el relajante muscular.

Contracciones 2, 3 y 4 (Twitch 2, Twitch 3, Twitch 4): Valores de la segunda, tercera y cuartas respuestas a la estimulación con Tren de Cuatro (15 s y 5 min), referidos en % con respecto al valor de la respuesta al primer pulso de este patrón de estimulación

Contador de contracciones: Número de respuestas registradas para el patrón de estimulación Conteo Postetánico después de aplicar los 50 Hz durante 5 minutos.

Relación del TOF: Si se registraron las cuatro respuestas y la primera de ellas es de al menos el 20 %, se calcula de la siguiente forma:

$$\text{Relación del TOF} = (100 * (\text{Twitch 4}) / (\text{Twitch 1}))\%$$

Temperatura: Temperatura de la piel (en °C) correspondiente al lugar donde está ubicado el sensor.

Anchura del pulso: Duración del pulso seleccionado. Los valores de anchura de pulso que se suministran son 200 µs ó 300 µs.

Estado batería: Indica si el voltaje terminal de la batería es normal o si está con voltaje bajo.

Corriente de estimulación: Valor de la corriente de estimulación (en la gama de 0-80 mA).

Corriente supramáxima: Valor de la corriente supramáxima (en la gama de 0-80 mA).

Modos de operación: En la ventana gráfica se muestran las respuestas registradas durante cada monitorización, según el patrón de estímulo, lo que brinda una mayor flexibilidad para el especialista que dispone de toda la información y funciones necesarias para realizar los análisis que estime pertinente. Para el trabajo con la ventana gráfica están disponibles dos modos de operación:

Modo normal: Se muestran las respuestas obtenidas de todos los patrones de estímulo.

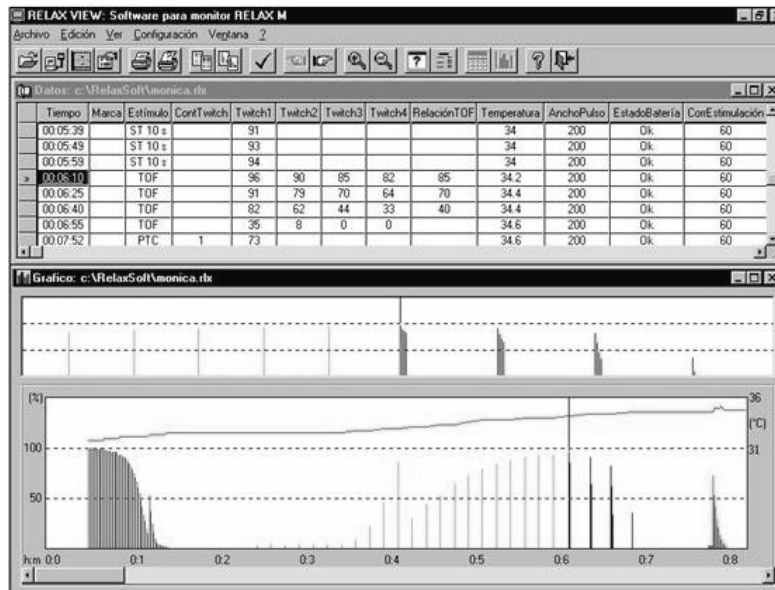


Figura 3. Ventana gráfica configurada en modo de tendencia

Modo tendencia: En el gráfico se presentan las respuestas de los patrones estímulos simples (1s y 10 s) y conteo post-tetánico. En el caso del patrón Tren de Cuatro solamente se señala la primera respuesta y un punto sobre esta, que representa el valor de la relación del TOF, como se indica en la Figura 3.

Otras características: Además de las respuestas del paciente, aparecerá la curva de temperatura, si el usuario así lo indicó en la configuración del ambiente del sistema. En las Figuras 2 y 3, se puede recorrer todo el gráfico de respuesta en respuesta para distintos valores de tiempo. La información correspondiente a la respuesta señalada con el cursor aparece resaltada en la ventana de datos.

Adicionalmente al sistema se le han incorporado herramientas para agilizar el análisis del gráfico, algunas de las cuales son:

- La ampliación o reducción de la imagen del gráfico completo.
- Recorrido del archivo siguiendo las marcas establecidas por el especialista durante la monitorización.
- La comunicación a través de la tablilla de recortes (clipboard) del sistema operativo Windows con otros softwares, lo que posibilita exportar la imagen de la ventana gráfica y/o el contenido de la tabla que exhibe la ventana de datos hacia documentos de Microsoft Word, hojas de cálculos Microsoft Excel, diapositivas de Power Point o hacia otros sistemas. En la Tabla1, que aparece en el Anexo se muestra un ejemplo de un archivo de datos.

El programa se validó mediante el empleo de varios ficheros de datos que simulan los datos grabados en memoria para intervenciones quirúrgicas hipotéticas. En las

Figuras mostradas en la investigación se ha hecho uso de los resultados obtenidos a partir de uno de estos ficheros. Las pruebas realizadas hicieron evidentes la facilidad de uso y el carácter amistoso de la interfaz, que permiten una rápida familiarización del usuario con las posibilidades del sistema. Estos resultados permiten afirmar que **RELAX VIEW** se corresponde con el estado del arte en este campo y refuerza el criterio de que constituye una poderosa herramienta para el anestesiólogo para la evaluación del comportamiento, fuera de línea, del relajamiento de los pacientes.

Se concluye, que este software constituye una poderosa herramienta para el anestesiólogo en el análisis del comportamiento de la relajación de los pacientes sometidos a un acto quirúrgico bajo anestesia profunda. De fácil empleo por el especialista, su interfaz le permite a éste documentar la Historia Clínica del paciente, considerando las respuestas del mismo a cada estímulo aplicado. Con el empleo de **RELAX VIEW** se facilita el estudio e investigación de nuevos relajantes musculares, así como, la determinación de la posología de los mismos, acumula evidencia experimental y se pueden elaborar nuevos criterios. De especial utilidad en la formación de nuevos especialistas en Anestesiología, permite el análisis fuera de línea de casos reales y su estudio posterior.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crul J F. Neuromuscular Monitoring. Organon Teknika N V. Belgium, 1996.
2. Biometer: "TOF Guard, Intelligent Neuromuscular Transmission Monitor", 1996.
3. Rama-Maceiras P, Bonome C, Davila M. Use of cisatracurium in a case of myasthenia gravis. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1998;45(10):442-3
4. Eisenkraft JB, Book WJ, Papatestas AE. Sensitivity to vecuronium in myasthenia gravis: a dose-response study. Can J Anaesth 1990;37(3):301-6.
5. Palop Manjon-Cabeza E, Cervera S, Ramirez A, Almazan A. Use of rocuronium in a patient with myasthenia gravis. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1999;46(2):94-5.

APENDICE

Tabla 1. Fichero texto generado con la opción **Exportar**.

Tiempo	Marca	Estímulo	ContTwitch	Tw1	Tw2	Tw3	Tw4	%TOF	Temp.	AnchoPulso	Batería	CorrEstim.	Corr Sup.
0:02:21		TOF		104	110	110	110	106	31.8	200	OK	60	50
0:02:27		ST 1 s		106					32	200	OK	60	50
0:02:28		ST 1 s		104					32	200	OK	60	50
0:02:29		ST 1 s		103					32	200	OK	60	50
0:02:30		ST 1 s		105					32	200	OK	60	50
0:02:31		ST 1 s		105					32	200	OK	60	50
0:02:32		ST 1 s		106					32	200	OK	60	50
0:02:33		ST 1 s		105					32	200	OK	60	50
0:02:34		ST 1 s		105					32	200	OK	60	50
0:02:35		ST 1 s		106					32	200	OK	60	50
0:02:36		ST 1 s		106					32	200	OK	60	50
0:02:37		ST 1 s		106					32	200	OK	60	50
0:02:38		ST 1 s		107					32	200	OK	60	50
0:02:39		ST 1 s		105					32	200	OK	60	50
0:02:40		ST 1 s		108					32	200	OK	60	50
0:02:41		ST 1 s		106					32	200	OK	60	50
0:02:42		ST 1 s		106					32	200	OK	60	50
0:02:43		ST 1 s		108					32	200	OK	60	50
0:02:44		ST 1 s		106					32	200	OK	60	50
0:02:45		ST 1 s		109					32	200	OK	60	50
0:02:46		ST 1 s		109					32.2	200	OK	60	50
0:02:47		ST 1 s		107					32.2	200	OK	60	50
0:02:48		ST 1 s		111					32.2	200	OK	60	50
0:02:49		ST 1 s		109					32.2	200	OK	60	50
0:02:50		ST 1 s		110					32.2	200	OK	60	50
0:02:51		ST 1 s		107					32.2	200	OK	60	50
0:02:52		ST 1 s		109					32.2	200	OK	60	50
0:02:53		ST 1 s		109					32.2	200	OK	60	50
0:02:54		ST 1 s		107					32.2	200	OK	60	50
0:02:55		ST 1 s		106					32.2	200	OK	60	50
0:02:56		ST 1 s		106					32.2	200	OK	60	50
0:02:57		ST 1 s		104					32.2	200	OK	60	50
0:02:58		ST 1 s		103					32.2	200	OK	60	50
0:02:59		ST 1 s		98					32.2	200	OK	60	50
0:03:00		ST 1 s		99					32.4	200	OK	60	50
0:03:01		ST 1 s		98					32.4	200	OK	60	50
0:03:02		ST 1 s		96					32.4	200	OK	60	50
0:03:03		ST 1 s		93					32.4	200	OK	60	50
0:03:04		ST 1 s		93					32.4	200	OK	60	50
0:03:05		ST 1 s		91					32.4	200	OK	60	50
0:03:06		ST 1 s		87					32.4	200	OK	60	50
0:03:07		ST 1 s		87					32.4	200	OK	60	50
0:03:08		ST 1 s		85					32.4	200	OK	60	50
0:03:09		ST 1 s		83					32.4	200	OK	60	50
0:03:10		ST 1 s		82					32.4	200	OK	60	50
0:03:11		ST 1 s		80					32.4	200	OK	60	50
0:03:12		ST 1 s		78					32.4	200	OK	60	50
0:03:13		ST 1 s		78					32.4	200	OK	60	50
0:03:14		ST 1 s		75					32.4	200	OK	60	50
0:03:15		ST 1 s		74					32.4	200	OK	60	50

