

Reversión del Bloqueo Neuromuscular: Sugammadex vs Neostigmina.

María José Briceño, C.I. 15494623, Sexo: femenino, E-mail: mj_bg@hotmail.com, Tel: 0426-5179371. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”, especialización en Anestesiología;

Luis Alberto Guedez, C.I. 17426539, Sexo: masculino, E-mail: luisalbertoguedez@yahoo.com, Tel: 0412-3006073. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”, especialización en Anestesiología;

Tutor: Wilfredo Ruiz Marcano, C.I. 8788708, Sexo: masculino, E-mail: ruizwilfredo@cantv.net, Tel: 0416-6209009, Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”, especialización en Anestesiología.

RESUMEN

Objetivo: comparar la eficacia del sugammadex versus la neostigmina en la reversión del bloqueo neuromuscular moderado con rocuronio. Métodos: se formaron 2 grupos de 35 pacientes ASA I-II, se ingresaron a quirófano, al final de la anestesia general se administró al grupo N: neostigmina 50 mcg/kg y atropina 0.015 mg/kg y al grupo S: sugammadex 2 mg/kg a partir de T2 del TOF y se midió el tiempo de reversión hasta conseguir cociente TOF ≥ 0.9 . Se midieron también las variables hemodinámicas 5 minutos antes, 2 y 5 minutos después de la reversión y los efectos adversos. Resultados: el tiempo de obtención del cociente TOF ≥ 0.9 fue de 2.2 minutos para el grupo S versus 12.1 minutos para el grupo N posterior a la administración de la reversión ($p = 0.01$), los valores de presión arterial sistólica, diastólica, media y frecuencia cardíaca no fueron diferentes 5 minutos antes de la reversión en ambos grupos. En el grupo N 2 y 5 minutos después de la reversión hubo mayor aumento en los valores de presión arterial sistólica (117 ± 10 mmHg, 129 ± 10 mmHg), diastólica (75 ± 12 mmHg, 82 ± 9 mmHg), media (89 ± 8 mmHg, 96 ± 8 mmHg) y frecuencia cardíaca (83 ± 10 y 94 ± 11 lpm) estadísticamente significativa al compararlos con los valores el grupo S. No hubo efectos adversos significativos. Conclusión: el sugammadex es más eficaz y seguro que la neostigmina, ya que produjo recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, menor incremento de las variables hemodinámicas y menor incidencia de efectos adversos.

Palabras clave: sugammadex, neostigmina, bloqueo neuromuscular moderado, reversión, TOF.

ABSTRACT

Objective: To compare the efficacy of sugammadex versus neostigmine for the reversal of neuromuscular blockade moderate with rocuronium. Methods: 2 groups of 35 patients ASA I-II, was admitted to the operating room, at the end of general anesthesia was administered to the group N: neostigmine 50 mcg / kg and atropine 0.015 mg / kg and the group S: sugammadex 2 mg / kg from the TOF and T2 was measured reversal time until TOF ratio ≥ 0.9 . Were also measured hemodynamic variables before 5 minutes, 2 and 5 minutes after reversal and adverse effects. Results: The time for obtaining the TOF ratio ≥ 0.9 was 2.2 minutes for group S versus 12.1 minutes for group N after administration of the reversal ($p = 0.01$), the values of systolic, diastolic, mean and heart rate did not differ 5 minutes before reversal in both groups. In group N 2 and 5 minutes after the reversal was greater increase in systolic blood pressure values (117 ± 10 mmHg, 129 ± 10 mmHg), diastolic (75 ± 12 mmHg, 82 ± 9 mmHg), medium (89 ± 8 mmHg, 96 ± 8 mmHg) and heart rate (83 ± 10 and 94 ± 11 bpm) statistically significant when compared with the values the group S. There were no significant adverse effects. Conclusion: Sugammadex is safer and more effective than neostigmine, as it produced faster recovery of neuromuscular blockade induced by rocuronium smaller increase hemodynamics and lower incidence of adverse effects

Keywords: sugammadex, neostigmine, moderate neuromuscular blockade, reversal, TOF.

INTRODUCCIÓN

La anestesia general, se constituye de ansiolisis, hipnosis, analgesia, relajación muscular y al final de la intervención quirúrgica reversión neuromuscular; esta última, ha sufrido múltiples avances a lo largo de los años, tales como nuevos estándares en la recuperación neuromuscular, uso más prudencial de los relajantes neuromusculares y medicamentos más efectivos e inocuos. En el presente trabajo se discutirá uno de los puntos más controversiales, como es el uso del nuevo medicamento para reversión neuromuscular sugammadex y sus ventajas con respecto a la neostigmina.

Planteamiento del Problema.

Antes de la introducción del Curare en la Anestesia Clínica, la relajación musculoesquelética sólo podía ser lograda con niveles profundos de anestesia, entonces, se desarrollaron los agentes bloqueantes neuromusculares (BNM) que permitió la relajación neuromuscular con niveles relativamente superficiales de anestesia mejorando la seguridad del paciente ^(1,2).

La administración intravenosa de BNM causa relajación musculoesquelética, lo cual tiene múltiples ventajas, tales como: facilitar la intubación endotraqueal, reducir el discomfort postoperatorio del paciente, mejorar el acceso quirúrgico a las cavidades del cuerpo, acoplamiento a la ventilación mecánica y desarrollo seguro de intervenciones de precisión como oftalmológicas, de oído medio y neuroquirúrgicas. Los BNM no despolarizantes como el bromuro de rocuronio actúan como antagonistas competitivos del receptor nicotínico en la unión neuromuscular, bloqueando la entrada de sodio inducido por acetilcolina, causando flacidez muscular ⁽³⁾.

En la emersión anestésica, el despertar del paciente y la recuperación de su actividad neuromuscular no se producen al unísono; es decir, que el enfermo puede estar despierto pero ser incapaz de respirar normalmente debido a que todavía no se ha revertido el efecto del bloqueante neuromuscular, y ello está íntimamente ligado a la farmacodinámica de la droga. Es por ello que al final de la cirugía, un agente reversioner del BNM no despolarizante es administrado al paciente para incrementar la velocidad de la recuperación de la función muscular y/o prevenir la relajación residual que conlleva a graves consecuencias en la esfera ventilatoria y de protección de la vía aérea en el postoperatorio de los pacientes a los

que se le ha administrado BNM, tales como disfagia, hipoventilación, ausencia del reflejo de la tos, hipoxia, atelectasias y mayor morbimortalidad ^(4,5).

Todos los agentes utilizados en la reversión de la relajación en la práctica clínica como a neostigmina, son inhibidores de la acetilcolinesterasa, y con el uso de los mismos se pueden evidenciar severos efectos colaterales. Primero: produce una potenciación no selectiva de la estimulación de receptores muscarínicos y nicotínicos, produciendo bradicardia, hipotensión, broncoespasmo, incremento de las secreciones en la vía aérea, náuseas, vómitos, espasmos musculares, miosis y visión borrosa. Para disminuir estos efectos, en la práctica, estos agentes son frecuentemente utilizados con atropina o el glicopirrolato para antagonizar los efectos muscarínicos de la acetilcolina. Estos últimos desafortunadamente causan múltiples efectos adversos como arritmias, taquicardia, prolongación del intervalo QT, náuseas, vómitos, constipación, retención urinaria, severas reacciones alérgicas, boca seca, midriasis, confusión, además pueden afectar la conducción cardíaca ^(6,7).

Segundo: sólo pueden ser utilizados cuando está presente actividad neuromuscular (más de 10% de los receptores nicotínicos libres). Cuando la concentración del BNM es muy elevada, el aumento de la concentración de acetilcolina es insuficiente para desplazar las moléculas de BNM del receptor nicotínico. Intentos para superar este bloqueo profundo con altas dosis de inhibidores de la acetilcolinesterasa no ha demostrado efectos benéficos resultando en una gran variedad de síntomas relacionados con la sobreestimulación de los receptores nicotínicos y muscarínicos y bloqueo residual ^(8,9).

En el 2.008 se introduce el Sugammadex a la práctica clínica en Europa y en USA, constituyendo el mayor desarrollo en la reversión del bloqueo neuromuscular. El Sugammadex es el primer agente selectivo de unión a relajantes neuromuscular de la familia de las ciclodextrinas, el cual produce encapsulación de la molécula de BNM, específicamente bromuro de rocuronio y de vecuronio en su cavidad lipofílica y disociación del BNM del receptor nicotínico, llevando a la reversión del bloqueo neuromuscular en menor tiempo que la neostigmina. Este mecanismo de acción no requiere interacción directa con el sistema colinérgico, evitando los efectos adversos indeseados de los anticolinesterásicos. Por lo tanto, esta remoción química del BNM (rocuronio>vecuronio>pancuronio) de su sitio de acción no requiere la presencia de actividad neuromuscular residual antes de su aplicación y puede ser seguramente utilizado en revertir el bloqueo neuromuscular profundo a diferencia de la neostigmina ^(10,11).

En vista de las múltiples ventajas demostradas en la bibliografía por el Sugammadex, se plantea la realización del presente trabajo, el cual pretende determinar la eficacia y seguridad del sugammadex en comparación con neostigmina en el bloqueo neuromuscular moderado inducido por bromuro de rocuronio.

Justificación

Acorde a lo anteriormente expuesto, queda ampliamente demostrado, las graves consecuencias de la recuperación incompleta del bloqueo neuromuscular, que constituye un elemento fundamental en la disminución de la morbimortalidad postoperatoria, estancia hospitalaria y disminución de costos en materia de salud. Igualmente la limitación de las drogas de reversión neuromuscular convencionales, debido a sus repercusiones hemodinámicas y falta de utilidad en pacientes con altos grados de bloqueo neuromuscular hace que la utilización de Sugammadex como droga principal de reversión sea un ítem a tomar en cuenta en la práctica anestésica futura aumentando así la seguridad en los cuidados del paciente. Por este motivo se justificará la realización del presente trabajo.

