

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR CON BESILATO DE ATRACURIO (GENÉRICO) Y LA MOLÉCULA ORIGINAL (TRACRIUM)

* Gastón Osorio Oporto
** Lizeth Vargas Soto

RESUMEN

El presente trabajo de investigación tiene el objetivo de comparar la farmacodinamia tanto del Besilato de Atracurio Tracrium® (molécula original), con la del Besilato de Atracurio (Genérico), a través del monitoreo de la función neuromuscular con un estimulador neuromuscular periférico y de esta forma recoger la información necesaria para facilitar la toma de decisión en la elección del producto farmacéutico que reúna las mejores condiciones tanto de eficacia farmacológica como económica.

Se realizó un estudio prospectivo en 35 pacientes ASA I, distribuidos aleatoriamente en dos grupos Grupo A (n=18) en los que se administró la droga genérica y el grupo B (n=17) en los que se administró la molécula original, con posterior monitoreo de la función neuromuscular con un neuroestimulador periférico.

Concluyéndose que tanto el Besilato de Atracurio genérico como la molécula original Tracrium® tienen características farmacodinámicas muy similares y ambas son eficaces para producir un bloqueo neuromuscular adecuado, dándonos la posibilidad de poder decidir la mejor oferta económica sin el temor de adquirir una droga que no sea eficaz.

Palabras Clave: *Besilato de Atracurio, genérico, molécula original Tracrium®, eficacia, costo.*

ABSTRACT

The present investigation have the objective to compare the pharmacodynamics characteristic of Besilatio of Atracurium (original molecule) and the Besilatio of Atracurium (Generic), trough the monitoring of the neuromuscular fuction with a neuromuscular peripheal stimulative; this will provide the enough information to make the rigth decision in the election of the framaceutical product that gathers the best conditions among the pharmaceuticla efectiveness and the economic part. We made a prospective study with 35 patients ASA I, distributed in two groups: Group A (n=18), those to whom it was administrated the Generic drug, and Group B (n=17), those whom it was administrated the Original Molecule, with a later check through neuromuscular peripheal stimulous.

We concluyed than the Besilatio of Atracurium like the original molecule have the same pharmacodynamics characteristic to produce an appropriate neuromuscular blockade, giving us the choice to choose the best economic ofert, without the fear of acquiring a drug that is not efective.

Key Words: *Besilatio of Atracurium ,original molecule, Generic, efectiveness, cost.*

* Coordinador del Servicio de Anestesiología H.C.V.
Docente de Anestesiología Fac. Medicina UMSS
** Residente II de Anestesiología H.C.V.

INTRODUCCION

El Hospital Clínico Viedma es una institución pública de tercer nivel de atención y de referencia departamental. En el se realizan diariamente procedimientos quirúrgicos tanto con anestesia regional como bajo anestesia general que requieren la administración de drogas que produzcan una relajación muscular adecuada.

La aparición de los bloqueadores neuromusculares de duración intermedia, como el Besilato de Atracurio, constituyó un gran avance en el campo de la anestesiología como de la Terapia Intensiva. El Besilato de Atracurio es un bloqueador neuromuscular no despolarizante, sintético del grupo benzilisoquinoleico, utilizado en anestesia desde 1981 después de las publicaciones de Hughes y Payne en Europa y Millar y Basta en EE.UU. y después de una amplia investigación clínica, se introduce definitivamente en 1984, a partir de entonces este relajante muscular ha sido sometido a todo tipo de ensayos y ha tenido un amplio uso en la práctica clínica.

Una de las características más importantes y atractivas del Besilato de Atracurio es su novedosa vía metabólica: la eliminación de Hoffmann, que al no requerir de la integridad funcional de órganos como el hígado o el riñón para su eliminación, le proporciona a esta droga un amplio margen de seguridad desde el punto de vista farmacocinético, que agregado a una hidrólisis éster, tiene especial indicación en pacientes con patología hepática y renal.