0:03:16	ST 1 s	72				32.4	200	OK	60	50
0:03:17	ST 1 s	71				32.4	200	OK	60	50
0:03:18	ST 1 s	68				32.4	200	OK	60	50
0:03:19	ST 1 s	67				32.4	200	OK	60	50
0:03:20	ST 1 s	66				32.2	200	OK	60	50
0:03:21	ST 1 s	64				32.2	200	OK	60	50
0:03:22	ST 1 s	62				32.2	200	OK	60	50
0:03:23	ST 1 s	61				32.2	200	OK	60	50
0:03:24	ST 1 s	59				32.2	200	OK	60	50
0:03:25	ST 1 s	58				32.2	200	OK	60	50
0:03:26	ST 1 s	56				32.2	200	OK	60	50
0:03:27	ST 1 s	54				32.2	200	OK	60	50
0:03:28	ST 1 s	53				32.2	200	OK	60	50
0:03:29	ST 1 s	51				32.4	200	OK	60	50
0:03:30	ST 1 s	48				32.4	200	OK	60	50
0:03:31	ST 1 s	46				32.4	200	OK	60	50
0:03:32	ST 1 s	46				32.4	200	OK	60	50
0:03:33	ST 1 s	44				32.4	200	OK	60	50
0:03:34	ST 1 s	42				32.4	200	OK	60	50
0:03:35	ST 1 s	40				32.4	200	OK	60	50
0:03:36	ST 1 s	39				32.4	200	OK	60	50
0:03:37	ST 1 s	37				32.6	200	OK	60	50
0:03:38	ST 1 s	36				32.6	200	OK	60	50
0:03:39	ST 1 s	35				32.6	200	OK	60	50
0:03:40	ST 1 s	33				32.6	200	OK	60	50
0:03:41	ST 1 s	32				32.6	200	OK	60	50
0:03:42	ST 1 s	31				32.6	200	OK	60	50
0:03:43	ST 1 s	31				32.6	200	OK	60	50
0:03:44	ST 1 s	29				32.6	200	OK	60	50
0:03:45	ST 1 s	28				32.6	200	OK	60	50
0:03:46	ST 1 s	26				32.6	200	OK	60	50
0:03:47	ST 1 s	26				32.6	200	OK	60	50
0:03:48	ST 1 s	26				32.6	200	OK	60	50
0:03:49	ST 1 s	23				32.6	200	OK	60	50
0:03:50	ST 1 s	111				32.6	200	OK	60	50
0:03:51	ST 1 s	110				32.6	200	OK	60	50
0:03:52	ST 1 s	102				32.6	200	OK	60	50
0:03:53	ST 1 s	99				32.6	200	OK	60	50
0:03:54	ST 1 s	95				32.6	200	OK	60	50
0:03:55	ST 1 s	89				32.6	200	OK	60	50
0:03:56	ST 1 s	86				32.6	200	OK	60	50
0:03:57	ST 1 s	80				32.6	200	OK	60	50
0:03:58	ST 1 s	76				32.6	200	OK	60	50
0:03:59	ST 1 s	72				32.6	200	OK	60	50
0:04:00	ST 1 s	66				32.6	200	OK	60	50
0:04:01	ST 1 s	62				32.6	200	OK	60	50
0:04:02	ST 1 s	59				32.6	200	OK	60	50
0:04:03	ST 10 s	54				32.6	200	OK	60	50
0:04:13	ST 10 s	53				32.8	200	OK	60	50
0:04:23	ST 10 s	26				32.8	200	OK	60	50
0:04:33	ST 10 s	3				32.8	200	OK	60	50
0:04:43	ST 10 s	3				32.8	200	OK	60	50
0:06:49	TOF	12	6	0	0	33.4	200	OK	60	50
0:07:19	TOF	3	3	14	0	33.2	200	OK	60	50
0:27:49	TOF	4	0	0	0	34.4	200	OK	60	50
0:28:04	TOF	4	0	0	0	34.4	200	OK	60	50
0:28:19	TOF	4	0	0	0	34.4	200	OK	60	50
0:28:34	TOF	6	0	0	0	34.4	200	OK	60	50
0:28:49	TOF	5	0	0	0	34.4	200	OK	60	50
0:29:04	TOF	6	0	0	0	34.4	200	OK	60	50

0:29:19	TOF	7	0	0	0	34.6	200	OK	60	50
0:29:34	TOF	8	0	0	0	34.6	200	OK	60	50
0:29:49	TOF	8	0	0	0	34.8	200	OK	60	50
0:30:04	TOF	8	0	0	0	35	200	OK	60	50
0:30:19	TOF	9	0	0	0	35	200	OK	60	50
0:30:34	TOF	10	0	0	0	35	200	OK	60	50
0:30:49	TOF	11	0	0	0	35	200	OK	60	50
0:31:04	TOF	11	0	0	0	35	200	OK	60	50
0:31:19	TOF	13	0	0	0	35.2	200	OK	60	50
0:31:34	TOF	15	0	0	0	35	200	OK	60	50
0:31:49	TOF	15	0	0	0	34.8	200	OK	60	50
0:32:04	TOF	17	0	0	0	34.8	200	OK	60	50
0:32:19	TOF	17	0	0	0	34.6	200	OK	60	50
0:32:34	TOF	19	0	0	0	34.4	200	OK	60	50
0:32:49	TOF	21	0	0	0	34.2	200	OK	60	50
0:33:04	TOF	23	0	0	0	34.2	200	OK	60	50
0:33:19	TOF	22	3	0	0	34.2	200	OK	60	50
0:33:34	TOF	22	3	0	0	34	200	OK	60	50
0:33:49	TOF	21	3	0	0	34	200	OK	60	50
0:34:04	TOF	30	4	0	0	34	200	OK	60	50
0:34:19	TOF	28	4	0	0	34	200	OK	60	50
0:34:34	TOF	24	3	0	0	34.2	200	OK	60	50
0:34:49	TOF	14	0	0	0	34.6	200	OK	60	50
0:35:04	TOF	9	0	0	0	34.8	200	OK	60	50
0:35:19	TOF	5	0	0	0	34.8	200	OK	60	50
0:44:34	TOF	4	0	0	0	35.4	200	OK	60	50
0:44:49	TOF	4	0	0	0	35.4	200	OK	60	50
0:45:04	TOF	5	0	0	0	35.4	200	OK	60	50
0:45:19	TOF	6	0	0	0	35.4	200	OK	60	50
0:45:34	TOF	6	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:45:49	TOF	6	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:46:04	TOF	5	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:46:19	TOF	7	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:46:34	TOF	9	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:46:49	TOF	10	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:47:04	TOF	11	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:47:19	TOF	12	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:47:34	TOF	12	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:47:49	TOF	13	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:48:04	TOF	12	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:48:19	TOF	10	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:48:34	TOF	15	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:48:49	TOF	17	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:49:04	TOF	19	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:49:19	TOF	19	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:49:34	TOF	20	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:49:49	TOF	21	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:50:04	TOF	21	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:50:19	TOF	22	3	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:50:34	TOF	23	4	0	0	35.4	200	OK	60	50
0:50:49	TOF	24	4	0	0	35.4	200	OK	60	50
0:51:04	TOF	25	4	0	0	35.4	200	OK	60	50
0:51:19	TOF	26	4	0	0	35.4	200	OK	60	50
0:51:34	TOF	26	5	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:51:49	TOF	30	5	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:52:04	TOF	24	4	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:52:19	TOF	12	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
0:52:34	TOF	5	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:04:04	TOF	4	0	0	0	35.4	200	OK	60	50
1:04:19	TOF	4	0	0	0	35.4	200	OK	60	50

1:04:34	TOF	5	0	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:04:49	TOF	4	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:05:04	TOF	6	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:05:19	TOF	7	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:05:34	TOF	7	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:05:49	TOF	9	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:06:04	TOF	9	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:06:19	TOF	9	0	0	0		35.8	200	OK	60	50
1:06:34	TOF	10	0	0	0		35.8	200	OK	60	50
1:06:49	TOF	11	0	0	0		35.8	200	OK	60	50
1:07:04	TOF	11	0	0	0		35.8	200	OK	60	50
1:07:19	TOF	14	0	0	0		35.8	200	OK	60	50
1:07:34	TOF	14	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:07:49	TOF	13	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:08:04	TOF	12	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:08:19	TOF	18	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:08:34	TOF	19	0	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:08:49	TOF	20	0	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:09:04	TOF	21	4	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:09:19	TOF	22	0	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:09:34	TOF	22	4	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:09:49	TOF	24	4	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:10:04	TOF	25	4	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:10:19	TOF	26	4	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:10:34	TOF	28	5	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:10:49	TOF	29	5	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:11:04	TOF	27	5	0	0		35.4	200	OK	60	50
1:11:19	TOF	30	5	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:11:34	TOF	29	6	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:11:49	TOF	32	7	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:12:04	TOF	33	7	0	0		35.8	200	OK	60	50
1:12:19	TOF	35	7	0	0		35.8	200	OK	60	50
1:12:34	TOF	35	7	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:12:49	TOF	36	9	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:13:04	TOF	35	9	0	0		35.6	200	OK	60	50
1:13:19	TOF	42	11	3	0		35.6	200	OK	60	50
1:13:34	TOF	42	11	4	0		35.6	200	OK	60	50
1:13:49	TOF	44	12	4	0		35.6	200	OK	60	50
1:14:04	TOF	43	12	4	0		35.6	200	OK	60	50
1:14:19	TOF	47	13	4	0		35.6	200	OK	60	50
1:14:34	TOF	48	14	4	0		35.6	200	OK	60	50
1:14:49	TOF	51	14	5	3	6	35.8	200	OK	60	50
1:15:04	TOF	50	16	6	4	8	35.8	200	OK	60	50
1:15:19	TOF	54	17	6	4	7	35.8	200	OK	60	50
1:15:34	TOF	54	19	6	4	7	35.8	200	OK	60	50
1:15:49	TOF	55	19	6	4	7	35.8	200	OK	60	50
1:16:04	TOF	57	20	8	4	7	35.8	200	OK	60	50
1:16:19	TOF	60	23	8	4	7	35.8	200	OK	60	50
1:16:34	TOF	60	23	9	4	7	35.8	200	OK	60	50
1:16:49	TOF	61	25	9	6	10	35.8	200	OK	60	50
1:17:04	TOF	62	25	10	6	10	35.8	200	OK	60	50
1:17:19	TOF	61	27	10	7	11	35.6	200	OK	60	50
1:17:34	TOF	63	30	12	8	13	35.6	200	OK	60	50
1:17:49	TOF	63	30	10	5	8	35.6	200	OK	60	50
1:18:04	TOF	56	27	10	7	13	35.6	200	OK	60	50
1:18:19	TOF	72	34	13	9	13	35.6	200	OK	60	50
1:18:34	TOF	69	35	14	9	13	35.6	200	OK	60	50
1:18:49	TOF	69	36	14	9	13	35.6	200	OK	60	50
1:19:04	TOF	64	32	12	8	13	35.6	200	OK	60	50
1:19:19	TOF	51	18	6	3	6	35.6	200	OK	60	50

