

Influencia de un factor geográfico en la potencia del rocuronio. Comparación con otro país

Dr. David Steinberg*

RESUMEN

Existen diferencias étnicas en la sensibilidad a los relajantes musculares desde las especies animales hasta pacientes de todos los continentes. El presente trabajo estudia la potencia del rocuronio utilizando datos provenientes de la Universidad de Nijmegen, The Netherlands (Holanda) y una local perfectamente comparable.

Pacientes de un grupo local y otro de la mencionada procedencia ($n = 26$ c/u) recibieron dosis únicas de rocuronio determinándose el efecto. Utilizando sus logaritmos y probits, se obtuvo la línea de regresión, su inclinación y el cálculo de las dosis efectivas₅₀, ₉₀ y ₉₅. Se estimaron el tamaño de la muestra y la potencia de la significación estadística y predicciones sobre la data de origen.

No se observaron diferencias significativas entre las características antropométricas evaluadas, los promedios de dosis administradas y el bloqueo producido. Tampoco entre las dosis efectivas: $DE_{50} = 216 \pm 47$ [198-234] y 220 ± 73 [192-248] $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (promedio \pm una desviación estándar y límites de confianza 95 %), $DE_{90} = 356 \pm 77$ [326-386] y 320 ± 106 [279-360] y $DE_{95} = 422 \pm 92$ [387-458] y 363 ± 120 [316-409], cuyos coeficientes de variación fueron 0,218 y 0,332 respectivamente. Las predicciones fueron 78 % y 84 % de bloqueo, cuando en realidad se obtuvieron: 75,9 % y 70,6 %. Una prueba restrictiva produjo 62,66 % y 62,33 % de bloqueo respectivamente.

No se demuestran diferencias significativas en la potencia ($DE_{50, 90, 95}$) del rocuronio entre los pacientes locales y los Países Bajos, resultados que no cambian si las comparaciones tienen lugar con los valores de los propios autores. La presente investigación no revela que la potencia del rocuronio se afecte por este factor geográfico

SUMMARY

Ethnic differences in sensitivity to muscle relaxants have been described, both among animal species and patients around all continents. The present trial assesses the potency for rocuronium by using data coming from a group of patients from University of Nijmegen, The Netherlands and a strictly comparable local one.

Single dose rocuronium was administered to both groups ($n = 26$ e/a) and blockade assessed. From the regression line for their log-probit transformation, slope of the curve was obtained and effective doses₅₀, ₉₀ and ₉₅ for each subject calculated. Sample size and power for statistical significance were estimated. A restrictive test was performed and original data also predicted.

Non significant differences were noticed among the anthropometric features, mean doses and blockade achieved in both groups. Neither was for effective doses: $ED_{50} = 216 \pm 47$ [198-234] and 220 ± 73 [192-248] $\mu\text{g.kg}^{-1}$ (mean \pm standard deviation, and 95 % confidence limits), $ED_{90} = 356 \pm 77$ [326-386] and 320 ± 106 [279-360] and $ED_{95} = 422 \pm 92$ [387-458] and 363 ± 120 [316-409], with a variability coefficient of 0.218 and 0.332 respectively. Predictions for block were 78 % and 84 % in comparison to actual values of 75.9 % and 70.6 % respectively. From a restrictive assay 62.66 and 62.33 % blockade were obtained.

Non statistical differences were shown on rocuronium's potency ($DE_{50, 90, 95}$) between local patients and those from The Netherlands. Comparisons including own author's results are not different. The present trial does not support any change in rocuronium potency due to such a geographic factor.

INTRODUCCIÓN

Los estudios clínicos que se realizan sobre los agentes *bloqueadores neuromusculares* (BNM) llevan intrínseca una gran variabilidad y por el

*Doctor en Ciencias Médicas
MTSVA, MTSVC, MHSVU
Departamento de Anestesia. Hospital de Clínicas Caracas, Policlínica Méndez Gimón. Caracas, Venezuela

momento no se han establecido guías al respecto que se puedan seguir con el objeto de corregirla (1). Las causas que dan origen a ese amplio margen de variación son a la vez muy numerosas y de diversa naturaleza. Entre algunas de aquellas, hoy se conoce, como un hecho bien documentado, que existen diferencias étnicas en el metabolismo de muchas drogas (2). Esto trae como consecuencia que la localización geográfica aún no haya sido reconocida de manera adecuada como un factor de estratificación que pudiera afectar directamente la potencia de las drogas. Mientras esto tiene lugar, se han seguido otorgando licencias para la distribución mundial de productos en los cuales se incluyen la recomendación de una misma dosis para diferentes regiones del mundo (3). Es importante tomar en cuenta que tanto factores genéticos como ambientales pueden conducir a diferencias muy importantes entre las respuestas de diversos grupos étnicos (4), pero que solo recientemente se ha enfocado la atención sobre la importancia de que estos comportamientos interétnicos, lleguen a constituirse en determinantes de la variabilidad interindividual frente a una droga (5).