En nuestra institución el Besilato de Atracurio es una de las drogas que se usa con mayor frecuencia para producir relajación muscular para intubación endotraqueal como transoperatoria, esta droga actualmente es adquirida por licitación, en este sentido buena parte del personal de anestesiólogos del servicio de anestesiología y quirófanos del C.H.V. opina que el producto genérico no tiene la misma eficacia farmacodinámica, que la molécula original como bloqueador neuromuscular.

El término de los derechos exclusivos de los relajantes musculares, ha permitido la aparición de drogas genéricas elaboradas por varias líneas farmacéuticas, las que, cumplen con las mismas características farmacológicas de la droga original; pero a precios más económicos, constituyéndose en una alternativa válida para las instituciones de salud, especialmente de escasos recursos económicos como son los hospitales públicos.

El objetivo general es determinar si la eficacia farmacodinámica, es decir como bloqueador neuromuscular del Be-

silato de Atracurio (genérico) y la molécula original Tracrium® tiene relación al costo del producto.

MATERIALES Y METODOS

Esta investigación fue realizada en el Hospital Clínico "Francisco Viedma" (HCV) de la ciudad de Cochabamba, en el periodo comprendido entre noviembre 2006 a enero 2007, en el cual, después de obtener la aprobación institucional, se realizó un estudio prospectivo, longitudinal y comparativo.

El universo comprende pacientes adultos, de ambos sexos, sometidos a procedimientos quirúrgicos bajo anestesia general con intubación endotraqueal en el HCV.

La muestra estaba formada por pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión ($N^{\circ} = 35$).

Los criterios de Inclusión fueron: pacientes con ASA I - II, Ayuno previo, edad entre 18 y 60 años, indicación específica de anestesia general con intubación endotraqueal, pacientes en los que no se anticipa dificultades para la intubación endotraqueal.

Los criterios de Exclusión fueron: Pacientes ASA III o mayor, Trastornos neuromusculares o neurológicos, pacientes obesos. Patología hepática, renal, cardiovascular, respiratoria o psiquiátrica.

Alteraciones hidroelectrolíticas, pacientes con hipotermia o fiebre, tratamiento coexistente que pudiera modificar el bloqueo neuromuscular.

Historia de sensibilidad a los relajantes musculares. Los pacientes fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos.

Durante la anestesia se realizó una monitorización de rutina que incluyó electrocardiografía, frecuencia cardíaca, oximetría de pulso y presión arterial no invasiva (Monitores Drager SA2).

El bloqueo neuromuscular se monitorizó empleando un neuroestimulador periférico (NS252 Fisher & Paykel), previa preparación cutánea y colocación de dos electrodos: uno positivo y otro negativo sobre el trayecto del nervio cubital y calibración mediante estimulación supramáxima (50 Hz) tipo Tren de cuatro (Train of Four, TOF) previa inducción, (figura 1), la primera de estas respuestas se tomo como valor control y que consistía en realizar una estimulación con el tren de cuatro y observar clínicamente las 4 contracciones de los musculos de la eminencia tenar inervados por nervio cibital (aductor del pulgar)

y que no varían en amplitud o intensidad de la contracción, esta respuesta y fue utilizada para comparar las futuras respuestas después de administrar el relajante durante la investigación, no se midió la fuerza de contracción por falta de equipamiento específico.



Fig N° 1: Preparación cutánea y colocación de dos electrodos sobre el trayecto del nervio cubital.