1:19:34	TOF	41	10	3	0	35.6	200	OK	60	50
1:19:49	TOF	32	6	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:20:04	TOF	25	4	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:20:19	TOF	20	3	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:20:34	TOF	16	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:20:49	TOF	14	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:21:04	TOF	12	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:21:19	TOF	11	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:21:34	TOF	11	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:21:49	TOF	10	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:22:04	TOF	9	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:22:19	TOF	9	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:22:34	TOF	10	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:22:49	TOF	6	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:23:04	TOF	7	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:23:19	TOF	10	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:23:34	TOF	10	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:23:49	TOF	10	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:24:04	TOF	10	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:24:19	TOF	11	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:24:34	TOF	12	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:24:49	TOF	11	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:25:04	TOF	12	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:25:19	TOF	12	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:25:34	TOF	12	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:25:49	TOF	13	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:26:04	TOF	14	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:26:19	TOF	15	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:26:34	TOF	16	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:26:49	TOF	16	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:27:04	TOF	16	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:27:19	TOF	16	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:27:34	TOF	17	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:27:49	TOF	14	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:28:04	TOF	16	0	0	0	35.8	200	OK	60	50
1:28:19	TOF	18	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:28:34	TOF	21	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:28:49	TOF	23	0	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:29:04	TOF	22	3	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:29:19	TOF	24	3	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:29:34	TOF	24	4	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:29:49	TOF	26	4	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:30:04	TOF	27	4	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:30:19	TOF	30	6	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:30:34	TOF	32	6	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:30:49	TOF	32	6	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:31:04	TOF	35	6	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:31:19	TOF	36	8	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:31:34	TOF	39	8	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:31:49	TOF	39	9	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:32:04	TOF	42	10	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:32:19	TOF	42	10	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:32:34	TOF	45	11	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:32:49	TOF	42	10	3	0	35.6	200	OK	60	50
1:33:04	TOF	45	10	0	0	35.6	200	OK	60	50
1:33:19	TOF	49	13	4	0	35.6	200	OK	60	50
1:33:34	TOF	53	14	4	0	35.6	200	OK	60	50
1:33:49	TOF	52	14	4	0	35.6	200	OK	60	50
1:34:04	TOF	53	16	6	0	35.6	200	OK	60	50
1:34:19	TOF	55	16	6	4	35.6	200	OK	60	50

1:34:34	TOF	56	19	6	4	7	35.6	200	OK	60	50
1:34:49	TOF	59	20	6	4	7	35.6	200	OK	60	50
1:35:04	TOF	58	21	8	4	7	35.6	200	OK	60	50
1:35:19	TOF	60	23	8	4	7	35.6	200	OK	60	50
1:35:34	TOF	62	24	8	5	8	35.6	200	OK	60	50
1:35:49	TOF	61	27	9	6	10	35.6	200	OK	60	50
1:36:04	TOF	62	26	9	6	10	35.6	200	OK	60	50
1:36:19	TOF	64	29	11	6	9	35.6	200	OK	60	50
1:36:34	TOF	64	30	11	8	13	35.6	200	OK	60	50
1:36:49	TOF	66	31	11	8	12	35.6	200	OK	60	50
1:37:04	TOF	67	33	13	8	12	35.4	200	OK	60	50
1:37:19	TOF	69	35	13	9	13	35.4	200	OK	60	50
1:37:34	TOF	69	36	14	9	13	35.4	200	OK	60	50
1:37:49	TOF	68	36	13	8	12	35.4	200	OK	60	50
1:38:04	TOF	69	34	13	8	12	35.4	200	OK	60	50
1:38:19	TOF	74	42	18	13	18	35.4	200	OK	60	50
1:38:34	TOF	75	42	18	12	16	35.4	200	OK	60	50
1:38:49	TOF	72	40	17	10	14	35.2	200	OK	60	50
1:39:04	TOF	70	40	20	13	19	35.2	200	OK	60	50
1:39:19	TOF	78	46	22	14	18	35.2	200	OK	60	50
1:39:34	TOF	82	49	25	16	20	35.4	200	OK	60	50
1:39:49	TOF	82	49	26	17	21	35.4	200	OK	60	50
1:40:04	TOF	83	51	27	17	20	35.4	200	OK	60	50
1:40:19	TOF	85	53	28	19	22	35.4	200	OK	60	50
1:40:34	TOF	84	53	30	20	24	35.4	200	OK	60	50
1:40:49	TOF	85	54	30	22	26	35.4	200	OK	60	50
1:41:04	TOF	85	56	32	23	27	35.4	200	OK	60	50
1:41:19	TOF	87	59	34	24	28	35.4	200	OK	60	50
1:41:34	TOF	89	57	34	24	27	35.4	200	OK	60	50
1:41:49	TOF	88	59	36	26	30	35.4	200	OK	60	50
1:42:04	TOF	91	58	35	28	31	35.4	200	OK	60	50
1:42:19	TOF	95	68	47	38	40	35.4	200	OK	60	50
1:42:34	TOF	106	76	62	54	51	35.4	200	OK	60	50
1:42:49	TOF	114	86	74	67	59	35.4	200	OK	60	50
1:43:04	TOF	117	94	81	75	64	35.4	200	OK	60	50
1:43:19	TOF	119	96	89	86	72	35.4	200	OK	60	50
1:43:34	TOF	120	104	91	91	76	35.2	200	OK	60	50
1:43:49	TOF	126	109	98	96	76	35.2	200	OK	60	50
1:44:04	TOF	122	120	103	101	83	35.2	200	OK	60	50
1:44:19	TOF	132	121	110	106	80	35.2	200	OK	60	50
1:44:34	TOF	134	129	115	110	82	34.8	200	OK	60	50
1:44:49	TOF	138	129	117	112	81	34.8	200	OK	60	50
1:45:04	TOF	136	126	117	119	88	34.6	200	OK	60	50
1:45:19	TOF	135	126	121	115	85	34.6	200	OK	60	50
1:45:34	TOF	134	131	119	118	88	34.6	200	OK	60	50
1:45:49	TOF	135	128	121	119	88	34.4	200	OK	60	50
1:46:04	TOF	135	129	120	117	87	34.2	200	OK	60	50
1:46:19	TOF	137	129	119	116	85	34	200	OK	60	50
1:46:34	TOF	131	129	128	122	93	33.8	200	OK	60	50
1:46:49	TOF	130	129	125	119	92	33.8	200	OK	60	50
1:47:04	TOF	132	125	125	124	94	33.8	200	OK	60	50
1:47:19	TOF	132	127	124	119	90	33.8	200	OK	60	50
1:47:34	TOF	130	126	125	121	93	33.8	200	OK	60	50
1:47:49	TOF	129	128	119	125	97	33.8	200	OK	60	50
1:48:04	TOF	132	124	124	117	89	33.8	200	OK	60	50
1:48:19	TOF	125	126	124	118	94	33.8	200	OK	60	50
1:48:34	TOF	116	126	117	116	100	33.8	200	OK	60	50
1:48:49	TOF	118	123	119	116	98	33.8	200	OK	60	50
1:49:04	TOF	108	120	111	114	106	33.6	200	OK	60	50
1:49:19	TOF	117	119	118	114	97	33.6	200	OK	60	50

CAPÍTULO 7

DISCUSIÓN

La miastenia gravis ha tenido a través de los años diferentes enfoques con relación a que técnica anestésica, agentes de inducción, mantenimiento y que bloqueadores neuromusculares aplicar en ellos ¹⁻³.

Desde la introducción de los relajantes musculares de acción intermedia, como el vecuronio y el atracurio, la monitorización neuromuscular adquirió mayor relevancia pues las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de estas drogas les hacen poseer una duración de efectos y un índice de recuperación más corto que los utilizados anteriormente. Son aptos para su utilización en forma continua, lo que hace que el control subjetivo de estos fármacos no sea adecuado para mantener una relajación óptima durante la anestesia y su recuperación ²⁶⁻⁵¹.

La intubación de la tráquea, es un hecho importante en la conducción de la anestesia general. La mayoría de los anesthesiólogos la realizamos de manera simple y sin mayores consecuencias, al determinar el tiempo transcurrido desde la administración de los relajantes musculares y su realización; sin embargo, cuando se evalúa la monitorización de la función neuromuscular con el empleo de estos fármacos, existe objetividad a la hora de abordarla. En nuestra casuística, la intubación se realizó en condiciones excelentes en todos los grupos; pero el tiempo óptimo de intubación se vio prolongado en los pacientes que utilizamos mivacurio. Esto se debe a la potencia de este fármaco, pues se ha descrito que ésta, es inversamente proporcional al inicio de acción.