Las circunstancias que acabamos de describir pueden ser aún más graves si tomamos en consideración que potencialmente se hagan extensivas al numeroso grupo de interacciones medicamentosas que, por su frecuencia, recaen sobre algunos agentes farmacológicos comúnmente utilizados como coadyuvantes en los pacientes sometidos a procedimientos anestésicos. Es el caso, por ejemplo, de la magnitud que adquiere la interacción inhibitoria del omeprazol sobre el metabolismo del diazepam y que se ha demostrado ser étnicamente dependiente (6).

En igual sentido, un hecho determinante podrían llegar a ser las diferencias que existen entre diversos grupos étnicos con relación a la sensibilidad frente a un considerable número de drogas anestésicas propiamente dichas (7). Por ejemplo, se ha demostrado que la recuperación ante la anestesia con propofol y fentanyl es mucho más lenta y variable entre los africanos de Kenya o Senegal y los brasileiros que la de los caucásicos (8,9). También se ha descrito que los asiáticos son más sensibles en comparación con los europeos a dos narcóticos: meperidina y alfentanil (10,11).

Pasando a los diversos BNM, las variaciones en la sensibilidad a la succinilcolina se observa ya entre las especies animales (12-14) y lo mismo

ocurre en diversas etnias de los humanos (15-18). La farmacodinamia de la d'tubocurarina, por su parte no parece ser la misma en ambos lados del Atlántico pero, en cambio, tal diferencia no es evidente en Israel (17-20). Asimismo se describen importantes diferencias alrededor de la acción del vecuronio en tres continentes (21-24).

A través de varios estudios se han descrito marcadas diferencias entre orientales, europeos y americanos durante la acción del *rocuronio* (ROC) (3,25).

La falta de aparentes diferencias regionales en diversos estudios que determinan la potencia de otros BNM y que provienen de las más variadas partes del mundo, pudiera simplemente atribuirse al hecho de que hasta el presente no se han estructurado los correspondientes análisis específicos. Las investigaciones de esta naturaleza confrontan muchos obstáculos que deben tomarse en cuenta para su respectivo diseño y realización (3). Reproducir las condiciones y la metodología usada en cada uno de ellos es un objetivo que puede ir más allá de las posibilidades ordinarias de la inmensa mayoría de los investigadores. Ocasionalmente, sin embargo, se presentan circunstancias que pudieran mitigar en cierto grado aquellas limitaciones.

Tal oportunidad se presenta después de revisar una de las bibliografías más prolíficas sobre el tema: la potencia del ROC. Ciertamente, en lo que sin duda puede ser la primera publicación en este género y única por el contenido, sus autores ofrecen al lector una lista completa y detallada de los casos de los cuales se extrajo la data motivo del estudio original. En ella se incluyen las características pertinentes de todos y cada uno de los sujetos participantes en la investigación, en la cual se basan sus resultados (26). Por otra parte, nosotros ya hemos realizado determinaciones de esta naturaleza en el reciente pasado (27) y repetido numerosas veces para los más variados estudios, particularmente comparativos, basados en la potencia del ROC (28-32).

El objetivo del presente trabajo es comparar la potencia que demuestra tener el ROC en nuestro medio (grupo local) (grupo 1) y la derivada de la data ofrecida en la literatura mencionada, que corresponde a una experiencia realizada en la Universidad de Nijmegen, The Netherlands (Holanda) (26) (grupo de referencia) (grupo 2).

SUJETOS, MATERIALES Y MÉTODOS

Para el grupo local (grupo 1) y después de otorgar su consentimiento institucional informado, 26 pacientes adultos, de ambos géneros, propuestos para intervenciones quirúrgicas electivas recibieron aleatoriamente diferentes dosis de ROC (entre 104 y 518 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) como parte de la inducción anestésica. Los sujetos, catalogados en las clasificaciones I y II de la A.S.A, no padecían de afecciones médicas ni de otra naturaleza diferentes a la causa de su cirugía, ni se hallaban en tratamiento con fármacos capaces o sospechosos de interactuar con la droga y la metodología del estudio. En todos los casos y precedida por una sedación (midazolam $\leq 0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), la inducción se llevó a cabo con el empleo de agentes intravenosos (propofol: 1 a 2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), dosis fraccionadas de opioides y ventilados con óxido nítrico en cantidades y concentraciones suficientes para mantener un plano anestésico adecuado durante el tiempo transcurrido para realizar la investigación. Todas las dosis fueron administradas en el mismo volumen (10 mL) a través de una solución de ringer completamente abierta en 10 segundos aproximadamente. Se trató en lo posible de mantener la metodología empleada dentro de los lineamientos para una buena investigación clínica sobre farmacodinamia de los relajantes musculares (*Good clinical research practice: GCRP*) (33).