Delimitaciones

El presente trabajo se realizara en el área quirúrgica del Hospital Central de los Seguros Sociales “Miguel Pérez Carreño” de caracas en el tiempo comprendido entre los meses de enero a julio del 2011.

Antecedentes

Con dosis de rocuronio de 0.6 mg/Kg la segunda respuesta del tren de cuatro (TOF) (T2) es obtenida entre 30 y 45 minutos posterior a la administración del BNM. Es así como innumerables revisiones han avalado el uso del Sugammadex en tres dosis diferentes: a 2mg/ kg de peso, en bloqueo neuromuscular moderado por bromuro de rocuronio o vecuronio, a 4mg/kg de peso en bloqueo neuromuscular profundo y finalmente a 16/ mg/ kg de peso, en bloqueo neuromuscular intenso. Esta tercera situación de uso de sugammadex fue propuesta para aquellas condiciones en las cuales surge una intubación fallida, en los casos de inducción de secuencia rápida con altas dosis de bromuro de rocuronio o vecuronio (figura 1 y 2) ⁽¹⁰⁻¹²⁾.

En el primer estudio de Fase I en 29 voluntarios sanos relajados con rocuronio; se les administro 8 mg/kg de sugammadex, y se obtuvo un tiempo de reversión de 1 minuto,

comparado con 52 minutos del placebo, concluyendo así seguridad y efectividad del sugammadex en la reversión neuromuscular ⁽¹³⁾.

Igualmente Shields en el 2006 comparo el tiempo de reversión con dosis progresivas de sugammadex de 0,5 a 6 mg/kg, obteniendo tiempos de reversión no mayores a 4 minutos en sujetos relajados con rocuronio⁽¹⁴⁾. Dos estudios con 87 pacientes ASA 1 y 2 exploraron el uso de sugammadex para revertir altas dosis de rocuronio (1 y 1.2 mg/kg), sugammadex fue administrado a los 3 y 15 minutos posteriores al BNM, y se consiguió un mismo promedio de reversión neuromuscular (cociente TOF 0.9) menor a 3 minutos con los intervalos de tiempo diferente ^(15,16).

Los estudios también han comparado la eficacia del sugammadex con los anticolinesterásicos como la neostigmina y el edrofonio. Lemmens demostró en sujetos con bloqueo profundo con vecuronio un promedio de tiempo de reversión (TOF 0.9) con sugammadex (4 mg/kg) de 4.5 minutos versus neostigmina (70/mcg/kg) de 66.5 minutos ⁽¹⁷⁾. Así mismo, otro estudio comparó sugammadex (4 mg/kg) y neostigmina (70 mcg/kg) para revertir el bloqueo neuromuscular profundo inducido por rocuronio y observó más rápida obtención del cociente TOF 0.9 del sugammadex (2.9 minutos) que la neostigmina (50.4 minutos) ⁽¹⁸⁾. Los resultados de estos estudios de Fase II han demostrado consistentemente que el sugammadex es más efectivo y rápido en revertir varios grados de bloqueo neuromuscular inducidos por vecuronio y rocuronio.

En un estudio de Fase III con 100 pacientes, los autores reportaron una rápida reversión del vecuronio usando sugamadex 2 mg/kg y neostigmina 50 mcg/kg, el promedio de obtención del TOF 0.9 fue de 2.1 minutos para sugammadex y de 18.9 minutos para neostigmina⁽¹⁹⁾. En otro estudio la reversión del BNM moderado por rocuronio fue además más rápida con sugammadex a 4 mg/kg (promedio de 1.78 minutos) versus neostigmina- glycopyrrolato (promedio de 17.4 minutos) aumentando la velocidad de reversión aproximadamente 12 veces; todos los pacientes revertidos con sugammadex mostraron una reversión completa con cociente TOF 0.9 a los 30 minutos, mientras que solo el 25% de los pacientes neostigmina -glycopyrrolato la presentó, además el grupo sugammadex experimentó menor incidencia de taquicardia y sequedad bucal ⁽²⁰⁾.

Una comparación adicional con drogas de reversión convencional ha demostrado tiempos de reversión más rápidos en bloqueos inducidos por rocuronio. En un estudio de 98 pacientes ASA 1 a 3 se comparó el sugamadex (2 mg/kg) y la neostigmina (50 mcg(kg) y glicopirrolato (10 mcg/kg) siendo administrados a la segunda respuesta del TOF. El

tiempo de reversión total fue de 1.4 minutos (sugammadex) versus 17.6 minutos (neostigmina – glicopirrolato) ⁽²¹⁾. También Flockton y colaboradores compararon el sugammadex a 2 mg/kg en 34 pacientes para revertir el bloqueo inducido por rocuronio a 0.6 mg/kg y la neostigmina (50 mcg/kg) mas glicopirrolato (10 mcg/kg) en 39 pacientes relajados con cisatracurio 0.15 mg/kg, administrados con la segunda con respuesta del TOF (T2); el promedio de tiempo de reversión fue de 1.51 minutos con sugammadex versus 2.85 minutos con neostigmina⁽²²⁾

Otro hallazgo importante es el tiempo de reversión neuromuscular con sugammadex comparado con BNM de acción corta como la succinilcolina, en pacientes quirúrgicos relajados con altas dosis de rocuronio (1.2 mg/kg), la reversión del bloqueo intenso fue significativamente más rápida que la recuperación espontánea tras la succinilcolina (5.7 min vs 10.5 min) ⁽²³⁾.

No es desconocido la posible potenciación o prolongación del efecto de los BNM por los halogenados que se utilizan para el mantenimiento anestésico; es por ello que guías internacionales recomiendan realizar los estudios de BNM bajo anestesia con propofol, con respecto a esto Vanacker investigó si el sugammadex era igualmente efectivo en la reversión en pacientes anestesiados con propofol o sevoflurane, no encontrando diferencias en los tiempos de recuperación del bloqueo neuromuscular el cual fue de 1.8 minutos para ambos grupos⁽²⁴⁾.

Adicionalmente posibles efectos adversos han sido reportados como: nauseas, mareos, eritema, reacciones anafilácticas, broncoespasmo, sequedad bucal, hipotensión, niveles urinarios elevados de n- acetyl- glucosaminidasa, prolongación del intervalo QTc^(13,14). Rex fue el primero en observar prolongación del intervalo QTc pero no lo relacionó al sugammadex sino al propofol y sevoflurane⁽¹⁶⁾. Mas tarde un estudio en pacientes cardiópatas no relaciono el uso de sugammadex a la prolongación de dicho intérvalo⁽²⁵⁾.

Marco Teórico.

- Receptores Nicotínicos de Acetilcolina:de la familia de los receptores colinérgicos, tipo canal iónico, ubicados a nivel presináptico y postsináptico en la placa neuromuscular, cuando la acetilcolina se une a los mismos estos sufren un cambio conformacional que abre el canal de sodio, aumenta su concentración en el intracelular y se despolariza la célula⁽²⁶⁾.

- **Receptores Muscarínicos de Acetilcolina:** son subtipos de receptores de acetilcolina con la propiedad de ligarse también a la muscarina. (alcaloide que se encuentra presente en algunos hongos venenosos), se localizan principalmente en los ganglios autonómicos, en los órganos inervados por la rama parasimpática del SNA y en el sistema nervioso central y son bloqueados por la atropina⁽²⁶⁾.

- **Placa neuromuscular:** es la región de aproximación entre una neurona motora y una célula muscular, separadas entre sí por una hendidura estrecha, en la placa neuromuscular se encuentran receptores presinápticos y postsinápticos nicotínicos de acetilcolina, canales iónicos de calcio y la enzima acetilcolinesterasa. Aquí se dan las señalizaciones para la contracción muscular o su inhibición⁽²⁶⁾.

- **Bloqueantes Neuromusculares no despolarizantes (BNMND):** son relajantes neuromusculares que ocupan pasivamente los receptores postsinápticos y presinápticos de la unión neuromuscular, y de este modo bloquean la acción despolarizante normal de la acetilcolina produciendo parálisis muscular. Se dividen en varias familias: esteroidea, benciloquinolínicos, entre otros⁽²⁷⁾.

- **Bromuro de Rocuronio:** es un BNMND de la familia esteroidea, es el relajante más utilizado en la actualidad, su inicio de acción es a los 45 segundos a 3 minutos, duración del efecto 35 minutos y dosis van de 0.6 mg/kg a 1.2 mg/kg en la inducción de la relajación neuromuscular, 0.15 mg/kg para mantenimiento⁽²⁷⁾.

- **Bromuro de Vecuronio:** es un BNMND de la familia esteroidea, de duración intermedia cuyo principal atractivo es la estabilidad hemodinámica. Su inicio de acción es a los 3 a 5 minutos su duración de acción va de 35 a 45 minutos. Su dosis de intubación es de 0.1 mg/kg⁽²⁶⁾.

- **Bloqueo neuromuscular Intenso:** es el periodo de tiempo en donde no hay respuesta al tren de cuatro (TOF) ni al conteo postetánico(PTC) posterior a la administración de BNMND. Indica 100% de ocupación de los receptores nicotínicos por los BNM (ver figura 2)⁽²⁸⁾.

- **Bloqueo neuromuscular Profundo:** conforma el periodo desde la primera respuesta del PTC hasta la reaparición de la primera respuesta del TOF (T1) (ver figura 2)⁽²⁸⁾.

- **Bloqueo neuromuscular Moderado:** desde la reaparición de la segunda respuesta del TOF (T2) hasta la cuarta respuesta (T4) (ver figura 2)⁽²⁸⁾.