Para algunos de los relajantes musculares el tiempo de relajación de los músculos laríngeos, es mucho más rápido que el de los músculos periféricos. Algunas de estas drogas, como el vecuronio, produce relajación de los músculos laríngeos en la mitad del tiempo necesario para la relajación de otro tipo de músculos ²⁶⁻³².

El mayor porcentaje de nuestros pacientes, correspondió al sexo femenino, hecho este que concuerda con los hallazgos publicados por diferentes autores en la literatura consultada ^{1,18-25}.

La monitorización de la transmisión neuromuscular juega sin lugar a dudas, un elemento importante a tener en cuenta en la conducción perioperatoria de estos pacientes ⁵⁰⁻⁵².

Al analizar las variables de la FNM en los pacientes miasténicos, podemos observar que tanto el IBM, el TEC, el IR y el TDT se prolongaron con todos los bloqueadores neuromusculares utilizados al compararlos con los resultados obtenidos en pacientes sin este tipo de afección. No obstante, al comparar los valores del TEC y del TDT del mivacurio con los de vecuronio, atracurio y cisatracurio, fueron dos veces menores. Estas diferencias resultaron estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$) y resulta a nuestro modo de ver un hecho de extraordinaria importancia.

El bromuro de vecuronio resultó ser un fármaco que mostró una adecuada estabilidad hemodinámica; pero el TDT se duplicó cuando se utilizó en estos enfermos ^{26,39,64}. Con relación al besilato de atracurio, por tener un metabolismo particular como es la hidrólisis de Hoffmann, resultó también ser un buen bloqueador neuromuscular para los miasténicos ⁵².

Nosotros utilizamos el mivacurio a dosis de 50 µg/kg, dosis que no concuerdan con las administradas por Seigne y Scott ⁴³, Paterson, Hood, Rusell, Weston y Hirsch ⁴⁴.

Ellos utilizaron 30 µg/kg; sin embargo, los resultados al monitorizar las variables de función neuromuscular, fueron semejantes a los obtenidos en nuestro estudio.

Las dosis de mantenimiento en el grupo mivacurio fueron múltiples. Esto depende, en gran medida, que este fármaco posee una vida media muy corta. Cuando utilizamos vecuronio y atracurio, los pacientes no necesitaron dosis de mantenimiento, por lo prolongado del bloqueo. Estos resultados mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,05$).

Nosotros concordamos con los estudios de Mora ³⁹, que sostiene que en los pacientes con enfermedades de la unión mioneural, es posible utilizar diferentes técnicas anestésicas y relajantes musculares bajo control de la función neuromuscular, además de analgesia postoperatoria, siempre que se mantengan bajo vigilancia y se recomendó que estos enfermos debían permanecer en salas de cuidados intensivos para evitar las complicaciones en el período postoperatorio inmediato.

Panndit ²³, publicó la asociación de miastenia gravis a timomas en 17,2 % y Antonini, Morino y Fiorelli ⁵⁴ estudiaron la incidencia de esta enfermedad en pacientes mayores de 60 años. La relación con el sexo fue masculino/femenino es una relación 3:2, resultados inferiores a los obtenidos en nuestra muestra. En su serie, la forma ocular fue la más frecuente y 86 % de los pacientes eran seropositivos. El estudio ultrasonográfico reveló cambios tímicos en 14 % de los pacientes. Después de la timectomía 40 % de los pacientes estaban asintomáticos y 60 % mantuvieron la medicación. Estudios semejantes fueron realizados por Schon, Drayson y Thompson con resultados semejantes ⁵⁵. Algunos de estos resultados distan bastante de los nuestros.

Michalska y colaboradores ⁴⁹, describieron que a pesar de la recuperación total de los síntomas, existían defectos de la transmisión en estudios electromiográficos. De Assis y su grupo ²⁰ publicaron la remisión de 22 pacientes con miastenia ocular en 11,8 % a los 3 años, 23,1 % a los 5 y 33,3 % a los 10 años. Realizaron análisis de influencia de factores para la remisión y lo más significativo fue el breve período entre el diagnóstico y el tratamiento ($p = 0.035$). Sólo uno de los 22 (4,5%) tuvo progresión de la enfermedad. Más de 80% de nuestros pacientes han sido beneficiados con el tratamiento impuesto.

Nyka, SkokowskiJ, Banecka-Majkutewicz ⁵⁷, estudiaron desde el punto de vista clínico y electrofisiológicos los resultados de la timectomía en estos enfermos. En el estudio incluyeron 43 pacientes (14 masculinos y 29 femeninas) con un inicio de los síntomas entre los 20 y 40 años. La media del tiempo de duración de algún síntoma después de la timectomía fue de 36 meses. En todos los pacientes se aplicaron estímulos supramáximos repetitivos. En 31 pacientes los resultados clínicos de la timectomía fueron buenos con remisión o reducción de uso de drogas en el postoperatorio.

Corroboramos que la ausencia de timomas, la juventud y el corto período de diagnóstico de la enfermedad influyeron como factores favorables al pronóstico⁵⁸.

Froelich y Eagle ⁹⁶, publicaron la conducta seguida con algunos pacientes que tuvieron crisis miasténicas y que fueron ventilados mecánicamente de forma prolongada y fue necesario realizarles resecciones traqueales o proceder sobre la vía respiratoria superior. En nuestra casuística no encontramos esta alta incidencia, aunque se le extirpó un granuloma laríngeo a un paciente y se resecaron anillos traqueales a dos, sin complicaciones.

Krucylak y Naunheim ⁶², describieron que los pacientes portadores de miastenia gravis traen aparejado serios problemas a los anestesiólogos, en lo que concierne a su preparación perioperatoria. Esta preparación incluyó evaluación de la función autoinmune, respiratoria y cardiovascular, así como, de las drogas que han incorporado a su tratamiento. Requieren una apropiada monitorización, medicación preoperatoria, el uso de determinados agentes anestésicos y relajantes musculares. El alivio del dolor postoperatorio y la ventilación mecánica influyeron considerablemente en su éxito.

Como en otros artículos, Santeularia y colaboradores ⁶⁴, describieron la conducta a seguir en las parturientas en las cuales emplearon anestesia peridural continua con buenos resultados y preconizaron el uso de relajantes musculares de acción intermedia, cuando se utilice anestesia general. Refirieron que la succinilcolina está contraindicada en estos pacientes, sin explicar causa aparente de la contraindicación.

Con relación a los relajantes en general y al atracurio en particular, varios autores ^{31,36} publicaron que utilizaron 57 % de la dosis teórica administrada en pacientes sin este tipo de afección. Informaron de un paciente con antecedentes de remisión de la enfermedad (timectomizada) y administraron atracurio e isoflurane con resultados satisfactorios.

Algunos autores ^{69,70}, utilizaron propofol en infusión y alfentanil sin relajantes musculares para la conducción de una timectomía, con los que se obtuvieron buenas condiciones de intubación, mantenimiento anestésico y rápida recuperación con temprana extubación.

Nuestros pacientes timectomizados permanecieron las primeras 72 horas en las salas de cuidados intensivos. Hasta 1996, se les realizaron como media dos plasmaféresis a cada uno durante el período perioperatorio. Se han descrito buenos resultados con el uso de la plasmaféresis y la hemoabsorción durante el preoperatorio de estos enfermos los que se han tomado como elemento de gran valor⁵⁹⁻⁶¹. La preparación con este tipo de técnica para la realización de timectomías, ayudaron a la prevención de las crisis miasténica durante el postoperatorio; pero la incidencia de sepsis y los resultados obtenidos con Intacglobin[®] la han sustituido en la actualidad.

Durante muchos años, el tratamiento de elección para la miastenia gravis fue el uso de anticolinesterásicos, a pesar de los inconvenientes de su uso. Dentro de ellos, podemos citar:

- La dificultad para regular las dosis.
- Por la tolerancia y necesidad de cambios frecuentes de estos fármacos.
- Por los efectos indeseables (muscarínicos y nicotínicos).
- Por producir lesión deletérea en la placa neuromuscular con degradación de los AchR.

Hoy en día la mayoría de los autores^{19,21,23,62}, están de acuerdo en las limitaciones de su uso, aunque muchos mantienen vigente su indicación, a pesar de ceder terreno a otros tratamientos más racionales.

En un número no despreciable de pacientes, administramos inmunoglobulina hiperinmune. Esta se administró a razón de 400 mg/kg/día, por vía EV, distribuidos en tres dosis en días alternos previa a la timectomía y dos dosis de

igual forma en el postoperatorio inmediato. Con ello se utilizó la acción inmunomoduladora e inmunocompetitiva de esta droga. Howard ⁶³, Yenn y su grupo⁶⁰, así como, Frolich y cols ⁶¹, comprobaron que el uso de inmunoglobulina resultó efectiva en estos pacientes, a pesar que el mecanismo de acción es desconocido. Se ha señalado que existe una baja regulación de la producción de anticuerpos y su uso parece tener acción en el tratamiento preoperatorio ^{60,61,63}.

Por ser este un estudio aleatorizado, correspondió que al grupo al que administramos mivacurio, se asoció la mayor incidencia de pacientes tratados con inmunoglobulina. Realmente, es una interrogante si estos pacientes presentaron una marcada recuperación de la función neuromuscular por el uso de mivacurio, por la administración de la inmunoglobulina o por la asociación de ambos. Lo que si es cierto que ninguno requirió régimen de ventilación en este período, con la consiguiente disminución de habituación al ventilador y/o de la incidencia de sepsis en estos pacientes que de hecho se encuentran inmunodeprimidos.