Durante la anestesia, los pacientes fueron controlados con mediciones continuas de la presión arterial no invasiva, frecuencia cardíaca (dos orígenes), electrocardiograma (tres derivaciones), oximetría y pletismografía de pulso. En gases espirados se determinaron la concentración del agente inhalatorio, anhídrido carbónico y la capnografía (equipos Merlin: HP® y RGM: Ohmeda®, EE.UU). La profundidad de la hipnosis fue determinada por el análisis biespectral del electroencefalograma frontal integrado (BIS, Aspect®, EE.UU). Junto a las cifras controles, los valores de estos parámetros fueron almacenados en memoria y durante la anestesia se emplearon procedimientos (máquinas Siemens®, Suecia y Excel Ohmeda®: EE.UU) y esfuerzos farmacológicos para mantenerlos en los rangos previos.

La función neuromuscular (N-M) fue monitoreada por electromiografía (EMG) (monitor NM221, Relaxograph, Datex®: Finlandia) y a tal efecto utilizamos una estimulación a nivel del nervio cubital en la muñeca con una ráfaga de cuatro estímulos

(tren de cuatro), recogiendo las respuestas en los músculos de la región hipotenar. Las diferentes cantidades de ROC fueron administradas después de la calibración del equipo, una vez estable la inducción. Se tomaron en cuenta para los cálculos las modificaciones porcentuales de la primera respuesta en comparación con la correspondiente de la ráfaga inicial. Se determinó de esta manera el máximo efecto de la dosis administrada, considerándose como tal la mayor depresión estable de la primera respuesta, cuando la diferencia entre dos respuestas consecutivas no tuvieran una variación mayor del 1 % entre ellas.

El valor de las dosis fue transformado en su respectivo logaritmo y el efecto en el correspondiente probit. De seguidas se obtuvo una línea de regresión (log/probit) y su fórmula utilizada para designar la inclinación de la curva (Coeficiente de Hill), calculándose la *dosis efectiva 50* (DE_{50}) a partir de la cual se calcularon las *dosis efectivas 90* (DE_{90}) y *95* (DE_{95}) para cada caso. La fórmula de la mencionada línea también se empleó para calcular la predicción del probit promedio y a su vez de este último, el efecto promedio. Se obtuvieron los siguientes valores: el promedio del peso (kg^{-1}), de la cantidad de ROC administrada y de la dosis correspondiente. Seguidamente, el promedio de los logaritmos y de los probits. Una vez calculadas las tres dosis efectivas (promedio \pm una desviación estándar) se determinaron los límites de confianza 95 % para cada una. También se calcularon los correspondientes coeficientes de variación de cada DE y la relación de las mismas en los dos grupos.

Para las comparaciones se utilizaron las pruebas de Student, la t pareada, el análisis de varianza, la comparación entre proporciones (prueba Z), según fuera lo apropiado, con un límite para la significación estadística de $P < 0,05$. Para estimar la muestra se tomó en consideración un 20 % de diferencia entre los promedios, una desviación estándar de 0,2, un valor de $a = 0,05$ y una potencia deseada de 0,8, para todo lo cual el tamaño mínimo de la muestra debía ser $n = 17$. *Post-hoc*, se realizaron las siguientes comprobaciones: para una diferencia entre los promedios como la observada, de 0,01911 y $a = 0,807$, con una desviación estándar de 0,2 y un tamaño de la muestra igual a 26, el poder de la significancia resultó ser de 0,815. Para resolver las operaciones correspondientes al análisis estadístico se utilizaron el programa Excel de Microsoft® y *Primer for Statistics*, Glanz, McGraw Hill®.

DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS DEL ROCURONIO

El grupo de referencia (grupo 2) está conformado por sujetos entre 21 y 50 años, todos hombres, que recibieron una premedicación a base diazepam (0,1 mg.kg⁻¹). Fueron inducidos con tiopental: 4 mg.kg⁻¹ y fentanyl (0,003 - 5 mg.kg⁻¹) y ventilados con una mezcla de oxígeno y óxido nitroso (67 %). Durante el período de investigación se administraron dosis fraccionadas del narcótico. El control de los pacientes fue esencialmente similar al del grupo local. Sin embargo, el efecto del relajante administrado fue monitoreado con el desplazamiento de un transductor de fuerza y la respuesta recogida en un polígrafo (mecanomiografía: MMG). Las características de esta población, sus respectivos tratamientos (cantidad de ROC administrada) y el efecto producido, son mostrados originalmente por los autores en una tabla especial *ad-hoc* (26). La data ofrecida fue tratada por nosotros de una manera exactamente igual al grupo local, recién descrita.

RESULTADOS

El grupo de la data que se halla contenida en la referencia (grupo 2) (26) incluye dos pacientes a quienes se les administraron cantidades desusuales de ROC, que naturalmente produjeron un bloqueo completo. Una circunstancia parecida constituye una trasgresión a las normativas para una buena investigación como la propuesta (33) y en consecuencia, estos dos casos fueron excluidos del estudio. En vista de que no existen probits para cero (0) ni cien (100), en aquellos casos de la misma data (26) y en los cuales el efecto fue 100 %, este fue transformado en 99,6 % (3). Nada parecido ocurrió en el grupo local (grupo 1). La edad promedio de los pacientes locales fue de 45 ± 17 años y compuesto por 10 del género masculino y 16 del femenino. Con un peso de 75 ± 17 kg. En el cuadro que se muestra en la referencia correspondiente al grupo 2, no se ha incluido el peso, por tanto a todos estos sujetos se

les asignó un peso de 76 kg. (entero más próximo al peso original en el grupo 1: 75,92 kg), paso indispensable para calcular las dosis. Después de esta última modificación se realizaron las operaciones pertinentes, las cuales no revelan diferencias estadísticamente significativas entre las dosis, el efecto, los logaritmos y probits de ambos grupos y se muestran en el Cuadro 1.