- **Bloqueo o relajación residual:** es una recuperación fisiológica incompleta después del uso de un BNM en la que se evidencia la aparición de signos de relajación

neuromuscular en la esfera ventilatoria, y vía aérea superior (hipoxia, imposibilidad para tragar, hipoventilación, atelectasias) posterior a la utilización de fármacos anticolinesterásicos para la reversión de los bloqueantes neuromusculares. Su incidencia en UCI y UCPA va de 16 a 42% y constituye un problema de salud pública aumentando la estancia hospitalaria postoperatoria. Hace 30 años la relajación residual fue definida como un cociente TOF menor de 0.7, sin embargo se observó en múltiples estudios que los pacientes podían presentar complicaciones y que la cifra de cociente TOF igual a 0.7 no era segura. Entonces desde 1990 se definió como un cociente TOF < 0.9 y se acepta total seguridad para los pacientes que egresen del quirófano con cocientes TOF mayores a 0.9 (4,5).

- Aceleromiografía: es un método de monitorización instrumental de la relajación neuromuscular que se basa en la segunda ley del movimiento de Newton (fuerza = masa x aceleración), cuando la masa es constante, la aceleración es igual a la fuerza. Esto es medido a través de un sensor piezoeléctrico de cerámica colocado en el aductor pollicis del hallux de la mano y sirve para determinar a través de estimulaciones o twitch repetitivos el grado de relajación muscular del paciente. Este método está incorporado a los acelerómetros como TOF Watch® y TOF Watch S® (29).

- Conteo Posttetánico (PTC): método de monitoreo instrumental de la relajación neuromuscular que se compone de tres fases; la aplicación de una estimulación tetánica a 50 Hz durante 5 segundos, un periodo de latencia de 3 segundos y luego una 15 estimulaciones a 1 Hz. De este modo, se puede observar clínicamente el fenómeno de potenciación post-tetánica, que consiste en que la primera respuesta después de una estimulación tetánica, se amplifica debido al aumento de la síntesis y movilización de acetilcolina. Este modelo permite cuantificar bloqueos neuromusculares profundos, que no pueden ser evaluados cuando no hay respuesta al estímulo único, ni al tren de cuatro estímulos. No necesita de dispositivos especiales, sino que basta con ver o sentir el número de contracciones post-tetánicas. Mientras más respuestas se observen, menor tiempo transcurrirá para la reaparición de la primera respuesta al TOF (ver figura 2) (30).

- Tren de Cuatro (TOF siglas en ingles): modo de estimulación nerviosa que consiste en realizar 4 estímulos eléctricos a un nervio periférico de 0.2 segundos de relajación en un tiempo de 2 segundos. Cada estímulo en la serie causa la contracción muscular y el desvanecimiento de las respuestas representan la base para analizar el grado de relajación muscular. La ventaja de la estimulación TOF es mayor con relajantes neuromusculares no

despolarizantes porque el grado de relajación puede ser directamente proporcional a los valores de TOF, además de que es menos dolorosa que el conteo postetánico^(28,31).

- Cociente TOF (T4/T1): Al dividir la amplitud o altura de la cuarta respuesta del tren de cuatro entre la de la primera respuesta se obtiene el cociente TOF (T4/T1). Se expresa del 0 al 1, cuando no hay relajación las alturas son las mismas y el cociente es igual a 1. Un cociente TOF de 0.9 indica una recuperación casi total de la relajación neuromuscular (ver figura 2)^(28,31).

- Sugammadex: es el primer agente selectivo de unión a relajantes neuromuscular de la familia de las ciclodextrinas, el cual produce encapsulación de la molécula de BNM, específicamente bromuro de rocuronio y de vecuronio en su cavidad lipofílica y disociación del BNM del receptor nicotínico, llevando a la reversión del bloqueo neuromuscular en menor tiempo que la neostigmina. Este mecanismo de acción no requiere interacción directa con el sistema colinérgico, evitando los efectos adversos indeseados de los anticolinesterásicos. Es biológicamente inactivo, no se une a proteínas plasmáticas, es seguro y bien tolerado, no tiene efecto sobre la acetilcolinesterasa o de ningún otro receptor en el organismo, es excretado sin cambios por vía renal en las primeras 8 horas; los efectos adversos reportados son hipotensión, tos, movimientos, náuseas, vómitos, boca seca, parosmia, sensación de cambio de temperatura y elevados niveles de N-acetilglucosamida en orina. La habilidad de unión del Sugammadex con otros compuestos esteroideos es clínicamente insignificante y es aproximadamente de 120-700 veces menor a su unión con el rocuronio, esta alta afinidad es causada por la unión del grupo carboxilo de la cadena lateral cargado negativamente con el nitrógeno cuaternario cargado positivamente del rocuronio. No hay evidencia clínica de la interacción con anestésicos inhalados volátiles como el sevoflurano o anestésicos intravenosos como el propofol^(20, 21, 23).

- Neostigmina: es un fármaco anticolinesterásico que inhibe la colinesterasa de manera reversible. Latencia de 2 minutos, pico de acción 7 a 10 minutos y duración del efecto 35 minutos. Efectos adversos: sialorrea, broncoespasmo, visión borrosa, bradicardia, aumento de la motilidad intestinal, bloqueo AV. Su dosis va de 50 a 70 mcg/kg (ver figura 3)⁽³²⁾.

- Atropina: es un alcaloide presente en la *Atropa belladonna*, es un antagonista competitivo en los receptores colinérgicos muscarínicos (M1, M2, M3), previniendo el acceso de la acetilcolina y causando taquicardia, acortamiento del intervalo pr,

broncodilatación, antisialogogo, disminución del peristaltismo, sequedad bucal. Se usa combinada con neostigmina para prevenir los efectos colinérgicos de la misma en la reversión neuromuscular. Su dosis va de 0.015 a 0.04 mg/kg⁽³³⁾

- Glicopirrolato: antagonista muscarínico que no atraviesa la barrera hematoencefálica por tanto carece de efectos en el sistema nervioso central, se puede usar acompañando la neostigmina para prevenir los efectos colinérgicos de la misma en la reversión neuromuscular. Su dosis va de 10 mcg/kg hasta 40 mcg/kg⁽³³⁾.

Objetivo General

Comparar la eficacia y seguridad del sugammadex versus la neostigmina en la reversión del bloqueo neuromuscular moderado inducido por bromuro de rocuronio.

Objetivos Específicos

- Determinar el tiempo de reversión (obtención del cociente $T4/T1 \geq 0.9$), posterior a la administración de una dosis de sugammadex a 2 mg/kg o de neostigmina a 50 mcg/kg en pacientes con bloqueo neuromuscular moderado inducido con bromuro de rocuronio.

- Evaluar la frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media 5 minutos antes de la administración de sugammadex a 2 mg/kg o de neostigmina a 50 mcg/kg.

- Determinar si existen cambios en la frecuencia cardíaca 2 y 5 min posterior a la administración de sugammadex a 2 mg/kg o de neostigmina a 50 mcg/kg.

- Determinar si existen cambios en la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media 2 y 5 min posterior a la administración de sugammadex a 2 mg/kg o de neostigmina a 50 mcg/kg.

- Cuantificar efectos secundarios relacionados con la administración de sugammadex a 2 mg/kg o de neostigmina a 50 mcg/kg; tales como: náuseas, vómitos, sialorrea, broncoespasmo, arritmias cardíacas.

Variables

Dependiente: Efecto---- Tiempo de reversión (obtención de cociente $T4/T1 \geq 0.9$).

Independiente: Causa---- administración de sugammadex o neostigmina

Intervinientes:

- Edad (años)
- Sexo (M/F).

- Talla (mts), Peso (Kg) e IMC (Kg/mt²)
- Estatus Físico (ASA)
- Dosis total de bromuro de rocuronio (mgs)
- Temperatura (grados centígrados)
- Frecuencia cardíaca (latidos x min)
- Presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión arterial media (mmHg) (Ver anexo 7).

MÉTODOS.

Tipo de estudio.

Será un estudio clínico prospectivo, comparativo y aleatorizado.

Población y muestra.

La población total del estudio esta representada por todos los pacientes sometidos a anestesia general en el área quirúrgica del hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”, planificados para cirugía electiva o de emergencia. Se calculó el tamaño muestral basado en las diferencias teóricas entre sugammadex y neostigmina con un γ igual a 14.9 y una desviación estándar de 5.5 minutos. Con un nivel de significación de 5% y una potencia de 80%, para un diseño paralelo serian necesarios 5 pacientes por grupo. El tipo de muestreo será probabilístico aleatorizado.

Criterios de Inclusión

- Estatus físico ASA I y II
- Edad entre 18 y 65 años
- Cirugías electivas o de emergencia que requieran anestesia general con relajación neuromuscular

Criterios de Exclusión

- Enfermedad neuromuscular, hepática o renal
- Índice de Masa Corporal $> 30 \text{ mt}^2/\text{sc}$.
- Duración del procedimiento < 60 minutos
- Dificultad anticipada para la ventilación o intubación endotraqueal.
- Alergia conocida a alguno de los medicamentos.
- Uso de fármacos que interfieran con la transmisión neuromuscular.
- Pacientes sin criterio de extubación.

Procedimientos.

Previa aprobación por el Comité Académico del curso de especialización, por el Comité de Ética del Hospital y por la Comisión de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, y firma del consentimiento informado por parte de los pacientes; se seleccionó de manera aleatorizada por un sistema de sobres

con fichas de colores a 35 pacientes para cada grupo; en el área de preanestesiase cateterizó una vía venosa periférica número 20, y se indicó a los pacientes una dosis ansiolítica de midazolam 0.04 mg/kg 10 minutos antes del ingreso a quirófano.

En el quirófano, se realizó monitorización estándar de acuerdo a la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) con pulsioximetría, electrocardiograma de superficie, presión arterial no invasiva, capnografía y capnometría para CO₂ teleexpirado (ET CO₂) (a través de monitor Cardiocap 5®, DatexOhmeda) y temperatura central (a través de termómetro timpánico Philips®). Se monitorizó la relajación neuromuscular con un aceleromiógrafo (TOF-Watch®; Organon, Inc., Dublin, Irlanda) para determinar el cociente TOF (T4/T1) según las pautas internacionales; colocando una férula en la mano y un transductor piezoeléctrico en la articulación interfalángica distal del dedo pulgar, el cual se conectó a electrodos de superficie en el recorrido del nervio ulnar para evidenciar como respuesta a la estimulación la aducción del dedo pulgar a la mano.