Cuando monitorizamos la FNM con el **Relax M**, en sujetos no anestesiados, se pudo observar en las gráficas un comportamiento semejante de un sujeto a otro ⁵³. Sólo existieron diferencias en cuanto a algunos aspectos que, de cierta manera, son esperados pues las características de los sujetos son diferentes entre sí en cuanto a los niveles de sensibilidad, los tiempos de transmisión nerviosa y las características de los músculos ante diferentes estímulos⁷⁸⁻⁸⁵. Se concluyó, que se obtuvo un estimulador-monitor electrónico, que puede tener excelentes aplicaciones en el campo de la Anestesiología. Además, los resultados experimentales de la utilización de este módulo en la medición de la respuesta al

estimular el nervio mediano, fueron muy satisfactorios. Aunque estos resultados son preliminares, se estima que son una clara indicación de las posibilidades del **Relax M**, por su magnitud y su alcance perspectivo. Conjuntamente, con el uso del **RELAX M** fue necesario aplicar un software **RELAX VIEW** que permitió mostrar las respuestas individuales a cada estímulo⁸⁰⁻⁸⁵. Con el empleo de **RELAX VIEW** se facilitará el estudio e investigación de nuevos relajantes musculares, así como, la determinación de su dosificación y la posibilidad de acumular evidencia experimental.

CAPÍTULO 8

CONCLUSIONES

- Quedó demostrado que los relajantes de acción prolongada como pancuronio y pipecuronio, deben proscribirse en este tipo de pacientes.
- El vecuronio y el atracurio, son buenos fármacos a administrar si tenemos en cuenta que se comportan como relajantes de acción prolongada.
- Del uso de mivacurio se concluyó que su respuesta es similar a los que caracterizan a los relajantes de acción intermedia administrados a sujetos no miasténicos. No se presentaron efectos acumulativos al ser necesarios administrar dosis de mantenimiento en todos los pacientes. En el período postoperatorio inmediato fue evidente la recuperación satisfactoria de la fuerza muscular. Se logró una pronta y segura extubación, con lo que se acortó notablemente el período de ventilación mecánica postoperatoria.
- Al comparar el atracurio con cisatracurio en estos enfermos, observamos que este último resultó tener una eficacia clínica 1,2 veces mayor que el atracurio. A esta dosis, el cisatracurio se comportó como un relajante no despolarizante de acción prolongada.
- Al evaluar las diferentes dosis de cisatracurio, se concluyó que administrado a 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ resultó tener un tiempo de eficacia clínica y de duración total dos veces menor que con dosis de 20 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y 25 $\mu\text{g}/\text{kg}$, que han sido las recomendadas durante varias décadas.

- La monitorización de la función neuromuscular es importante para cualquier paciente quirúrgico, máxime en aquellos con afecciones de la placa mioneural, hecho este que en un futuro no lejano quedará resuelto con el uso del **Relax M** y su software de interpretación **Relax View** ambos de diseño nacional.
- Debemos agregar que el bloqueo neuromuscular y su recuperación ocurren en cada paciente individualmente, tras la administración de agentes bloqueadores competitivos. Esto depende fundamentalmente de su farmacología y no nos permiten predecir con exactitud sus efectos. Los métodos corrientes de valoración del grado de relajación y la administración de potentes relajantes musculares traen aparejados una innecesaria e inaceptable proporción de pacientes con riesgo de curarización residual, al parecer infrecuente con el uso de mivacurio, pero sobre todo cuando se monitorizó la función neuromuscular.
- Por estas razones y por que la prolongación de la ventilación mecánica causada por la extensión del bloqueo neuromuscular con la mayoría de los relajantes en pacientes miasténicos, que se encuentran inmunodeprimidos farmacológicamente, recomendamos el uso dosis adecuadas de relajantes musculares en estos enfermos, pues algunos de ellos se comportaron como bloqueadores neuromusculares de acción intermedia mientras otros los hacen semejantes a los de acción prolongada.

CAPÍTULO 9

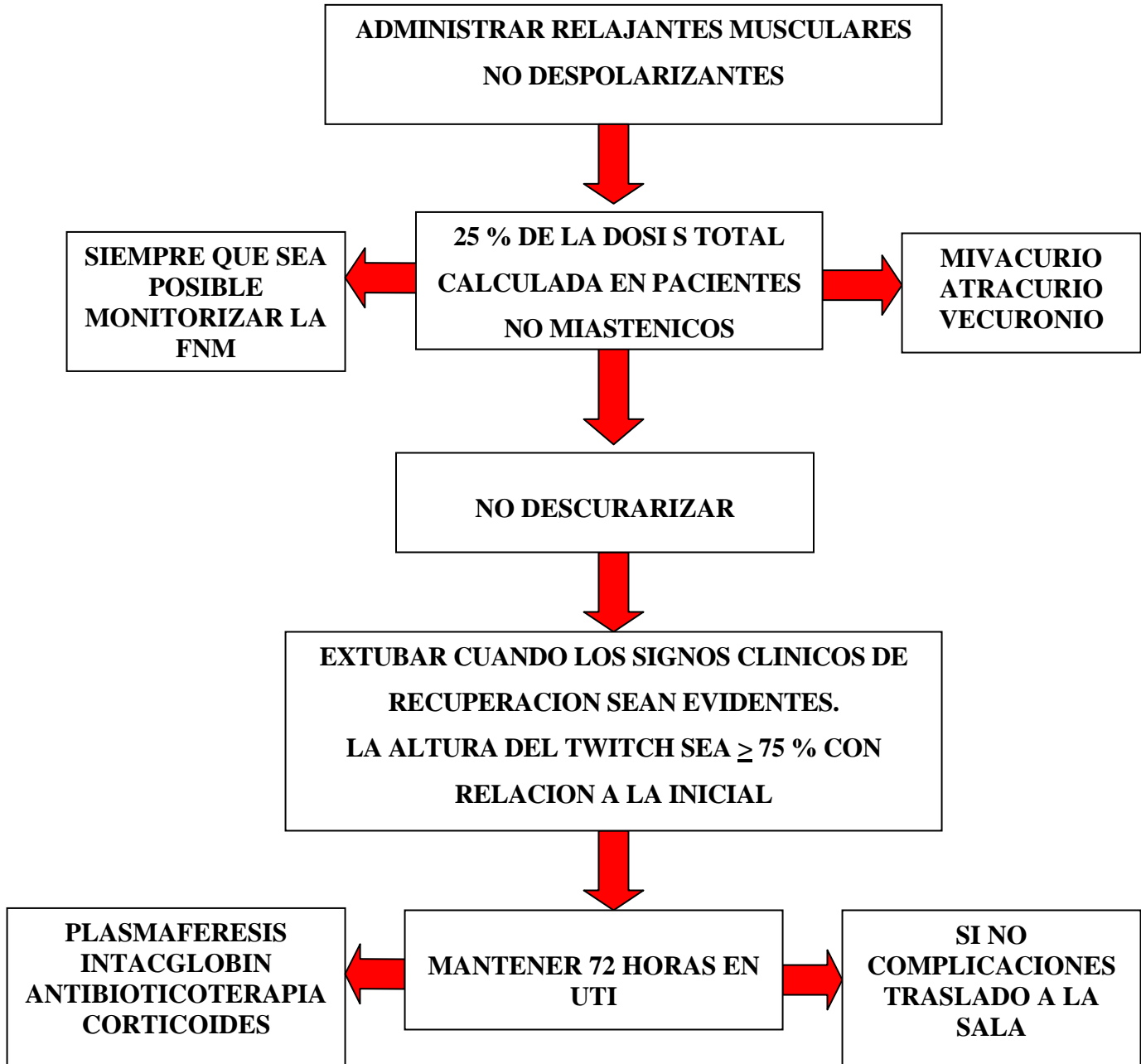
RECOMENDACIONES

Normas para el uso de relajantes musculares en los pacientes miasténicos quirúrgicos

- Interconsultar los pacientes con el grupo de expertos del Hospital para cualquier tipo de procedimiento quirúrgico de cirugía electiva o no, para prepararlos lo mejor posible a enfrentar las situaciones que le puedan traer aparejados dichos proceder.
- No medicar preoperatoriamente los pacientes de forma mediata, pues son sensibles a los sedantes y pueden producir depresión respiratoria.
- Administrar para la inducción agentes barbitúricos o no, de acción corta como el tiopental y el propofol.
- Utilizar preferiblemente opióides a halogenados.
- Monitorizar la función neuromuscular, siempre que sea posible, para saber el grado y el momento de relajación muscular que tienen nuestros pacientes.
- Utilizar relajantes musculares no despolarizantes de acción corta o intermedia. Escoger preferiblemente y en este orden mivacurio, atracurio o vecuronio. Administrar 25 % de la dosis total calculada para cualquier paciente sin esta afección.

- No extubar los pacientes hasta que no se haya recuperado 75 % o mas de la altura del twitch inicial o el cociente $T_4/T_1 \geq 70$.
- Precisar en ausencia de equipos de monitorización, que el valor de las pruebas de recuperación de fuerza muscular dados por: elevar la cabeza por más de 60 segundos, protruir la lengua, asir fuertemente la mano, buena apertura ocular espontánea o al llamado, coordinación de los movimientos de los miembros, espirometría con valores de volumen tidal ≥ 6 ml/kg y frecuencia respiratoria entre 12 y 20 resp/min, se encuentren en valores normales.
- No revertir los fármacos bloqueadores neuromusculares.