Los autores de la referencia no precisan el método empleado para calcular la potencia del BNM, pero independientemente de eso ofrecen los valores de sus respectivas DE₅₀ y ₉₀ (valor). Nuestras evaluaciones de ambas datas, realizadas con la misma rigurosidad metodológica, demuestran que no hay diferencias significativas entre las DE_{50, 90} y ₉₅ de ambos grupos. Los coeficientes de variación de las potencias que se obtuvieron, no difieren estadísticamente. Si se incluyen los valores de las DE₅₀ y ₉₅ que se reportan en la referencia, tampoco se obtienen diferencias significativas entre las tres cifras (♣) (Cuadro 2 y Figura 1).

Utilizando la fórmula de la línea de regresión para ambas datas, con la finalidad de hacer una predicción, obtuvimos como probits: 5,768 y 5,965 para los grupos 1 y 2 respectivamente. Cuando se les compara con los promedios calculados: 5,697 y 5,965, la diferencia no es significativa (P=0,880 y 0,414 respectivamente). Los valores más cercanos de una tabla de probits son: 5,772 y 5,954, que corresponden a un efecto del: 78 % y 84 % de bloqueo para ambos grupos, cuando en realidad se obtuvieron: 75,9 % y 70,6 % respectivamente (Figura 1). Se realizó un ejercicio restrictivo incluyendo tres pacientes de cada grupo a quienes se les administraron dosis comprendidas entre 290 y 308 µg.kg⁻¹. Las dosis reales fueron 296±5 y 306±4 µg.kg⁻¹, las cuales a su vez produjeron 62,66 y 62,33 % de bloqueo respectivamente, no siendo significativas las diferencias en ambos casos (P= 0,084 y 0,969, respectivamente).

Cuadro 1

Resultados

Grupo	Bloqueo (%)	Dosis (µg.kg ⁻¹)	Log dosis	Probit bloqueo
1) local	70±28	301±119	-0,554±0,189	5,697±0,98
2) referencia	70±34	314±121	-0,538±0,184	5,965±1,49
P	0,943	0,680	0,757	0,448

Algunos resultados que caracterizan a los dos grupos: valores de P. Promedios ± una desviación estándar.

Cuadro 2
Resultados

Grupo	DE ₅₀ (µg.kg ⁻¹)	DE ₉₀	DE ₉₅	Cf Var
1) local	216±47 [198-234] *	356±77 [326-386] *	422±92 [387-458]	21,8 %
2) refer	220±73 [192-248] *	320±106 [279-360] *	363±120 [316-409]	33,2 %
valor	220±16*	360±31		
P	0,807	0,051	0,163	N.S.
P*	0,944*	0,112*		
1 / 2	0,98	1,16	1,11	

Cuadro 2. Resultados: DE_{50, 90, 95}: dosis efectivas 50, 90 y 95 en µg.kg⁻¹.- Valor: DE₅₀, y ₉₀ reportada en la referencia 26.- (P):significación estadística entre los grupos 1 y 2.- (P*): significación estadística al comparar las tres cifras.- (N.S.): no significativo desde el punto de vista estadístico.- Proporción grupo 1/ grupo 2 (1/2).- (Cf Var): coeficiente de variación.- Promedios ± una desviación estándar.- [intervalos de confianza 95 %].

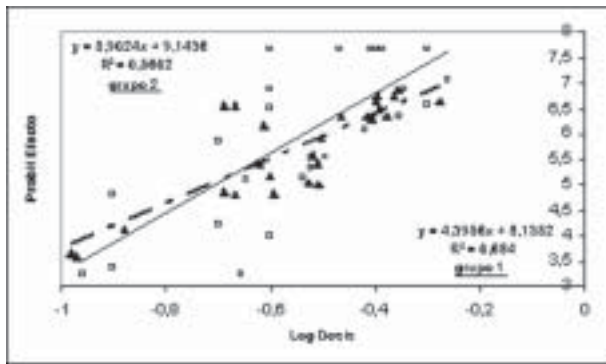


Figura 1. Curvas de dosis respuesta para los grupos 1 (línea fragmentada) y 2 (línea continua). Los símbolos representan cada caso: los triángulos llenos del grupo 1 y los cuadrados vacíos del grupo. 2. Se muestran las fórmulas de las respectivas líneas de regresión, así como también el coeficiente de determinación: R².