Los pacientes se asignaron aleatoriamente en dos grupos en función al relajante muscular no despolarizante utilizado: Grupo A (G), en los que se utilizó Besilato de Atracurio (Genérico), y el grupo B (T), en los que se utilizó Tracrium® molécula original, utilizando la misma técnica de anestesia general balanceada, en base a una preinducción con fentanyl 2 mcg/Kg., para la inducción se administró Tiopental 7mg/Kg. o Propofol 2mg/Kg., momento en el cual se realizó la primera estimulación-control (TOF) con el neuroestimulador periférico, luego se administró a los del Grupo A una dosis de intubación de Besilato de Atracurio (Genérico) y a los del grupo B una dosis de intubación de la molécula original, (Tracrium®), se consideró dosis de intubación 2DE95 del relajante, es decir, 0,5 mg/Kg., y bolos del 30% de esta dosis, como dosis de refuerzo.

Se utilizó Halotano en las concentraciones superiores a su CAM (Concentración Alveolar Mínima) para mantener un plano anestésico adecuado, las cuales fueron entre 1,5 y 2%: los pacientes se mantuvieron bajo ventilación mecánica controlada.

Las variables farmacodinámicas que se tomaron en cuenta fueron:

- Tiempo 0: al término de la administración endovenosa del relajante muscular.
- Tiempo de inicio: tiempo en que se alcanza el bloqueo máximo para la intubación.
- Duración clínica de la primera dosis: tiempo transcurrido entre la administración del relajante y la recuperación

del 25% de la primera respuesta del tren de cuatro, que se tomo como indicador para la administración de la dosis refuerzo.

- Índice de recuperación 25%-75%: tiempo transcurrido entre la recuperación del 25% de la primera respuesta del tren de cuatro estímulos y la recuperación del 75% de la primera respuesta del tren de cuatro estímulos.

- Duración total tiempo transcurrido entre la administración del relajante y la recuperación de la relación T4/T1 mayor a 70% que se correlaciona con la aparición de tres o cuatro respuestas del TOF.

El registro de toda la información fue mediante una ficha de recolección de datos y el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS con las pruebas para valores cuantitativos en la comparación entre grupos con la t-student; en todos los casos se considero un resultado estadísticamente significativo cuando la probabilidad que se deba al azar fuera menor al 5% ($p < 0,05$).

MATERIALES Y METODOS

El estudio fue realizado con 35 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión de la investigación, ambos grupos fueron comparables demográficamente, al no apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre los grupos considerándose ambos homogéneos: la edad en el Grupo A (G), (n=18), fue de $30,28 \pm 5,99$ (años \pm DE) y en el Grupo B (T), (n=17), fue de $29,59 \pm 9,04$ (años \pm DE) el peso en el Grupo A (G) fue de $62,94 \pm 9,48$ (kg \pm DE) y en el Grupo B (T) fue de $64,65 \pm 9,08$ (kg \pm DE).

La clasificación ASA I fue del 100 % en ambos grupos, en cuanto al sexo, fue femenino en el 55,5 %, y masculino en el 44,5% de los pacientes del Grupo A (G), mientras en el caso del Grupo B (T), 53% fueron del sexo masculino y 47 % de sexo femenino; (figura 2).

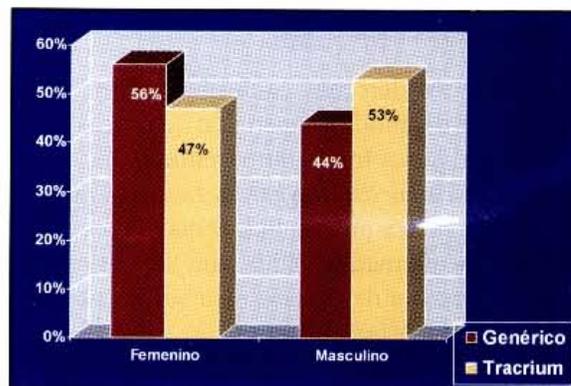


Fig N° 2: Datos estadísticos de Género.