ALGORITMO DE USO DE RELAJANTES MUSCULARES EN EL MIASTÉNICO QUIRÚRGICO



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Simpson J. Myasthenia Gravis: a new hypothesis. Scot Med. J 1960; 5: 419 – 436.
2. Engel AG. Miastenia Gravis y otros trastornos de la transmisión neuromuscular. En: Harrison TR, Resnik WR, Wintrobe MM, Thorn GW, Adams RD, Beenson DB et al. Principios de Medicina Interna. 7ma. Ed. Tomo II Mexico Interamericana. 1989. 2534-2538.
3. Blalock, A. & Col. Myasthenia Gravis & Tumor of thimic region. Ann Surgical. 1939, 110: 544-561.
4. Verschuren JJ, Spaans F, Baets MH. Singlefiber in experimental autoimmune Myasthenia Gravis. Muscle nerve 1990; 6: 190-196.
5. Barchan D, Souroujon MC, Im SH, Antozzi C, Fuchs S. Antigen-specific modulation of experimental myasthenia gravis. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(14): 8086-8091.
6. Souroujon MC, Im SH, Antozzi C, Fuchs S. Antigen-specific modulation of experimental myasthenia gravis: Nasal tolerization with recombinant fragments of the human acetylcholine receptor alpha-subunit. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96(14): 8086-8091.
7. Huang DR, Zhou YH, Xia SQ, Liu L, Pirskanen R, Lefvert AK. Markers in the promoter region of interleukin-10 (IL-10) gene in myasthenia gravis: implications of diverse effects of IL-10 in the pathogenesis of the disease. J Neuroimmunol 1999; 94(1-2): 82-7.

8. Saoudi A, Bernard I, Hoedemaekers A, Cautain B, Martinez K, Druet P, De Baets M, Guery JC. Experimental autoimmune myasthenia gravis may occur in the context of a polarized Th1- or Th2-type immune response in rats. *J Immunol* 1999; 162 (12): 7189-97.
9. Price P, Witt C, Allcock R, Sayer D, Garlepp M, Kok CC, French M, Mallal S, Christiansen F. The genetic basis for the association of the 8.1 ancestral haplotype (A1, B8, DR3) with multiple immunopathological diseases. *Immunol Rev* 1999; 167: 257-74.
10. Naguib M, Flood P, McArdle J J, Brenner H R. Advances in Neurobiology of the Neuromuscular Junction. Implications for the Anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96: 23-51.
11. Wilisch A, Gutsche S, Hoffacker V, Schultz A, Tzartos S, Nix W, Schalke B, Schneider C, Muller-Hermelink HK, Marx A. Association of acetylcholine receptor alpha-subunit gene expression in mixed thymoma with myasthenia gravis. *Neurology* 1999; 52(7): 1460-6.
12. Boonyapisit K, Kaminski HJ, Ruff RL. Disorders of neuromuscular junction ion channels. *Am J Med* 1999;106(1): 97-113.
13. Tzartos SJ, Remoundos M. Detection of antibodies directed against the cytoplasmic region of the human acetylcholine receptor in sera from myasthenia gravis patients. *Clin Exp Immunol* 1999;116(1): 146-52.
14. Namba T, Nakata Y, Grob D. The role of humoral and cellular immune factors in neuromuscular block in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1976; 274: 493-515.

15. Cohen-Kaminsky S, Duquenoy JM, Berrih-Aknin S. Abnormal immunoregulation involving the IL-2/IL-2 receptor complex in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 1993 Jun 21;681:283-4
16. Martyn JA. Basic and clinical pharmacology of the acetylcholine receptor: implications for the use of neuromuscular relaxants. *Keio J Med* 1995; 44 (1): 1-8 .
17. Castleman B. The pathology of the thymus gland in Myasthenia Gravis. *Ann NY. Acad. Sci* 1996; 135: 496-505.
18. Lloréns JA, Parisi N, Ferrá A, Pardo A, Sánchez S, Hernández S. La timectomía en la miastenia gravis. *Rev Cub Cirugía* 1986; 25(5): 454.
19. Ferrá A, Lloréns JA, Ochoa MC, Guerra J. Timomas: correlación clínico-patológica y terapéutica. *Acta Méd* 1988; 2(2): 59-67.
20. De Assis JL, Zambon AA, Souza PS, Marchiori PE. Myasthenia gravis and thymoma. Evaluation of 41 patients. *Arq Neuropsiquiatr* 1999; 57:6-13.
21. Amaro A, Pérez J, Lloréns JA. Características clínicas de 217 pacientes miasténicos clasificados de acuerdo con la histología del timo. *Rev Cub Medicina* 1997; 36(3-4):167-72.
22. Nakamura H, Taniguchi Y, Suzuki Y, Tanaka Y, Ishiguro K, Fukuda M, Hara H, Mori T. Delayed remission after thymectomy for myasthenia gravis of the purely ocular type. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 112(2):371-5.
23. Pandit L, Rao SN. Thymomatous myasthenia gravis. *J Assoc Physicians India* 1997; 43: 543-5

24. Pérez J, Negrín A, Lloréns JA, Ferrá A, Pardo A, Parisi N. Tímectomía en la miastenia gravis: evolución a largo plazo y factores pronósticos. Rev Esp Neurología 2000;30(9):801.
25. Pérez J. Miastenia gravis familiar de comienzo tardío. Rev Esp Neurología 2000; 31(5):496.
26. Cordero E I, Parisi L N. Conducta anestésica en el paciente portador de Miastenia Gravis. En: Alvarez Gómez J A, González M F. Relajantes musculares en anestesia y cuidados intensivos. Cap VII. 16. ed ELA. Madrid. 1996. Pp 434 – 446.
27. Nilsson E, Merejota O A. Vecuronium dose response and maintenance requirements in patients with myasthenia gravis. Anesthesiology 1990; 73: 28-31.
28. Cordero E I, Parisi L N, Simoes L S. Uso dos relaxantes musculais nela miastenia gravis. Rev Bras Anest 1993;43: 17- 19.
29. Cordero E I. Avance en el campo de los relajantes musculares Rev Anest Mex 1997; 9: 164 –168
30. Cordero E I, Pérez M G, Abela L A. Efecto de la asociación de pipecuronio y atracurio. Presentación de un caso. Rev. Perioperatoria de México 2000: 3 (2); 16-19.
31. Cortés C. Mora A, Mateo E M, Roige J, Cabarrocas E. Miastenia gravis. Tímectomía. Relajación muscular con besilato de atracurio. Rev Esp Anestiol Reanim 1993; 37: 300-303.

32. Smith C E, Donati F, Bevan D R. Cumulative doses response curves for atracurium in patient with myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1998; 36: 402-406.
33. Cordero E I, Parisi L N. Relajantes musculares en los pacientes miasténicos. En: Alvarez Gómez JA, González M F. Bustamante B R. Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. Cap 47. 2da ed. ELA. Madrid. 2000. pp 613-619.
34. Cadweell J P, Heir J, Kilts J B, Lyman D P, Fahey M R, Miller R D. Comparison of neuromuscular block induced by mivacurium, suxamethonium and atracurium during nitrouse and fentanyl anaesthesia. *Br J Anaesth* 1998; 63: 393 - 399.
35. González –Machado J, Cordero Escobar I, Ortega JL, Gómez Cortés MD. Anestesia en miastenia gravis y enfermedades neuromusculares. En: Luis M Torres. Tratado de Anestesia y Reanimación Madrid, Ed Arán 2001. pp. 1829 - 1839.
36. Cordero E I. Conducta anestésica en los miasténicos. *Rev Elect Arg*: www.Medens.com Mayo 2001
37. Lien C, Schmith V D, Embree P B, Belmont M R, Wargin W A, Saavarese JJ. The pharmacokinetic and pharmacodynamics of stereoisomers of mivacurium. *Anesthesiology* 1994; 80: 1296 - 1302.
38. Sayson S C, Mongan PD. Onset of action of mivacurium. A comparison of neuromuscular blockade monitoring at the adductor pollicis and orbicularis oculi. *Anesthesiology* 1994; 81: 35 - 42.

39. Mora A, Cortés C, Matero E M, Pla M, Cabarrocas E. Miastenia grave. Rev Esp Anesthesiol Reanim 1990; 37 : 284 -290.
40. Cordero E I. Continuous infusions of muscle relaxants. WWW. PHARMA-TRANSFER.COM. AUGUST 28 TH, 2001.
41. Cordero E I, Palanca San Francisco JM, Granell G M. Eficacia clínica de cuatro relajantes musculares en infusión continua. Rev Mex Anest 2002; 25(1): 25-29.
42. Cordero E I. Farmacología de los relajantes musculares. En: Anestesiología Clínica. Cap. 9. Ed. Geocuba. Ciudad Habana. 2002. pp 169-172.
43. Seigne R D, Scott R P F. Mivacurium chloride and myasthenia gravis. Br J Anaesth 1994; 72: 468-469.
44. Paterson, I G, Hood, H R, Rusell S H, Wetson M D, Hirsh N P. Mivacurium in the myasthenic patient. Br J Anaesth 1994; 73: 494-498.
45. Cordero E I, Parisi L N, Benitez T S M. Miastenia y mivacurio para la timectomia transesternal. Rev Esp Anest Rean 2002; 49:360-364.
46. Naguib M, Dawlatly AA, Ashour M, Bamgboye EA: Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis. Can J Anaesth 1996; 43: 1006–13.
47. Cordero E I, Parisi L N. ¿Atracurio o cisatracurio en los miasténicos quirúrgicos. Rev Cub Anest y Rean 2003; 2: 10-16.
48. Simoes LMS, Cordero E I, Parisi L N. Estudo eletromiografico dos relaxantes musculares. Rev Bras Anest 1992; 42: 15-19.
49. Michalska T, Rowinska-Marcinska K, Ryniewicz B, Strugalska HM, Emeryk-Szajewska B. Is there true remission in myasthenia gravis? Long-term

- clinical and electrophysiological studies. *Neurol Neurochir Pol* 1998; 32(6): 1357-67.
50. Helbo-Hansen H, Bang V, Nielsen H. The accuracy of train of four monitoring at varying stimulations currents. *Anesthesiology* 1996; 72: 199.
51. Itoh H, Shibata K, Yoshida M, Yamamoto K. Neuromuscular monitoring at the orbicularis oculi may overestimate the blockade in myasthenic patients. *Anesthesiology*. 2000; 93 (5): 1194-7.
52. Mann R, Blobner M, Jelen-Esselborn S, Busley R, Werner C. Preanesthetic train-of-four fade predicts the atracurium requirement of myasthenia gravis patients. *Anesthesiology*. 2000; 93(2): 346-50.
53. Rodríguez L, Folgueras J, Díaz M, Cordero EI. Medición de la aceleración del dedo pulgar: Una aplicación médica. *Universidad, Ciencia y Tecnología, Venezuela*. Diciembre 1998, Vol. 2, No. 8, pp. 9-11.
54. Antonini G, Morino S, Gagnani F, Fiorelli M. Myasthenia gravis in the elderly: a hospital based study. *Acta Neurol Scand* 1997; 93(4):260-2.
55. Schon F, Drayson M, Thompson RA. Myasthenia gravis and elderly people. *Age Ageing* 1996; 25(1): 56-8.
56. Kiechl S, Kohlendorfer U, Willeit J, Pohl P, Vogel W. Myasthenia gravis and primary biliary cirrhosis. Common immunological features and rare coincidence. *Acta Neurol Scand* 1996 Apr;93(4):263-5.
57. Nyka W M, Skokowski J, Banecka-Majkutewicz Z. Evaluation of long term results of surgery for myasthenia gravis. *Pol Tyg Lek* 1999;50:24-8.