DISCUSIÓN

El presente análisis demuestra que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las potencias (DE_{50, 90, 95}) del ROC calculadas por nosotros con una metodología similar, entre los pacientes locales y de los Países Bajos. Si en las comparaciones se llegaran incluir los valores que los propios autores ofrecen para el grupo 2, los nuevos cálculos tampoco revelan ser estadísticamente diferentes (Cuadro 2). Por tanto, los resultados recogidos de la manera expuesta no ponen

en evidencia que la potencia del ROC se vea afectada por un factor geográfico como el presente.

En este trabajo se agotaron las pruebas estadísticas que condujeron a la homogenización de la muestra y excluir de ella a la mayoría de los factores que pudieran interferir con una comparación adecuada. La casuística original del grupo 2 incluía dos casos a los cuales se les administró 114 y 250 mg de ROC, una cantidad elevada y muy poco utilizada en clínica, particularmente la última, por tanto no fueron incluidos en nuestras estimaciones.

En una prueba “piloto” previa (no descrita en el material y método) practicada con los 28 casos que componen la data original del grupo 2 y en la cual, con motivo de esas dosis tan altas, se estimó un peso de 100 kg, los resultados demostraron ser estadísticamente iguales a los proporcionados por sus autores Booiy y Knape (26) (DE₅₀: 220±160 vs 220±90, P= 1 y DE₉₀: 360±31 vs 350±140 µg.kg⁻¹, P= 0,714). Este paso intencional y preliminar puede interpretarse como la validación de nuestros cálculos y métodos para la construcción de la curva dosis-respuesta y el paquete de pruebas que utilizamos posteriormente para corroborar la hipótesis.

Una serie adicional de comparaciones estadísticas demuestran la adecuada equivalencia en las características de ambos grupos: dosis administradas, bloqueo provocado así como sus reiteradas y respectivas transformaciones, la predicción de los logaritmos, probits y sus correspondientes efectos, entre otras. También deben ser incluidas: la adecuación del tamaño de la muestra, que con mucho fue mayor que la necesaria (26 vs 17) para obtener

una potencia mínima de 0,8, así como también la correspondiente a la significación estadística que sobrepasó este límite (0,85). De igual modo: la similitud y carencia de significación en las diferencias observadas durante la prueba restrictiva. Hablan todas de la medida en la cual eran comparables y suficientes las dos series estudiadas.

Se ha reconocido que en cualquier muestra de población normal existe una amplia variabilidad en las respuestas a una determinada dosis de un BNM. Para la mayoría de estos agentes la desviación estándar de una DE_{50} pudiera llegar hasta el 25 % (coeficiente de variación) (34). En nuestro caso, el 21 % de variabilidad para los tres niveles de potencia que se observan en el grupo 1, habla de la consistencia en esta muestra, mientras que el 33 % reproduce la del grupo comparativo.

Factores particulares como los que venimos estudiando afectan a otros agentes farmacológicos de esta misma familia. Las variaciones en la sensibilidad a la succinilcolina puede observarse entre diferentes especies animales. Así tenemos que la absorción de dicha droga es mayor en el impala comparado con el elefante (12) y en los últimos su hidrólisis es más rápida (13). Este tipo de variación puede ir aún más allá, ya que es posible ponerla de manifiesto entre razas de una misma especie, como ocurre entre diversos tipos de perros (14). Ahora bien, trasladándonos al humano, existe una reducción significativa en el período de recuperación de la succinilcolina y del procedimiento anestésico en general, cuando los europeos se comparan a los chinos y nepaleses (15). También han sido reportados cambios significativos en las respuestas a la misma droga, cuando se comparan los pacientes de Nueva York con Los Angeles (16), los de Londres y Nueva York (17-19) y en general entre europeos y asiáticos (18).

De acuerdo con ciertos investigadores, la magnitud y la duración del efecto de la tubocurarina es menor en Londres comparados con los pacientes de Nueva York, pero en cambio los norteamericanos que viven en Londres tienen un comportamiento similar a sus compatriotas en Estados Unidos, como si el factor ambiental aislado no fuera suficientemente decisivo (17-19). Sin embargo, no se presentan hallazgos unánimes y estas mismas diferencias sobre el curare no se han podido poner de manifiesto entre sujetos con los más variados orígenes étnicos que viven en Israel (20).

Más recientemente se han descrito diferencias

entre la potencia del vecuronio determinada al mismo tiempo en París y Montreal (21) o en Brisbane (Australia) y Cardiff (Gran Bretaña) (22) pero, de nuevo, no entre sujetos residentes en Viena o Los Angeles (23). Abundando sobre este BNM, algunos estudios demuestran que la duración clínica de su acción es más prolongada en Europa cuando se compara con la determinada en Estados Unidos (23,24).

Incluidas algunas limitaciones estadísticas se ha determinado que el ROC es más potente entre los chinos en comparación con los caucásicos (25), sin embargo, este hallazgo resulta confirmado en otra investigación, más amplia y elaborada, fuera de toda duda la cual pone en evidencia significativas diferencias en la potencia del ROC entre sujetos de Graz (Austria), Englewood (NJ, EE.UU) y Dalian (China) (3).