Se realizó la inducción anestésica con fentanyl 2 mcg/kg, lidocaína 1 mg/kg, propofol 1.5 – 2.5 mg/kg y bromuro de rocuronio a 0.6 mg/kg a todos los pacientes del estudio; luego de esto, al evidenciarse la ausencia de respuestas al TOF se procedió a la intubación orotraqueal y se conectó a ventilación mecánica. En el transoperatorio se monitorizó la relajación neuromuscular cada 10 minutos y si había 2 o más respuestas motoras al TOF, se administró dosis adicionales de bromuro de rocuronio a 0.15 mg/kg. Se administró también fentanyl 1 mcg/kg en bolo, cada sesenta minutos y el sevoflurane se mantuvo con Concentración Alveolar Mínima (CAM) de 1 manteniendo la presión arterial media (PAM) en un rango de variación del 20%. La ventilación mecánica fue controlada para mantener el ET CO₂ entre 30 y 35 mmHg, y se mantuvo la temperatura central > 35° y la temperatura del brazo monitorizado > 32°.

Cuando finalizó el procedimiento quirúrgico, se discontinuó el uso del sevoflurane, se modificaron los parámetros ventilatorios aumentando el flujo de gases frescos (FGF) a 6 lts/ min con FiO₂ de 1, cuando el bloqueo neuromuscular se consideró moderado según la monitorización neuromuscular, es decir con la obtención de la segunda respuesta del TOF (T2), se administró al Grupo N: 50 mcg/kg de neostigmina más Atropina 0.015 mg/kg, y al Grupo S: 2 mg/kg de sugammadex, a partir de este momento, se midió el tiempo hasta la obtención del cociente TOF \geq 0.9. Adicionalmente se midió la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media y frecuencia cardíaca 5 minutos previos a la reversión; 2 y 5 minutos después de la reversión.

La extubación de los pacientes se realizó de acuerdo a los criterios clínicos recomendados: sostén cefálico > 5 s, presión manual, apertura ocular a la orden, fuerza inspiratoria $> - 20$ cmH₂O, capacidad vital >15 cc/kg, y la relación T1/T4 $\geq 0,9$. Posteriormente en la UCPA, se interrogó acerca de efectos secundarios asociados a neostigmina o sugammadex (sialorrea, náuseas, vómitos, visión borrosa, broncoespasmo, arritmias).

Los datos del estudio fueron recolectados en un cuestionario realizado por los investigadores, con la información pertinente del paciente, la cirugía y las variables a tomar en cuenta (anexo 2).

Recursos Humanos y Materiales

Institucionales: Hospital central del instituto venezolano de los seguros sociales (IVSS) “Dr. Miguel Pérez Carreño”.

Humanos: Investigadores, colaboradores: médicos anestesiólogos que asesoren cada caso, personal de enfermería, asesor metodológico y estadístico.

Equipos: Monitor de relajación neuromuscular TOF-Watch®; Organon, Monitor CARDIOCAP 5®DátexOhmeda, Termómetro timpánico Philips®. Medicamentos: Neostigmina ampollas de 0.5 mg /cc, Atropina ampollas 1mg/cc, Sugammadex ampollas 100mg/cc (200 mg c/u). **Instrumentos:** Sobres y fichas de colores, instrumento de recolección de datos, consentimiento informado del paciente.

Financiamiento.

Este quedó a cargo de la institución, el Sugammadex fue aportado por el laboratorio MSD- Venezuela y recursos propios de los investigadores.

Tratamiento estadístico.

Se calculó la media y desviación estándar de las variables continuas; y se calculó frecuencia y porcentajes en el caso de las variables nominales. Se aplicó el modelo lineal general de medidas repetidas a las variables hemodinámicas. Se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson en el caso del sexo y ASA; y la prueba t de student se aplicó a edad, tiempo quirúrgico, IMC y dosis total de bromuro de rocuronio. Se consideró un valor significativo si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con JMP-SAS 9. La información resultante se presentó en tablas y gráficas de correlación bidimensionales con sus respectivos niveles de significación.

RESULTADOS

Datos Demográficos.

La población total estuvo constituida por 70 pacientes, con una distribución 35 pacientes por cada grupo. La edad media promedio fue de 38 ± 12 años para el grupo S y de 38 ± 14 años para el grupo N. En el grupo S el 51,14% de los pacientes fue de sexo masculino y el 48,6% fue de sexo femenino, mientras que en el grupo N el 54,3% fue de sexo masculino y el 45,7% de sexo femenino. El IMC fue en promedio de 25,3 Kg/m² para el grupo S y 24,4 Kg/m² para el grupo N. La mayoría de los pacientes de ambos grupos presentaron un estatus físico ASA I (74,3% para el grupo S y 68,6% para el grupo N). El promedio del tiempo quirúrgico fue de 152 ± 70 minutos para el grupo S y de 141 ± 68 minutos para el grupo N. El total de Bromuro de Rocuronio fue de $59,7 \pm 18,2$ mg para el grupo S y de $52,4 \pm 15,9$ mg para el grupo N. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables cronoantropométricas, así como el estatus físico, el tiempo quirúrgico y la dosis total de Bromuro de Rocuronio, por lo que la muestra fue homogénea, representativa y comparable (Tabla 1).

En los pacientes estudiados se realizaron 30 cirugías de abdomen y pelvis (42.85%), 23 de columna (32.85%), 11 cirugías de traumatología (15.71%), 3 cirugías de cerebro (4.28%), 2 estéticas (2.85%) y 1 oftalmológica (1.42%). (Tabla 2).

Tiempo de Reversión.

Se obtuvo un tiempo de reversión o de obtención del cociente $TOF \geq 0.9$ de 2.2 minutos para el grupo S versus 12.1 minutos para el grupo N posterior a la administración de la reversión siendo estadísticamente significativo ($p = 0.01$) (Tabla 1, Gráfico 1).

Presión Arterial Sistólica.

Comparando la presión arterial sistólica de las cifras basales (5 minutos antes de la administración del revertor, 109 ± 13 mm Hg para el grupo S y 109 ± 9 mm Hg para el grupo N) se observó que no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,076$); una vez administrada la reversión con Sugammadex (Grupo S) la presión arterial sistólica a los 2 minutos (114 ± 13 mm Hg) y a los 5 minutos (114 ± 12 mm Hg) posterior a su administración presentaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a las basales ($p = 0,002$ y $p = 0,001$, respectivamente) pero no se evidenció diferencias estadísticamente significativas al compararlo entre los 2 y 5 minutos posterior a la

administración del Sugammadex ($p = 0,626$), así mismo se observó que una vez administrada la reversión con Neostigmine/Atropina los pacientes presentaron aumento de la presión arterial sistólica a los 2 minutos (117 ± 10 mm Hg) y a los 5 minutos (129 ± 10 mm Hg) lo que representó una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,001$ para ambos comparados con la basal) y entre los 2 y 5 minutos de la administración de Neostigmina/atropina ($p = 0,001$). Haciendo una comparación intergrupos no hubo diferencia estadísticamente significativa a los 5 minutos antes ($p = 0,245$) ni a los 2 minutos después ($p = 0,076$); pero si se observó a los 5 minutos después ($p = 0,001$) posterior a la administración del revertor (Tabla 3, Gráfico 2).

Presión Arterial Diastólica.

Al evaluar la presión arterial diastólica basal (5 minutos antes de la administración del revertor) de ambos grupos (66 ± 10 mm Hg para el Grupo S y 66 ± 10 mm Hg para el Grupo N) no se observó diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,076$). En el Grupo S se evidenció un aumento de la presión arterial diastólica a los 2 minutos (75 ± 8 mm Hg) y a los 5 minutos (72 ± 10 mm Hg) de la administración del Sugammadex, estadísticamente significativo comparada con la basal ($p = 0,003$ y $P = 0,001$, respectivamente), pero no existió diferencia estadísticamente significativa al comparar los datos entre los 2 y 5 minutos después de la administración del Sugammadex ($p = 0,440$). En el Grupo N la presión arterial diastólica aumentó a los 2 minutos ($75 \pm$ mm Hg) y a los 5 minutos (82 ± 9) posterior a la administración de Neostigmina/atropina ($p = 0,001$ para ambos comparada con la basal y entre 2 y 5 minutos después de la administración de Neostigmina/atropina) lo que fué estadísticamente muy significativo. Comparando entre los grupos se evidenció una diferencia estadísticamente muy significativa a los 2 minutos ($p = 0,034$) y a los 5 minutos ($p = 0,001$) posterior a la administración del revertor (Tabla 4, Gráfico 3).

Presión Arterial Media.

Al estudiar la presión arterial media basal (5 minutos antes de la administración del revertor del Grupo S (80 ± 10 mm Hg) y del Grupo N (79 ± 79 mm Hg) no se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,794$). En el Grupo S el aumento de la presión arterial media a los 2 minutos (85 ± 10 mm Hg) y a los 5 minutos (86 ± 9 mm Hg) de la administración del Sugammadex, al compararlo con la basal fue estadísticamente significativo ($p = 0,003$ y $p = 0,001$, respectivamente), no existió diferencia

estadísticamente significativa al comparar entre los 2 y 5 minutos después del Sugammadex ($p = 0,440$). En el Grupo N la presión arterial media aumentó a los 2 minutos (89 ± 8 mm Hg) y a los 5 minutos (96 ± 8 mm Hg) después de administrada la reversión con Neostigmina/atropina, lo cual representó una variación estadísticamente muy significativa ($p = 0,001$, para ambos al compararla con la basal), que también existe entre los valores a los 2 y 5 minutos de la administración de Neostigmina/atropina ($p = 0,001$) entre ellos. Al hacer la comparación intergrupos a los 2 minutos ($p = 0,034$) y a los 5 minutos ($p = 0,001$) posterior a la administración del revertor, los hallazgos fueron estadísticamente significativos (Tabla 5, Gráfico 4).