58. Masaoka A, Yamakawa Y, Niwa H, Fukai I, Kondo S, Kobayashi M, Fujii Y, Monden Y. Extended thymectomy for myasthenia gravis patients: a 20-year review. *Ann Thorac Surg* 1996; 62(3): 853-9.
59. Mahalati K, Dawson RB, Collins JO, Mayer RF. Predictable recovery from myasthenia gravis crisis with plasma exchange: thirty-six cases and review of current management. *J Clin Apheresis* 1999;14 (1):1-8.
60. Yeh JH, Chiu HC. Plasmapheresis in myasthenia gravis. A comparative study of daily versus alternately daily schedule. *Acta Neurol Scand* 1999; 99(3): 147-51.
61. Froelich J, Eagle CJ. Is effective plasmapheresis in myasthenic patient?. *Can J Anaesth* 1998; 43(1): 84-9.
62. Krucylak PE, Naunheim KS. Preoperative preparation and anesthetic management of patients with myasthenia gravis. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1999;11(1): 47-53.
63. Howard JF Jr. Intravenous immunoglobulin for the treatment of acquired myasthenia gravis. *Neurology* 1998; 51(6 Suppl 5):S30-6.
64. Santeularia MT, Unzueta MC, Casas JI, Vilanova F, Roldan J, Villar Landeira J. Obstetrical anesthesia in 15 women with myasthenia gravis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998; 45(2): 41-5.
65. Walz R, Lubbe N, Walz K, Mahr KH. Muscle relaxation with atracurium in myasthenia gravis. *Anesthesiol Reanim* 1996; 21(2): 43-6.
66. Mehta A, Morris S. Myasthenia gravis and sensitivity to muscle relaxants. *Anaesthesia* 1995; 50(6): 574.

67. Naguib M, Sari-Kouzel A, Ashour M, Seraj M, Messahel F. Myasthenia gravis and pipecuronium-report of two cases. *Middle East J Anesthesiol* 1992; 11(4): 381-90.
68. Fiacchino F, Scaioli V, Antozzi C, Giannini A. Upper motor neuron dysfunction reduces the EMG evidence of myasthenia gravis. *J Neurosurg Anesthesiol* 1995; 7(3): 178-82.
69. Garcia-Aguado R, Onrubia J, Llagunes J, Tommasi-Rosso M, Vivo M, Bolinches R. Anesthesia with continuous + infusion of propofol for transsternal thymectomy in myasthenic patients. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1995; 42(7): 283-5.
70. O'Flaherty D, Pennant JH, Rao K, Giesecke AH. Total intravenous anesthesia with propofol for transsternal thymectomy in myasthenia gravis. *J Clin Anesth* 1992; 4 (3): 241-4.
71. Jaretzk A. Thymectomy in Myasthenia Gravis. The more removed, the better. *Quest* 1997; 4: 19.
72. Nisevic V, Duric D. Anesthesia for thymectomy in patients with myasthenia gravis. *Med Pregl.* 2000; 53: 506-9.
73. Georgiou L, Bousoula M, Spetsaki M. Combined thoracic epidural and general anaesthesia with laryngeal mask airway for laparoscopic cholecystectomy in a patient with myasthenia gravis. *Anaesthesia* 2000; 55 (8): 821-2.

74. Hubler M, Litz RJ, Albrecht DM. Combination of balanced and regional anaesthesia for minimally invasive surgery in a patient with myasthenia gravis. *Eur J Anaesthesiol* 2000; 17 (5): 325-8.
75. Baraka AS, Taha SK, Kawkabani NI. Neuromuscular interaction of sevoflurane-cisatracurium in a myasthenic patient. *Can J Anaesth.* 2000; 47(6): 562-5.
76. Naguib M, el Dawlatly AA, Ashour M, Bamgboye EA: Multivariate determinants of the need for postoperative ventilation in myasthenia gravis. *Can J Anaesth* 1996; 43: 1006–13.
77. Cordero E. I. Uso de la máscara laríngea en los pacientes miasténicos. Carta al director. *Rev Esp Anesthesiol Rean* 2002; 1: 51.
78. Partridge GR. Principles of electronic instruments. Prentice-Hall Inc., 1998.
79. Thaler G J. Analysis and design of feedback control systems. 1997.
80. Analog Devices Inc. Single Chip Accelerometer with Signal Conditioning: ADXL05. Norwood, MA, USA, 1998.
81. International Electrotechnical Commission. IEC 601-1:1997. Medical Electrical Equipment. Part 1: Specification for General Safety Requirements.
82. International Electrotechnical Commission. IEC 601-2-10: 1998. Section 2.10, Specification for Nerve and Muscle Stimulators.
83. Pollmaecher T, Steiert H, Buzello W. A constant current peripheral nerve stimulator (NEUROSTIM T4). *Br J Anaesth* 1996; 58:1443-1446.
84. Crul J F. Neuromuscular Monitoring. Organon Teknika N V. Belgium, 1996.
85. Biometer: “TOF Guard, Intelligent Neuromuscular Transmission Monitor”, 1996.

86. Rama-Maceiras P, Bonome C, Davila M. Use of cisatracurium in a case of myasthenia gravis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1998;45(10):442-3
87. Eisenkraft JB, Book WJ, Papatestas AE. Sensitivity to vecuronium in myasthenia gravis: a dose-response study. *Can J Anaesth* 1990;37(3):301-6.
88. Palop Manjon-Cabeza E, Cervera S, Ramirez A, Almazan A. Use of rocuronium in a patient with myasthenia gravis. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1999;46(2):94-5.
89. Blobner M, Mann R. Anesthesia in patients with myasthenia gravis. *Anaesthesist* 2001 Jul;50(7):484-93.
90. Baraka A. Anesthesia and critical care of thymectomy for myasthenia gravis. *Chest Surg Clin N Am* 2001;11(2):337-6.
91. Walz R, Lubbe N, Walz K, Mahr KH. Muscle relaxation with atracurium in myasthenia gravis. *Anesthesiol Reanim* 1998;21(2):43-6.
92. Kiran U, Choudhury M, Saxena N, Kapoor P. Sevoflurane as a sole anaesthetic for thymectomy in myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(3):351-3.
93. Itoh H, Shibata K, Nitta S. Difference in sensitivity to vecuronium between patients with ocular and generalized myasthenia gravis. *Br J Anaesth* 2001;87(6):885-9.
94. Dunsire MF, Clarke SG, Stedmon JJ. Undiagnosed myasthenia gravis unmasked by neuromuscular blockade. *Br J Anaesth* 2001;86(5):727-30.

95. Blobner M, Mann R. Anesthesia in patients with myasthenia gravis. *Anaesthesist* 2001;50(7):484-93.
96. Froelich J, Eagle CJ. Anaesthetic management of patients with myasthenia gravis and tracheal stenosis. *Can J Anaesth* 1999; 44(1): 34-8..

PUBLICACIONES DE LA AUTORA

SOBRE EL TEMA

1. Estudio eletromiografico do pancuronio, vecuronio e atracurio. Rev Bras Anest 1992; 42: 15.
2. Uso dos relaxantes musculais nela Miastenia Gravis. Rev Bras Anest 1993; 43: 17.
3. Conducta Anestésica en los pacientes portadores de MG en: Alvarez Gómez, J. A. y Miranda, F.: Relajantes musculares en Anestesia y Cuidados Intensivos. 1era. edición. Ed. Libro del año. Cap 7.14. Madrid 1996. Pp 264-271.
4. Avance en el campo de los relajantes musculares Rev Anest Mex 1997; 9: 164 –168
5. Uso de relajantes musculares en el paciente crítico. Revista Medicina Perioperatoria México 1999: 2 (3); 10-14.
6. Efecto de la asociación de pipecuronio y atracurio. Presentación de un caso. Perioperatoria de México 2000: 3 (2); 16-19.
7. Relajantes musculares en los pacientes miasténicos en: Alvarez Gómez, J. A. Miranda González F. Bustamante Bozzo, R. Relajantes musculares en Anestesia y Cuidados Intensivos. 2 da. edición. Ed. ERAN. Cap 47. Madrid 2000. Pp 613-619.
8. Conducta anestésica en los miasténicos. Rev Elect Arg: www.Medens.com Mayo 2001

9. González –Machado J, Cordero Escobar I, Ortega JL, Gómez Cortés MD. Anestesia en MG y enfermedades neuromusculares. En: Luis M Torres. Tratado de Anestesia y Reanimación Madrid, Ed Arán 2001. pg: 1829 - 1839.
10. Cordero E I; Iglesias H R; Gutiérrez R AR . Ventajas del uso de dosis de cebado. Rev Arg Anesthesiol Mayo-Jun 2001 59 (3) p.153-9.
11. Continuous infusions of muscle relaxants. WWW. PHARMA-TRANSFER.COM. AUGUST 28 TH, 2001.
12. Priming principle with muscle relaxants. WWW. PHARMA-TRANSFER.COM. AUGUST 28 TH, 2001.
13. Cordero E. I. Uso de la máscara laríngea en los pacientes miasténicos. Carta al director. Rev Esp Anesthesiol Rean 2002; 1: 51.
14. Anestesiología Clínica. Colectivo de autores. Ed. Geocuba. Ciudad Habana. 2002. CAPÍTULO 9: Farmacología de los relajantes musculares pp 169-172.
15. Eficacia clínica de cuatro relajantes musculares en infusión continua. Rev Mex Anest 2002; 25(1): 25-29.
16. Cordero E. I. Uso de relajantes musculares para el abordaje de la vía respiratoria Universidad Virtual. Tema de actualización. www.infomed.sld.cu. Octubre 2002
17. Cordero E. I. Los relajantes musculares para el abordaje de la tráquea. Rev. Cub, Anest Rean 2002; 1: 2-10.
18. Miastenia y mivacurio para la timectomía transesternal. Rev Esp Anest Rean 2002; 49:360-364.