Una gama adicional de variaciones en su potencia puede recaer sobre el ROC (posiblemente extensiva a otros BNM). Este nuevo tipo de variabilidad no está relacionado con factores geográficos, todo lo contrario. Nos referimos a que los mismos investigadores, trabajando en la misma institución, posiblemente con la misma variabilidad en la muestra de pacientes, pero con idéntica metodología, no reproducen sus propios valores, siendo que el único factor que cambia es la cronología de las investigaciones. Sin abundar, los siguientes son sólo algunos ejemplos. Wierda y col. (35,36): $DE_{90} = 250$ y $328 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (1990, 1991). Mirakhur: $DE_{50} = 183$ y $147 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (1998 y 1992) (37,38). Kopman y col. (39-41): $DE_{50} = 170, 159$ y $209 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (2000 y 2005).

Existe una larga lista de condiciones que puede alterar la potencia de un BNM, todas naturales, entre las cuales y sin menoscabo de otras, mencionaremos: edad, género, peso, temperatura, estado de nutrición, modo de administración del agente, su preparación y conservación, método de estimulación durante el monitoreo, músculo que se monitoriza, agentes anestésicos utilizados durante la experiencia, sus dosis y/o concentraciones. Por tanto resulta como un hecho francamente excepcional que resultados, como los presentes, que provienen de orígenes tan distantes, y al mismo tiempo diferentes, coincidan estadísticamente.

Un obstáculo insalvable para la presente investigación ha sido la diferencia en los métodos empleados para el monitoreo de la función N-M, siendo que en el grupo 2 se utilizó la MMG (26) y

nosotros hemos empleado la EMG. Pero cierto es también que la importancia relativa de tal disparidad sólo la adquiere de un modo relevante cuando los resultados y/o conclusiones se oponen entre sí, no siendo este tal caso.

En relación con dicho aspecto de la cuestión podemos comentar que el estudio de la transmisión N-M en el humano *in vivo* presenta muchas dificultades, entre otras razones porque los sofisticados equipos de electrofisiología que emplean electrodos intracelulares no pueden utilizarse. Por otra parte, los transductores que forman parte del monitor MMG son muy sensibles a la dirección en la cual se aplica la fuerza de contracción que monitorizan, hecho que entorpece su correcta y permanente posición. Adicionalmente las respuestas mecánicas pero no las eléctricas pueden verse afectadas por los cambios que acontecen en la contractilidad muscular.

A pesar de todo, existe una "gruesa" relación lineal entre las depresiones de la fuerza contráctil puestas de manifiesto por ambos métodos, pero su equivalencia y grado de identidad no pueden confirmarse (42). En este sentido, resulta interesante tomar en cuenta la siguiente consideración tanto para la primera respuesta como para el tren de cuatro, que si bien una diferencia en el error estándar entre ambos métodos pueda llegar a $\pm 0,09$ y el desplazamiento absoluto entre ellos sea del 15 %, al plantearse las líneas de regresión entre MMG/EMG, el coeficiente de correlación r es de 0,944 y 0,932 respectivamente (43), muy aceptable desde el punto de vista matemático aunque de cierto cuidado para la interpretación clínica.

Algunos observadores opinan que las diferencias entre ambos sistemas deben ser adscritas a la variedad entre las drogas utilizadas, de manera que, según algunos, aquel índice sería de 0,830 para el atracurio y sólo de 0,770 en el caso del alcuronio (44). Este hallazgo pudiera ser inconsistente, desde el mismo momento en el cual otros han demostrado que, tanto la inclinación de las curvas como las intersecciones de las líneas de regresión MMG/EMG para el vecuronio y atracurio no pueden ser distinguidas estadísticamente (45). Adicionalmente para otros autores, el valor de r para las líneas de regresión correspondientes al atracurio y metocurine son sensiblemente iguales: 0,944 y 0,966 respectivamente (43,46).

A todo evento las evaluaciones comparativas hechas a los equipos y modelo utilizados en nuestra

metodología, demuestran que el Relaxograph de Datex[®] empleado por nosotros, es útil, práctico y proporciona resultados consistentes con un elevado coeficiente de determinación R^2 : 87 % para el monitoreo de la primera respuesta y 93,7 % tratándose del tren de cuatro (47). Cuando este equipo ha sido utilizado con propósitos similares a los de la presente investigación, es decir, la determinación de la potencia del metocurine, vecuronio y del mismo ROC, los valores de la DE_{50} , el punto más estable de la curva de dosis-respuesta no difieren significativamente de aquellos que se obtienen por MMG (46,48).