Frecuencia Cardíaca.

La frecuencia cardíaca basal (5 minutos antes de la administración del revertor) del Grupo S (72 ± 11 l.p.m.) y del Grupo N (68 ± 8 l.p.m.) no fueron significativas al compararlas ($p = 0,078$). En el Grupo S los valores de frecuencia cardíaca a los 2 minutos (78 ± 3 l.p.m.) y a los 5 minutos (79 ± 12 l.p.m.) posterior a la administración de Sugammadex fueron estadísticamente muy significativas ($p = 0,001$ para ambas al compararla con la basal) pero al comparar los 2 minutos y 5 minutos posterior a la administración del Sugammadex entre ellos no fue estadísticamente significativo ($p = 0,0266$). En el Grupo N la frecuencia cardíaca a los 2 minutos (83 ± 10 l.p.m.) y a los 5 minutos (94 ± 11) posterior a la administración de Neostigmina/atropina son estadísticamente muy significativas ($p = 0,001$) al compararlas con la basal, también comparando a los 2 y 5 minutos de la administración de Neostigmina/atropina entre ellos ($p = 0,001$). Al hacer la comparación intergrupos a los 2 minutos ($p = 0,048$) y a los 5 minutos ($p = 0,001$) posterior a la administración del revertor los resultados fueron estadísticamente significativos (Tabla 6, Gráfico 5).

Efectos Adversos.

Con respecto a los efectos adversos, solo 5 pacientes del grupo N refirieron sequedad bucal, no hubo efectos adversos graves ni relajación residual en la unidad de cuidados postanestésicos.

Discusión

Esta investigación demostró que el sugammadex a dosis de 2 mg/kg de peso es más eficaz y seguro que la neostigmina en la reversión del bloqueo neuromuscular moderado inducido por bromuro de rocuronio. El tiempo de recuperación o de obtención de cociente

TOF \geq 0.9 fue de 2.2 minutos para sugammadex y 12.1 minutos para neostigmina, comparable a los resultados observados por, Blobner (1.4 minutos), Flokton (1.9 minutos) y Vanacker (1.8 minutos). Tales hallazgos también corresponden a lo establecido por Sacan, quien a través de sus investigaciones demostró que 100% de los pacientes revertidos con sugammadex se recuperaron antes de los 5 minutos ^(20-22,24).

Sin embargo la discreta prolongación a 2.2 minutos pudo deberse a la interacción del sevoflurane con los relajantes neuromusculares al cual se le ha descrito un efecto de potenciación, y aunque no se han encontrado diferencias en los tiempos de reversión con sugammadex en pacientes anestesiados con propofol o sevoflurane ⁽²⁴⁾, no es despreciable tal consideración; adicionalmente no existen estudios con población venezolana, por tanto los datos se están comparando con población foránea que podría presentar diferencias farmacocinéticas importantes.

El uso de neostigmina/atropina se acompañó de elevaciones estadísticamente significativas de todas las variables hemodinámicas. Se observó que a pesar de no encontrarse diferencias significativas en las mediciones basales comparando con el grupo S, hubo un aumento en la frecuencia cardíaca de 15 y 26 latidos por minuto a los 2 y 5 minutos de la reversión respectivamente, en la presión arterial media hubo un aumento de 10 y 17 mmHg, en la presión arterial sistólica de 13 y 7 mmHg, en la presión arterial diastólica de 13 y 7 mmHg a los 2 y 5 minutos de la administración de la reversión con neostigmina respectivamente; no así en el grupo S donde no hubo variación. Estas elevaciones forman parte del efecto secundario de la atropina y han sido reportadas en múltiples bibliografías ^(20,21,24).

La determinación de la causa de los efectos adversos es importante y difícil puesto que en el mismo tiempo quirúrgico interaccionan muchos fármacos en el paciente. Aunque la existencia de efectos adversos es casi nula se ha reportado con mayor frecuencia en los estudios náuseas y reacciones anafilácticas con el uso de sugammadex ^(16,24); y, al uso de neostigmina y atropina se le ha descrito bradi y taquidisrritmias severas, broncoespasmo, edema agudo de pulmón, hipertensión sensación de boca seca, ansiedad, nauseas y vómitos ^(6,7).

En nuestro estudio, 5 pacientes del grupo N reportaron sequedad bucal, y no se observaron efectos adversos severos ni en el quirófano ni tres horas después, en el área de cuidados postanestésicos, esto coincide con la menor incidencia de taquicardia y sequedad bucal con sugammadex reportada en el bibliografía ⁽²⁰⁾.

Hubo ciertas limitaciones; primero la muestra analizada fue de pequeño tamaño; segundo, a ambos grupos analizados se les dio un tratamiento anestésico en igualdad de condiciones, pero, se utilizó sevoflurane, el cual se ha descrito interacción con los relajantes neuromusculares. Tercero en esta investigación se incluyeron pacientes ASA I y II en condiciones clínicas estables, no se analizaron pacientes con comorbilidades graves como cardiópatas, enfermedades hepáticas e insuficiencia renal; cuarto, el periodo de observación de los pacientes fue corto, se recomiendan estudios con intervalos de observación más prolongados para evaluar más completamente la aparición de efectos adversos relacionados con las drogas de reversión específicamente. Y por ultimo no se monitorizó la profundidad anestésica.

Conclusión

Una vez analizados los resultados del estudio para dar cumplimiento a los objetivos planteados se puede concluir, que el sugammadex a 2 mg/kg es más eficaz y seguro que la neostigmina a 50 mcg/kg porque produjo, una recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular moderado inducido por rocuronio, menor incremento de las variables hemodinámicas a los 2 y 5 minutos posteriores a su administración, y menor incidencia de efectos adversos.

Recomendaciones

- Se recomienda el uso de sugammadex a 2 mg/kg en pacientes con bloqueo neuromuscular moderado inducido por bromuro de rocuronio.
- Realizar investigaciones con grupos poblacionales más grandes.
- Realizar estudios en pacientes de alto riesgo quirúrgico, con estatus físico ASA III o IV, así como pacientes pediátricos y embarazadas.
- Realizar estudios con pacientes bajo anestesia total endovenosa con propofol y comparar los hallazgos con sevoflurane.
- Aumentar el periodo de observación postoperatorio de los pacientes.
- Emplear sistemas de monitorización de la profundidad anestésica.
- Se recomienda el uso de la monitorización de la relajación neuromuscular tipo aceleromiografía, para la dosificación de los relajantes neuromusculares en base a valores de TOF y la reversión con sugammadex según lo establecido por los estudios a nivel mundial para mejorar los estándares de seguridad en la práctica anestésica cotidiana

REFERENCIAS

- 1.- Rees C, Hill R. Drugs in Anesthetic Practice. In Annual Reports in Medicinal Chemistry; Bristol, Ed.; Academic Press: New York, 1996; 31 (5): 41-50.
- 2.- HunterJM. New neuromuscular blocking drugs. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 1691-1699
- 3.- Hanson W. Pharmacology of neuromuscular blocking agents in the intensive care unit. Crit. Care Clin. 1994; 10: 779-97.
- 4.- Debaene B, Ploud P, Milli MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondespolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. Anesthesiology 2003; 98:1042-8
- 5.- Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, SkovgaardLT, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. Acta Anaesthesiol. Scand. 1997; 4: 1095-1103.
- 6.- Bevan, D.; Donati, F.; Kopman A. Reversal of neuromuscular blockade. Anesthesiology 1992; 77: 785-805.
- 7.- Grayling M; Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. Anaesthesia 2007; 62:806-9.
- 8.- McCourt K, Mirakhur R, Kerr C. Dosage of neostigmine for reversal of rocuronium block form two levels of spontaneous recovery. Anaesthesia. 1999;54: 851-55.
- 9.- Grove, A, Kaur, J, Muir, WA, Pow E, Tarver GJ, Zhang MQ. Oxyaniliniums as acetylcholinesterase inhibitors for the reversal of neuromuscular block. Bioorg. Med. Chem. Lett. 2002; 12,:193-96.
- 10.- Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. Anesth Analg. 2007;104:575-581.
- 11.- BooijLH. Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. Anaesthesia 2009; 64 (1): 31-37.
- 12.- Donati F. Sugammadex: a ciclodextrin to reverse neuromuscular blockade in anesthesia. Expert Opin Farmacother. 2008 9(8) : 1375-86.
- 13.- Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, Van Hiersel T. First human exposure of Org 25969. A novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. Anesthesiology 2005; 103:695-703.