Los diagnósticos de los paciente fueron: en el grupo A colecistitis crónica reagudizada 6 pacientes (33,33%), apendicitis aguda 6 pacientes, (33,33%), otitis media crónica 4 pacientes (22,2%) Dolicomegasia 2 pacientes (11,2%); en el Grupo B (T) colecistitis aguda 5 pacientes (29,4%), apendicitis aguda 5 pacientes (29,4%), otitis /sinusitis crónica 3 pacientes (17,6 %), obstrucción intestinal 3 pacientes (17,6%), trauma facial 1 paciente (5,8%); (figura 3 y 4).

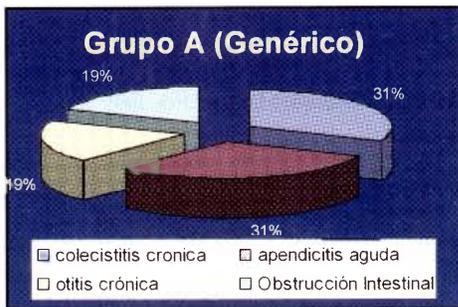


Fig N° 3: Diagnóstico Pre Operatorio Grupo A

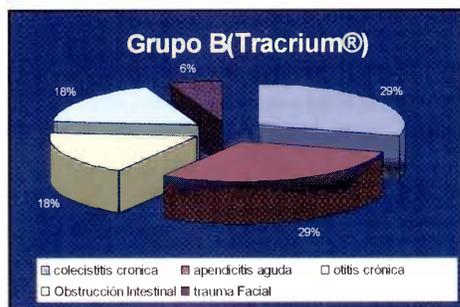


Fig N° 4: Diagnóstico Pre Operatorio Grupo B

El tiempo de Inicio (tiempo transcurrido entre la administración del relajante y la obtención del bloqueo máximo), fue de $256,83 \pm 42,29$ segundos (4,28 minutos) en el Grupo A (G), y 254 ± 89 (4,23 minutos) en el Grupo B (T).

La duración clínica de la primera dosis (tiempo transcurrido entre la administración del relajante y la recuperación del 25% de la primera respuesta del tren de cuatro estímulos), fue de $44,44 \pm 6,82$ (min±DE) minutos en el Grupo A (G) y $38,18 \pm 5,8$ (min±DE) en el Grupo B (T).

La duración clínica de la primera dosis fue de $34,35 \pm 6,17$ (min±DE) para el Grupo A (G), y de $31,61 \pm 8,27$ (min±DE) para el Grupo B (T); el índice de recuperación 25% - 75% fue de $13,94 \pm 2,12$ (min±DE) para el Grupo A (G), y de $15,05 \pm 4,17$ (min±DE) para el Grupo B(T).

La duración total del bloqueo neuromuscular tras la administración del relajante y la recuperación de la relación T4/T1 mayor a 70% fue $51,44 \pm 7,29$ (min±DE)

para el Grupo A (G), y de $47,58 \pm 13,62$ (min±DE) para el Grupo B (T).

Es de hacer notar que se observo amortiguación durante la curarización parcial de las respuesta al tren de cuatro.

Se observó también que sólo fue necesaria la reversión farmacológica con Neostigmina en un paciente en cada uno de los grupos, en el resto de los pacientes la recuperación del bloqueo neuromuscular fue espontánea. (Fig. 5).

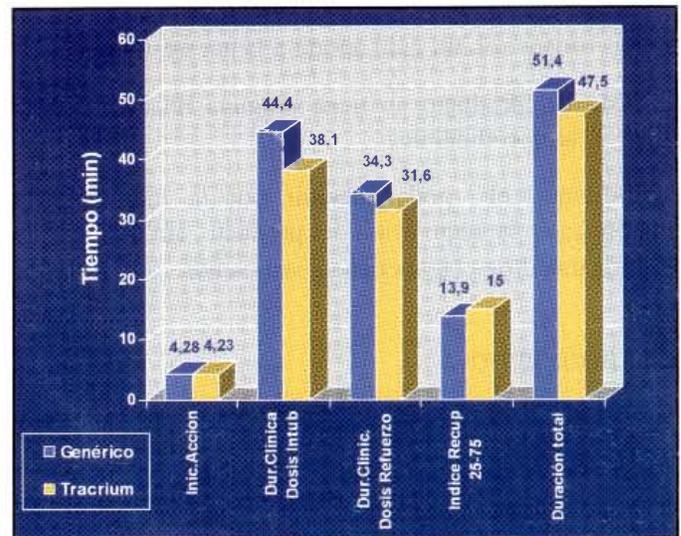


Fig N° 5: Características farmacodinámicas.