En *conclusión*: en las condiciones como fue realizado el presente estudio, los resultados demuestran que no existen diferencias estadísticamente significativas en la potencia ($DE_{50, 90, 95}$) del ROC entre los pacientes locales y de los Países Bajos. Este hecho no cambia si las comparaciones tienen lugar con los valores que obtienen los propios autores. La presente investigación no pone en evidencia que la potencia del ROC se vea afectada por este factor geográfico. Una prueba piloto previa, así como amplias y variadas operaciones estadísticas homogenizan las muestras a comparar y reducen los factores de dispersión. Con los valores calculados también es posible hacer predicciones sobre las datas originales.

REFERENCIAS

1. Nava-O AA, Velázquez-A Y, Moyao-G D, Antonio-O A, Salmeron J. Variable designs of clinical trials of neuromuscular blocking agents: An example of studies comparing rocuronium and vecuronium. *Med Sci Monit.* 2005;11:PI22-30.
2. Zhou HH, Liu ZQ. Ethnic differences in drug metabolism. *Clin Chem Lab Med.* 2000;38:899-903.
3. Dahaba AA, Perelman SI, Moskowitz DM, Bennett HL, Shander A, Xiao Z, et al. Geographic regional differences in rocuronium bromide dose-response relation and time course of action: An overlooked factor in determining recommended dosage. *Anesthesiology.* 2006;104:950-953.
4. Kim K, Johnson JA, Derendorf H. Differences in drug pharmacokinetics between East Asians and Caucasians and the role of genetic polymorphisms. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:1083-1105.
5. Zhou HH, Sheller JR, Nu H, Wood M, Wood AJ. Ethnic differences in response to morphine. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:507-513.

DIFERENCIAS GEOGRÁFICAS DEL ROCURONIO

6. Caraco Y, Tateishi T, Wood AJ. Interethnic difference in omeprazol's inhibition of diazepam metabolism. *Clin Pharmacol Ther.* 1995;58:62-72.
7. Ortolani O, Conti A, Chan YK, Sie MY, Ong GS. Comparison of propofol consumption and recovery time in Caucasians from Italy, with Chinese, Malays and Indians from Malaysia. *Anaesth Intensive Care.* 2004;32:250-255.
8. Ortolani O, Conti A, Sall-Ka B, Salleras JP, Diouf E, Kane O, et al. The recovery of senegalese african blacks from intravenous anesthesia with propofol and remifentanyl is slower than that of caucasians. *Anesth Analg.* 2001;93:1222-1226.
9. Ortolani O, Conti A, Ngumi ZW, Texeira L, Olang P, Amani I, et al. Ethnic differences in propofol and fentanyl response: A comparison among Caucasians, Kenyan Africans and Brazilians. *Eur J Anaesthesiol.* 2004;21:314-319.
10. Aun C, Houghton IT, Chan K, Carley RH, Salmon NP, Lams YM, et al. A comparison of alfentanil requirements in europeans and asian patients during general anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 1988;16:396-404.
11. Houghton IT, Aun CST, Gin T, Lau JTF. Inter-ethnic differences in postoperative pethidine requirements. *Anaesth Intensive Care.* 1992;20:52-55.
12. Pitts NI, Mitchell G. Pharmacokinetics and effects of succinylcholine in africa elephant and impala. *Eur J Pharm Sci.* 2002;15:251-260.
13. Pitts NI, Mitchell G. In vitro succinylcholine hydrolysis in plasma of the african elephant and impala. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2003;134:123-129.
14. Curtis MB, Eicker SE. Pharmacodynamic properties of succinylcholine in greyhounds. *Am J Vet Res.* 1991;52:898-902.
15. Houghton IT, Aun CST, Gin T, Lau JTF, Oh TE. Suxamethonium myalgia: An ethnic comparison with and without pancuronium pretreatment. *Anaesthesia.* 1993;48:377-381.
16. Levy G. Differences in effect of suxamethonium in London, Los Angeles and New York. *Br J Anaesth.* 1976;42:979-980.
17. Katz RL, Norman J, Seed RF, Conrad L. A comparison of the effects of suxamethonium and tubocurarine in patients in London and New York. *Br J Anaesth.* 1969;41:1041-1047.
18. Norman JA. A trans-atlantic comparison of the pharmacokinetics of suxamethonium. *Br J Anaesth.* 1976;48:814.
19. Norman J, Morgan M. The effect of tacrine on the neuromuscular block produced by suxamethonium in man. *Br J Anaesth.* 1975;47:1027.
20. Walts LF, Drexler H. Response to curare: A study of national groups. *Anesth Analg.* 1973;52:753-756.
21. Fiset P, Balendran P, Meistelman C, Lira E, Bevan DR. Vecuronium is more potent in Montreal than in Paris. *Can J Anaesth.* 1991;38:717-721.
22. Semple P, Hope DA, Clyburn P, Rodbert A. Relative potency of vecuronium in male and female patients in Britain and Australia. *Br J Anaesth.* 1994;72:190-194.
23. Patel RV, Katz RL, Schwarz S, Calmes SH. Comparison of neuromuscular effects of vecuronium in patients in Austria and the USA. *Anesth Analg.* 1994;78(Suppl):336.
24. Salib Y, Frossard J, Plaud B, Debaene B, Meistelman C, Donati F. Neuromuscular effects of vecuronium and neostigmine in Montreal and Paris. *Can J Anaesth.* 1994;41:908-912.
25. Collins LM, Bevan JC, Bevan DR, Villar GCP, Kahwaji R, Smith MF, et al. The prolonged duration of rocuronium in chinese patients. *Anesth Analg.* 2000;91:1526-1530.
26. Booi LHDJ, Knape HTA. The neuromuscular blocking effect of Org 9426 (a new intermediately-acting steroidal non-depolarising relaxant in man). *Anaesthesia.* 1991;46:341-343.
27. Steinberg D, Andrade P. Adaptación de un nuevo método para calcular la relación dosis-efecto del rocuronio. *Rev Col Anest.* 2004;32:117-125.
28. Steinberg D. Rocuronio: relación dosis-respuesta: dosis única o dosis acumulativa. *Rev Venez Anest.* 2004;9(Supl 1):282-283.
29. Steinberg D. Rocuronium-vecuronium interaction revisited by an alternate method. *Can J Anaesth.* 2003;50:A61.
30. Steinberg D. Rocuronium and atracurium: Are they equipotential? *Anesth Analg.* 2004;98(Suppl):255.
31. Steinberg D. Rocuronium-mivacurium interaction compared to that of atracurium-mivacurium. *Anesth Analg.* 2004;98(Suppl):253.
32. Steinberg D. Interacción entre rocuronio y atracurio revisada por la modificación de un método alternativo. *Rev Arg Anest.* 2004;62:3-8.
33. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996;40:59-74.