- 14.- Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y. Org 25069 (sugammadex) a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Br J Anaesthesiol* 2006; 96:36–43
- 15.- Khunl-Brady K, Rex C, Sielenkamper A. Reversal of high-dose rocuronium with Org 25969. *Eur J Anaesthesiol*, 2005, (34):121.
- 16.- Rex C, Sielenkämper AW, Larsen PB, Prins ME, Eikermann M, Khuenl-Brady KS., et al. Reversal of high-dose rocuronium (1.2 mg/kg) with Org 25969. *Anesthesiology*, 2005 A1129.
- 17.-Lemmens H., El-Orbany M., Berry J.,Morte JB., Martin G. Sugammadex reverses profound vecuronium blockade more rapidly than neostigmine. *BMCAnesthesiol*. 2010;10(1):15
- 18.- Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Faster reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex vs neostigmine. *Anesthesiology*, 2008;109 (5): 816-24
- 19.- Alvarez-Gómez J, Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H. Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine. *Eur J Anaesthesiol*, 2010; (1):64-73.
- 20.- Sacan O, White P, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *AnesthAnalg*, 2007; 104:569–74.
- 21.- Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, PrinsME. Sugammadex (2.0 mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 mcg/kg). *Eur J Anaesthesiol*, 2000; 24 (10):874-81.
- 22.- Flockton E, Scanni E, Gomar C. Sugammadex after rocuronium provides faster recovery from neuromuscular blockade than neostigmine after cisatracurium. *Eur J Anaesthesiol*, 2007; 24(39):123
- 23.- Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology* 2009; 110(5): 1020-25

- 24.- Vanacker B, Vermeyen K, Struys M, Rietbergen H, Vandermeersch E, Saldien V et al. reversal of rocuronium-induced neuromuscular bloq with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *AnesthAnalg* 2007; 104: 563-8.
- 25.- Dahl V, Pendeville P, Hollmann M, HeierT, Abels E, Blobner M. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anesthesiol.* 2009;26 :874-884.
- 26.- Morgan E, Mikhail M, Murray M. *Anestesiología Clínica.* 4ª ed, McGraw –Hill, México 2006; Cap 9: pg 199-220
- 27.- Bozzo R. Bloqueadores neuromusculares nodespolarizantes. En: Alderete J, Paladino M. *Farmacología para anestesiólogos.* Argentina: Editorial Corpuslibros; 2007: 249-271
- 28.- Fuchs T, Claudius C, Skovgaard I, Eriksson I, Mirakhur R, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *ActaAnaesthesiologicascandinavica* 2007; 51: 789 – 808
- 29.- Murphy G, Szokol J, Marymont J, Greenberg S, Avram M, Vender J et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology:* 2008; (109)3: 389-398
- 30.- Viby-Mogensen J, Howardy P, Chraemmer B. Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating and intense nodespolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1981; 55:458- 61
- 31.- Morgan E, Mikhail M, Murray M. *Anestesiología Clínica.* 4ª ed, McGraw –Hill, México 2006; Cap 6: pg 115-152
- 32.- Jara R, Mercuriali A. Criterios para reversión farmacológica. En: Alderete J, Paladino M. *Farmacología para anestesiólogos.* Argentina: Editorial Corpuslibros; 2007: 301-309
- 33.- Gualco R. *Farmacología de los Antagonistas Muscarínicos.* En: Alderete J, Paladino M. *Farmacología para anestesiólogos.* Argentina: Editorial Corpuslibros; 2007: 85-88

ANEXOS.

Anexo 1.

Tabla 1. Características de la muestra según grupos.

Variables	Grupos		P
	Sugammadex	Neostigmina / atropina	
N	35	35	-
Edad	38 ± 12	38 ± 14	0,964
Tiempo quirúrgico	152 ± 70	141 ± 68	0,509
IMC	25,3 ± 2,6	24,4 ± 1,8	0,130
Sexo			1,000
Masculino	18 (51,4%)	19 (54,3%)	
Femenino	17 (48,6%)	16 (45,7%)	
ASA			0,597
I	26 (74,3%)	24 (68,6%)	
II	9 (25,7%)	11 (31,4%)	
Dosis total de rocuronio	59,7 ± 18,2	52,4 ± 15,9	0,079
Tiempo de reversión (cociente TOF > 0.9) (min)	2,2	12,1	0,01

Tabla 2. Tipos de cirugías realizadas en los pacientes estudiados.

Tipo de Cirugía	N	%
Abdomen y Pelvis	30	42.85
Columna	23	32.85
Traumatológicas	11	15.71
Cráneo	3	4.28
Estéticas	2	2.85
Oftalmología	1	1.42
Total	70	100.0

Gráfico 1. Tiempo de Reversión (obtención cociente TOF > 0,9).

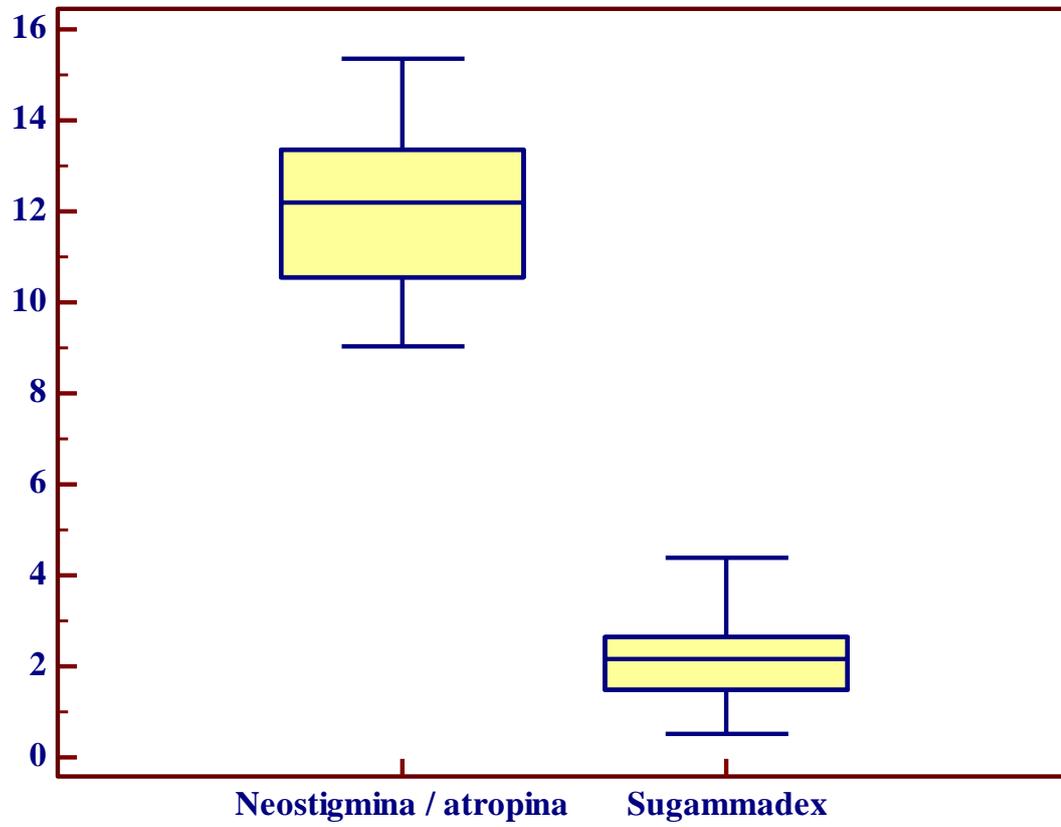


Tabla 3. Variación de la Presión Arterial Sistólica (PAS) según grupo y tiempo.

Grupos	5 minutos Antes	2 minutos Después	5 minutos Después
Sugammadex	109±13	114±13	114±12
Neostigmina	104±9	117±10	124±10
P	0.076	0.245	0.001

Comparaciones intragrupos:

En sugammadex:

5min antes vs 2 min después: $p = 0,002$

5 min antes vs 5 min después: $p = 0,001$

2 min después vs 5 min después: $p = 0,626$

En neostigmina/atropina:

5 min antes vs 2 min después: $p = 0,001$

5 min antes vs 5 min después: $p = 0,001$

2 min después vs 5 min después: $p = 0,001$

Gráfico 2. Variación de la Presión Arterial Sistólica (PAS) según grupo y tiempo.

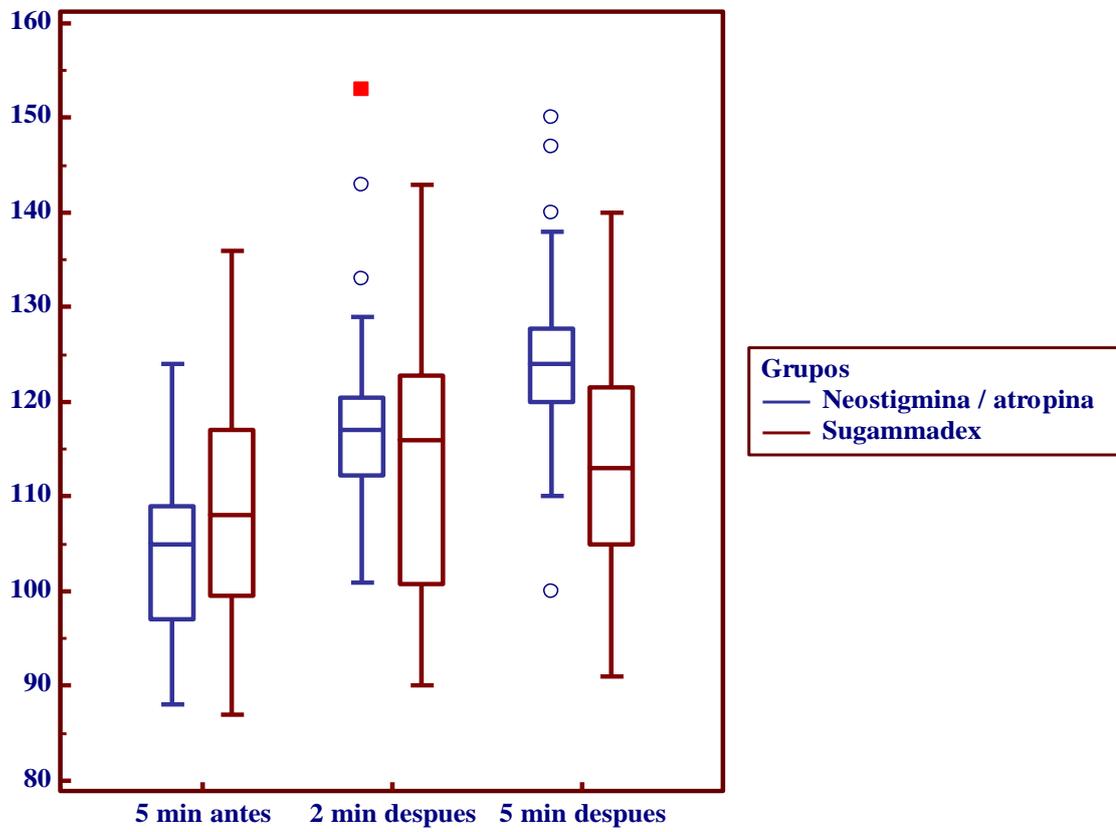


Tabla 4. Variación de la Presión Arterial Diastólica (PAD) según grupo y tiempo.