19. Cordero E. I. Atracurio o cisatracurio en los miasténicos quirúrgicos?.
Rev. Cub, Anest Rean 2003; 2: 2-10.

ANEXOS

HOSPITAL CLINICO QUIRURGICO “HERMANOS AMEIJERAS”

PROGRAMA DE ATENCION AL PACIENTE

MIASTENICO

El tratamiento de la MG autoinmune es aún motivo de discusión. En los últimos años el mejor reconocimiento de la inmunopatogénesis de la enfermedad ha esclarecido el papel de las distintas terapéuticas y ha inclinado a la mayor parte de los expertos a aceptar a la timectomía como el tratamiento de mayores posibilidades para la curación o el mejoramiento de la enfermedad.

En 1984 se inició el **PROGRAMA DE ATENCION AL PACIENTE MIASTENICO** en el Hospital «Hermanos Ameijeiras» de La Habana con la participación de un Grupo Multidisciplinario. Mediante este Programa se han tratado 338 pacientes hasta marzo del 2003, con más de 80% de los casos beneficiados con el tratamiento seguido. Nuestra estrategia terapéutica se basa en la elección de la timectomía como objetivo principal, asociado a un tratamiento inmunosupresor combinado, antes y después de la intervención quirúrgica.

PROTOCOLO DE TRABAJO

OBJETIVOS:

1. Establecer el diagnóstico de pacientes con miastenia gravis.
2. Clasificar el tipo de miastenia de acuerdo con la clasificación de Osserman y Genkins.
3. Preparar a los pacientes seleccionados para una timectomía.
4. Realizar la timectomía transesternal.
5. Aplicar medidas de cuidados postoperatorios en la UCI.
6. Realizar un seguimiento sistemático y periódico.

DIAGNOSTICO:

Estudio de la enfermedad:

1. Diagnóstico clínico. Confección de la historia clínica con énfasis en los antecedentes, síntomas y exploración de los signos característicos mediante un examen neurológico completo.
2. Pruebas diagnósticas confirmatorias:
 - Prueba del Tensilón (edrofonio), anticolinesterásico de acción rápida.
 - Electromiografía de estimulación repetitiva a bajas frecuencias.
3. Estudios radiológicos:
 - Rayos X de tórax simple (PA y lateral).
 - Tomografía axial computarizada con contraste IV.

4. Clasificación del tipo de miastenia de acuerdo con Osserman.
5. Estudio de enfermedades autoinmunes asociadas:
 - Estudio de la función tiroidea: TSH, T3 y T4.
 - Otras pruebas específicas de acuerdo con la clínica.

Otros exámenes diagnósticos:

- Estudio hematológico
- Glicemia
- Creatinina
- Pruebas funcionales hepáticas
- Eritrosedimentación
- Citoria
 - Examen parasitológico (descartar *Strongiloides stercoralis*)
 - Grupo sanguíneo y Rh

Selección de pacientes:

1. Todos los pacientes en los que se demuestre que son portadores de una miastenia gravis generalizada en edades comprendidas entre los 10 y 70 años. En las edades extremas se individualizan los pacientes para decidir la timectomía.
2. Pacientes portadores de timomas asociados a una miastenia de cualquier tipo.

Exclusión de pacientes:

- a) Pacientes con enfermedades graves asociadas que estén descompensadas
- b) donde el tratamiento quirúrgico constituya un riesgo adicional de envergadura.
- c) Pacientes miasténicos descompensados o en crisis miasténica.
- d) Pacientes con miastenia ocular que respondan al tratamiento médico.

TRATAMIENTO**Preparación preoperatoria:**

1. Supresión de los anticolinesterásicos (en los casos en se les haya administrado).
2. Prednisona 0,5 a 1 mg/kg de peso diarios de acuerdo con la intensidad de los síntomas (60 mg como dosis máxima).
3. Plasmaféresis: 2 ó 3 sesiones con recambio del volumen plasmático total en cada una (en la semana anterior a la operación).
4. Inmunoglobulina IV: 2/3 partes de la dosis total de 2 g/kg de peso (en la semana anterior a la operación).
5. Eliminar cualquier foco séptico.
6. Tratamiento antiparasitario.
7. Si se comprueba una enfermedad asociada realizar el tratamiento correspondiente.
8. Medidas preoperatorias inmediatas: sedación ligera, si fuera necesario; no enemas evacuantes
9. Realizar la operación cuando el paciente se encuentre compensado.

10. Antibioticoterapia profiláctica (Ceftriaxona 1g EV inmediatamente antes de comenzar la operación.

Técnica anestésica:

1. Medicación preanestésica inmediata: Midazolam IV
2. Inducción: barbitúrico de acción rápida
3. Uso de relajante muscular no despolarizante
4. Intubación endotraqueal
5. Monitoreo intraoperatorio

Técnica quirúrgica:

1. Posición: decúbito supino con almohadilla interescapulovertebral
2. Incisión transesternal (sin llegar al apéndice xifoides)
3. Separación mecánica de esternón
4. Exploración visual y táctil
5. Disección roma de abajo a arriba (levantando ambos lóbulos)
6. Ligadura de las venas tímicas
7. Disección de las prolongaciones superiores
8. Exéresis total de la glándula.
9. En el caso de un timoma: extirpación del tumor de la grasa peritímica y exéresis total de la glándula
10. Revisión de la hemostasia
11. Si hay apertura de la pleura mediastinal unilateral o bilateral, ampliarla en su totalidad

12. Sonda de drenaje en el lecho mediastinal, exteriorizándola por una contraabertura por la aponeurosis del recto anterior del abdomen
13. Cierre del esternón con 4 ó 5 puntos de poliéster grueso
14. Sutura continua al plano músculo aponeurótico con hilo reabsorbible
15. Sutura intradérmica para la piel con nylon
16. Completar antibioticoterapia profiláctica (Ceftriaxona 1 gm IV)

Cuidados postoperatorios inmediatos (UCI):

1. Ventilación mecánica o espontánea
2. Extubación oportuna (vigilancia respiratoria)
3. Hidrocortisona (mientras no se haga la apertura de la vía oral)
4. Prednisona
5. Retirada de la sonda mediastinal (generalmente a las 24 horas)
6. Plasmaféresis o Inmunoglobulina IV a las 24 y 48 horas de la operación

Cuidados postoperatorios mediatos (Sala):

1. Observación
2. Prednisona
3. Retirar sutura intradérmica al 7º día

Alta hospitalaria: Al 7º día de la operación (como promedio)

Anexo 2

Seguimiento

1. Consultas de seguimiento: 1 mes, 3 meses, 6 meses, 1 año, anual

2. Datos que se recogen en la consulta:

=====

Consulta N° _____

Fecha ___/___/___

Asintomático: Si _____ No _____

Síntomas: 1 _____ 2 _____ 3 _____ 4 _____ 5 _____ 6 _____ 7 _____ 8 _____ 9 _____ 10 _____

Complicaciones: Si _____ No _____

¿Cuáles?

Estado evolutivo: R _____ MS _____ MM _____ SM _____

Tratamiento:

- Prednisona _____ mg/día
- Azatioprina _____ mg/día
- Plasmaféresis _____ sesiones
- Intacglobín _____ g/kg de peso
- Ninguno

Observaciones:

=====

Leyenda:

Síntomas:

- 1) Ptosis palpebral
- 2) Diplopia
- 3) Rinolalia
- 4) Dislalia
- 5) Dificultad para masticar
- 6) Disfagia
- 7) Dificultad para mover miembros superiores
- 8) Dificultad para mover miembros inferiores
- 9) Dificultad respiratoria
- 10) Crisis miasténica

Estado evolutivo de la enfermedad:

R – Remisión MS – Mejoría significativa MM – Mejoría mínima SM – Sin mejoría

Nombre del paciente: _____
 Historia Clínica _____ Edad _____ años Sexo _____ Peso _____ kg.
 Tiempo de evolución de la Miastenia: _____ años ASA _____
 Enfermedades asociadas: _____

Inducción anestésica: Hipnótico: _____ Dosis _____
 Analgésico: _____ Dosis _____
 Relajante muscular: _____ Dosis _____ Hora _____
 Forma de Administración: Bolos _____ IC: _____

Relajante muscular. Dosis de mantenimiento:

Bolos: Dosis _____ Hora _____

Dosis en infusión: Total de mililitros (mg) s _____

Condiciones de intubación: Excelentes _____ Buenas _____
 Regulares _____ Malas _____

Tiempo óptimo de intubación: _____ seg.

Variables de función neuromuscular

Altura del twitch inicial: _____ %

Tiempo de Instauración del Bloqueo Máximo (IBM): _____.

Tiempo de Eficacia Clínica (TEC): _____.

Índice de Recuperación (IR-25-75): _____.

Tiempo de Duración Total del Bloqueo (TDT): _____.

Tiempo quirúrgico: _____

Paciente extubado: Sí _____ No _____

Efectos adversos: _____