En cuanto al costo de adquisición existe una diferencia del 57.8 % entre el Besilato de Atracurio (genérico) y el Tracium® (Molécula original).

DISCUSION

Los resultados obtenidos en esta investigación en cuanto a la eficacia del bloqueo neuromuscular tanto con Besilato de Atracurio genérico como con la molécula original demuestran característica similares tanto en el inicio de la acción 4,28 minutos grupo A vs. 4,23 minutos en el grupo B, como en la duración del bloqueo de neuromuscular, (de 44,44 min. vs. 38,18 min.) con la primera dosis, y el resto de variables estudiadas; características que son independientes del costo del producto, ya que como es bien sabido las drogas genéricas tienden a tener un menor costo. Siendo éste el caso del Besilato de Atracurio genérico

Estos datos son muy parecidos a los datos obtenidos en otros estudios similares, donde no existe diferencia estadística entre ambas drogas en relación a la eficacia

farmacodinamia del bloqueo neuromuscular que producen.

CONCLUSIONES

Se concluye que tanto el Besilato de Atracurio genérico como la molécula original Tracrium® tienen características farmacodinámicas muy similares.

Demostrando ser eficaces para producir un bloqueo neuromuscular adecuado.

Ambas drogas son un gran aporte a la anestesiología.

El costo del producto no tiene ninguna relación con la eficacia farmacodinámica

Posibilitando el poder decidir por la mejor oferta económica en la adquisición del producto, sin el temor de adquirir una droga cuya eficacia sea menor.

AGRADECIMIENTO:

*Queremos agradecer a la Dirección General del Complejo Hospitalario Viedma (C.H.V.) como al Jefe Administrativo por la colaboración recibida al permitir aprobar la compra del Tracrium® (original) para realizar el estudio, que servirá de base para las futuras licitaciones del Complejo Hospitalario Viedma

BIBLIOGRAFIA

1. HUGHES R Y CHAPPLE DJ. The pharmacology of atracurium: a new competitive neuromuscular blocking agent. Br J Anaesth 1981;53:31-44.
2. FINKEL D., CAPMOUTERES E., WIKINSKI J., Farmacología de los relajantes Musculares, Aldrete A., Guevara U., Capmouteres E. Texto de Anestesiología teórico -Práctica.2da ed, editorial El Manual Moderno. México, 313-363, 2004.
3. KELLY P., Clínica de los relajantes Musculares, Aldrete A., Guevara U., Capmouteres E. Texto de Anestesiología teórico -Práctica.2da ed, editorial El Manual Moderno. México, 365-399, 2004.
4. PAYNE JP Y HUGHES JE. Evaluation of Atracurium in anaesthetized man. Br J Anaesth 1981;53:45-54.
5. MILLER RD, RUPP SM, FISHER DM, CRONNELLY R. Farmacología Clínica de atracurio y vecuronio . Anestesiología 1990. 446-453.
6. BASTA SJ, ALI HH, SAVARESE JJ, SUNDER N, Farmacología clínica del Besilato de Atracurio. Anestesia 1982;61:723-729.
7. HANSEN-FLASCHEN JH, BRAZINSKY S, BASILE C Y LANKEN PN. Uso de bloqueantes Neuromusculares en pacientes que requieren Ventilación Mecánica.JAMA 1991;266:2870-2876.
8. www.anesthesianet.com/publicaciones.htm.