Grupos	5 minutos Antes	2 minutos Después	5 minutos Después
Sugammadex	66±10	70±10	72±10
Neostigmina	66±10	75±8	82±9
P	0.794	0.034	0.001

Comparaciones intragrupos:

En sugammadex:

5 min antes vs 2 min después: $p = 0,003$

5 min antes vs 5 min después: $p = 0,001$

2 min después vs 5 min después: $p = 0,440$

En neostigmina/atropina:

5 min antes vs 2 min después: $p = 0,001$

5 min antes vs 5 min después: $p = 0,001$

2 min después vs 5 min después: $p = 0,001$

Gráfico 3. Variación de la Presión Arterial Diastólica (PAD) según grupo y tiempo.

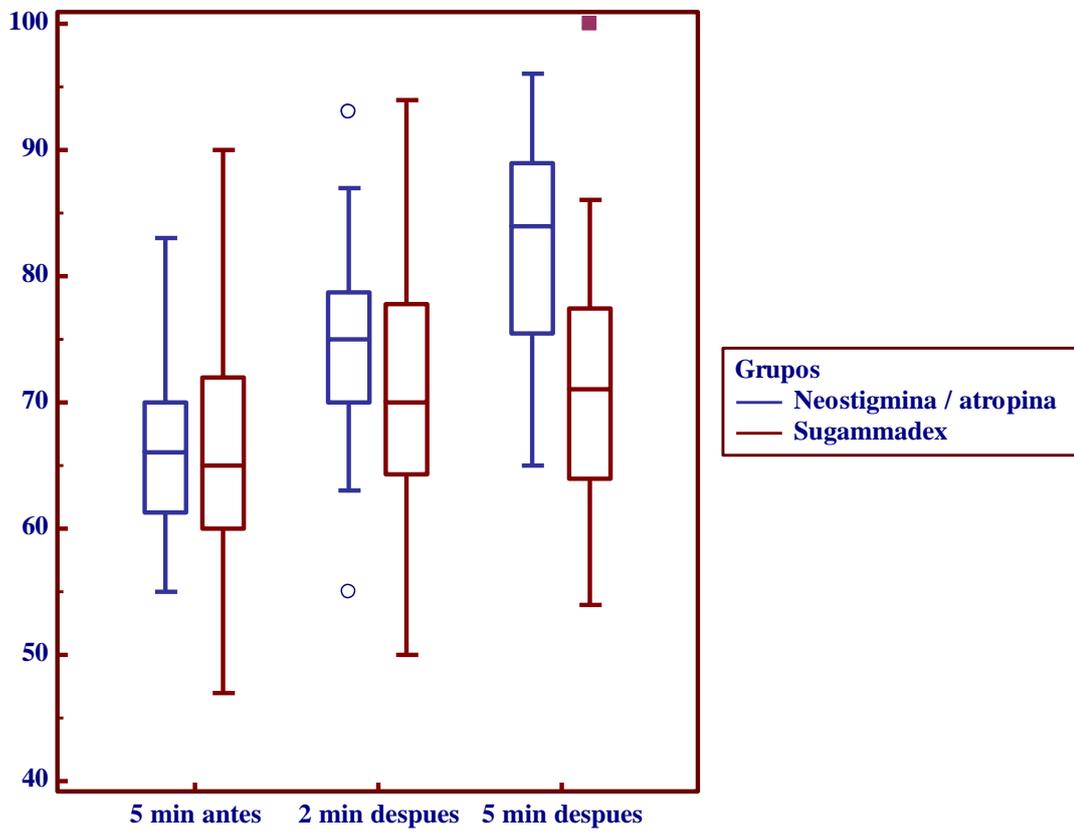


Tabla 5. Variación de la Presión Arterial Media (PAM) según grupo y tiempo.

Grupos	5 minutos Antes	2 minutos Después	5 minutos Después
Sugammadex	80±10	85±10	86±9
Neostigmina	79±7	89±8	96±8
P	0.794	0.034	0.001

Comparaciones intragrupos:

En sugammadex:

5 min antes vs 2 min después: $p = 0,003$

5 min antes vs 5 min después: $p = 0,001$

2 min después vs 5 min después: $p = 0,440$

En neostigmina/atropina:

5 min antes vs 2 min después: $p = 0,001$

5 min antes vs 5 min después: $p = 0,001$

2 min después vs 5 min después: $p = 0,001$

Gráfico 4. Variación de la Presión Arterial Media (PAM) según grupo y tiempo.

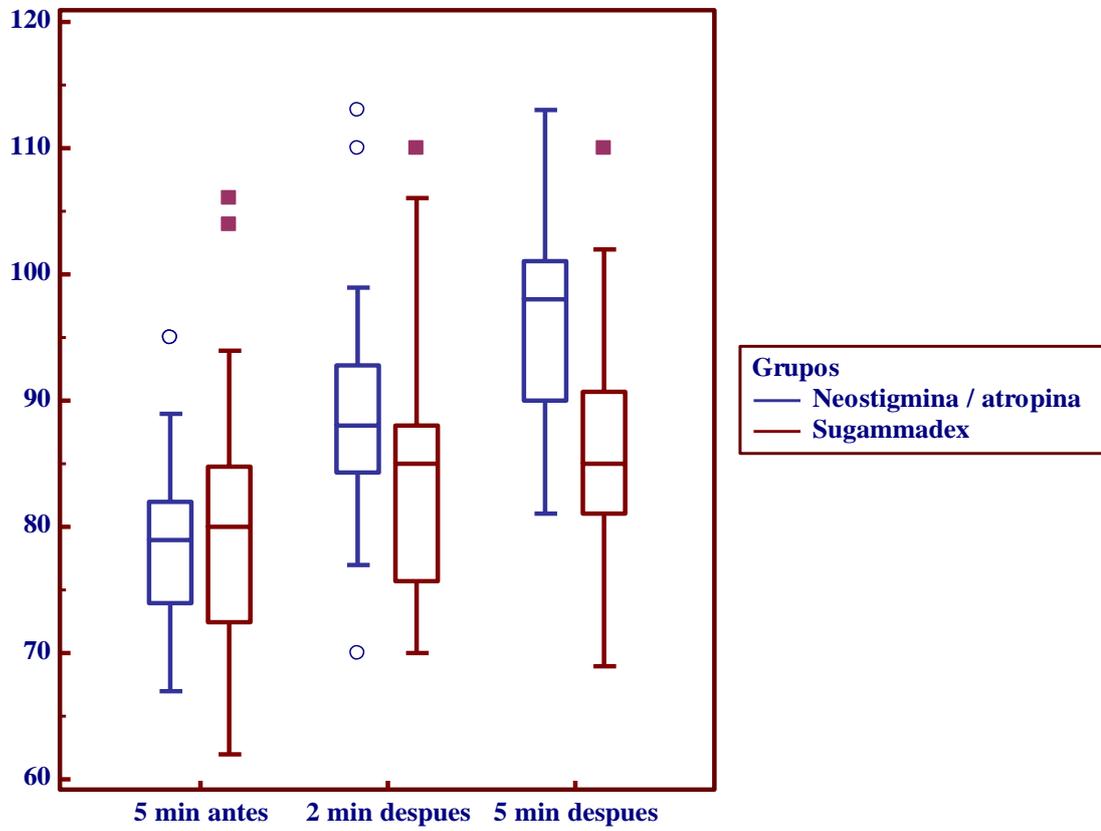


Tabla 6. Variación de la FC según grupo y tiempo.

Grupos	5 minutos Antes	2 minutos Después	5 minutos Después
Sugammadex	72±11	78±13	79±12
Neostigmina	68±8	83±10	94±11
P	0.078	0.048	0.001

Comparaciones intragrupos:

En sugammadex:

5 min antes vs 2 min después: $p = 0,001$

5 min antes vs 5 min después: $p = 0,001$

2 min después vs 5 min después: $p = 0,266$

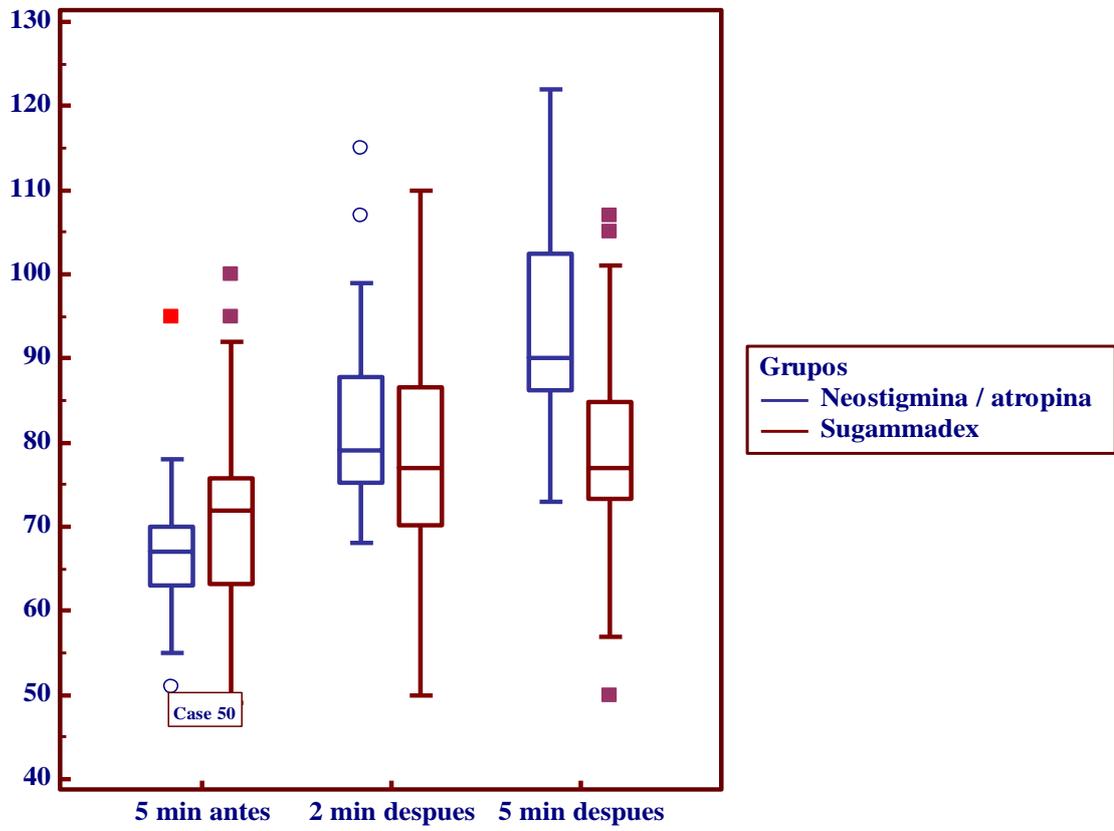
En neostigmina/atropina:

5 min antes vs 2 min después: $p = 0,001$

5 min antes vs 5 min después: $p = 0,001$

2 min después vs 5 min después: $p = 0,001$

Grafico 5. Variación de la FC según grupo y tiempo.



Anexo 2. Instrumento de Recolección de Datos

Grupo N: Grupo S:

Nombre y Apellidos: _____ N° Historia _____

Edad _____ Peso(Kg): _____ Talla (mts): _____ IMC (mt/Kg): _____ ASA: _____

Antecedentes Personales: _____ alergias _____

Medicamentos de uso crónico: _____ creatinina _____

Qx propuesta: _____ Inicio: _____ Finalización: _____ Duración: _____

Dosis total de rocuronio: _____ (mgs) Tiempo de obtención TOF \geq 0.9: _____ (min)

1.- Variables hemodinámicas:

Parámetros hemodinámicos	Antes de reversión	Después de reversión	
	5 minutos	2 minutos	5 minutos
FC			
PAS			
PAD			

2.- Efectos Adversos:

Efectos adversos	Si	No
Sialorrea		
Nauseas		
Vómitos		
Broncoespasmo		
Arritmias		

Anexo 3.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ C.I. _____ de _____ años de edad, acepto voluntariamente participar en el estudio de investigación titulado: SUGAMMADEX VERSUS NEOSTIGMINA EN LA REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR , realizado por los investigadores: Briceño María, Guédez Luis.

A usted se le ha solicitado que participe en un estudio que incluye 70 pacientes el cual pretende comparar la eficacia y seguridad del sugammadex como droga de reversión del bloqueo neuromuscular versus la neostigmina.

Acepto que al firmar este consentimiento no renuncio a mis derechos legales como participante en un estudio de investigación, y, estoy consciente que puedo interrumpir mi participación en cualquier momento sin que esta decisión me perjudique.

Además, los datos que me identifican no podrán ser divulgados por los investigadores, al menos que la ley lo exija y sólo se utilizarán con fines científicos.

Expreso que he leído el protocolo de investigación que se me ha suministrado y he recibido respuestas a todas mis preguntas y dudas, por parte del equipo médico.

Firma del paciente: _____

Testigo: _____

Autores firmas:

Briceño María: _____ Guedez Luis: _____

Teléfono: 0426- 5179371

Teléfono: 0412- 3006073

Fecha: _____

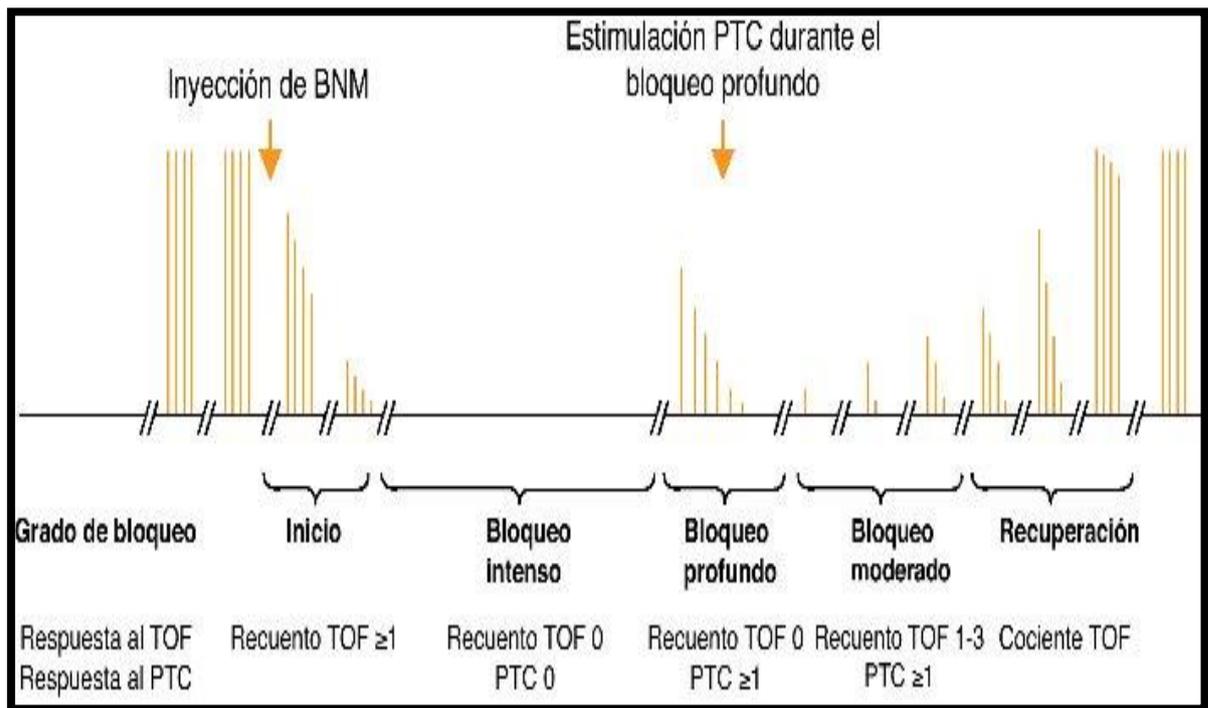
Anexo 4. Figura 1: Estrategias para la reversión del bloqueo neuromuscular.

ESTRATEGIA PARA LA REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR AL FINAL DE LA CIRUGÍA			
Numero de twitches al TOF en el aductor del pulgar	Otros datos	Si son usados atracurio, cisatracurio, rocuronio o vecuronio	Si son usados rocuronio o vecuronio y hay disponibilidad sugammadex
0	PTC = 0	Ventilar al paciente, esperar por 4 twitches	Sugammadex 8- 16 mg/kg
0	PTC = 0	Ventilar al paciente, esperar por 4 twitches	Sugammadex 4 mg/kg
1-3		Ventilar al paciente, esperar por 4 twitches	Sugammadex 2 mg/kg
4	Desvanecimiento del TOF presente	Neostigmina 0.04-0.05 mg/kg *	Sugammadex 2mg/kg
4	Desvanecimiento del TOF no evaluado por observación o tacto	Neostigmina 0.02-0.04 mg/kg* Edrofonio 0.2- 0.5 mg/kg*	
4	Cociente TOF (T4/T1) ≥ 0.9	No requerida reversión	No requerida reversión

TOF = tren de cuatro; PTC = conteo post tetánico; T4/T1 cociente TOF;
*Con atropina o glicopirrolato

Fuente: Fuchs T, Claudius C, Skovgaard I, Eriksson I, Mirakhur R, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision.

Anexo 5.- Figura 2: Grados de bloqueo después de una dosis de intubación normal de bloqueante no despolarizante, clasificación mediante estimulación con tren de cuatro (TOF) o conteje postetánico (PTC). Durante el bloqueo intenso no hay respuesta a la estimulación TOF o PTC. Durante el bloqueo profundo, hay respuesta al PTC pero no al TOF. Bloqueos intenso y profundo forman en conjunto “el periodo de no respuesta” a la estimulación TOF. La reaparición de la respuesta al TOF precede el comienzo del bloqueo moderado. Finalmente, cuando todas las respuestas a la estimulación TOF están presentes y el cociente TOF puede ser medido, el periodo de recuperación comienza.



Fuente: Fuchs T, Claudius C, Skovgaard I, Eriksson I, Mirakhur R, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision.

Anexo 6.-Figura 3: TOF WATCH (Organon®).



Fuente: Tomado de www.moremedical.com

Anexo 7. Operacionalización de Variables

Variable	Tipo	Escala
Sexo	Categórica	M= masculino F= femenino
Edad	Ordinal	Años
ASA	Ordinal	1,2,3,4,5
Peso	Continua	Kilogramos (kgs)
Talla	Continua	Metros (mts)
Índice de masa Corporal	Continua	Kgs/mt ²
Frecuencia cardíaca	Continua	Latidos x minuto (lxmin)
Presión arterial sistólica	Continua	mmHg
Presión arterial diastólica	Continua	mmHg
Presión arterial media	Continua	mmHg
Temperatura	Continua	Grados centígrados (°C)
Dosis total de bromuro de rocuronio	Continua	Miligramos (mgs)
Dosis total de neostigmina	Continua	Miligramos (mgs)
Dosis total de sugammadex	Continua	Miligramos (mgs)
Tiempo de obtención cociente TOF T4/T1 ≥ 0.9	Continua	Minutos (min)