34. Kopman AF, Khan NA, Neuman. Precurarization and priming: A theoretical analysis of safety and timing. *Anesth Analg*. 2001;93:1253-1256.
35. Wierda JM, deWit AP, Kuizenga K, Agoston S. Clinical observations on the neuromuscular blocking action of Org9426, a new steroidal non-depolarizing agent. *Br J Anaesth*. 1990;64:521-523.
36. Lambalk LM, DeWit AP, Wierda JM, Hennis PJ, Agoston S. Dose-response relationship and time course of action of Org9426. A new muscle relaxant of intermediate duration evaluated under various anaesthetic agents. *Anaesthesia*. 1991;46:907-911.
37. Cooper RA, Mirakhur RK, Elliot P, McCarthy GJ. Estimation of Org9426 using two different modes of nerve stimulation. *Can J Anaesth*. 1992;39:139-142.
38. Lowry DW, Mirakhur RK, McCarthy GJ, Carroll MT, McCourt KC. Neuromuscular effects of rocuronium during sevoflurane, isoflurane, and intravenous anesthesia. *Anesth Analg*. 1998;87:936-940.
39. Kopman AF, Klewicka MM, Neuman GG. An alternate method for estimating the dose-response relationships of neuromuscular blocking drugs. *Anesth Analg*. 2000;90:1191-1197.
40. Kopman AF, Chin WA, Moe J. Dose-response relationship: A comparison of electromyographic vs acceleromyographic-derived values. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49:323-327.
41. Kopman AF, Chin WA, Moe J, Malik R. The effect of nitrous oxide on the dose-response relationship of rocuronium. *Anesth Analg*. 2005;100:1343-1347.
42. Epstein RA, Epstein RM. The electromyogram and the mechanical response of indirectly stimulated muscle in anesthetized man following curarization. *Anesthesiology*. 1973;38:212-223.
43. Kopman AF. The relationship of evoked electromyographic and mechanical responses following atracurium in humans. *Anesthesiology*. 1985;63:208-211.
44. Harper NJN, Bradshaw EG, Healy TEJ. Evoked electromyographic and mechanical responses of the adductor pollicis compared during the onset of neuromuscular blockade by atracurium or alcuronium, and during antagonism by neostigmine. *Br J Anaesth*. 1986;58:1278-1284.
45. Weber S, Muravchick S. Electrical and mechanical train-of-four responses during depolarizing and no depolarizing neuromuscular blockade. *Anesth Analg*. 1986;65:771-776.
46. Kopman AF. The dose-effect relationship of metocurine: The integrated electromyogram of the first dorsal interosseous muscle and mechanomyogram of the adductor pollicis compared. *Anesthesiology*. 1988;68:604-607.
47. Carter JA, Arnold R, Yate PM, Flynn PJ. Assessment of the Datex Relaxograph during anaesthesia and atracurium-induced neuromuscular blockade. *Br J Anaesth*. 1986;58:1447-1452.
48. Engbaek J, Roed J, Hangaard N, Viby-Mogensen J. The agreement between adductor pollicis mechanomyogram and first dorsal interosseous electromyogram. A pharmacodynamic study of rocuronium and vecuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1994;38:869-878.

Dirección postal:

Dr. David Steinberg

Av. Pppl. Los Naranjos. Maliayo: 10-C

Los Naranjos – El Hatillo. Caracas, Venezuela

Tlf: (58) (212) 9856949

Fax: (58) (212) 5743376

E-mail: dsteinberg@cantv.net