



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTE DOCTOR DOMINGO LUCIANI

**COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA ELECTIVA: DOSIS MÍNIMA EFECTIVA
DE SUGAMMADEX PARA REVERSIÓN DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR
MODERADO CON BROMURO DE VECURONIO**

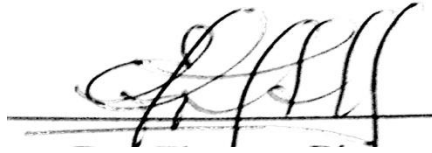
Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de
Especialista en Anestesiología

Luis Alfredo Pérez Terán

Viviana Carolina Gallo Caicedo

Tutor: Eloymar G. Rivero Novoa

Caracas, diciembre 2016



Eloymar Gisela Rivero Novoa

Tutor



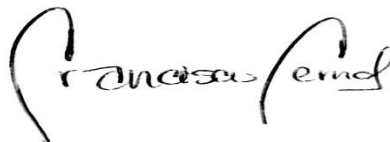
Luis Miguel Martínez Gómez

Director del Programa de Especialización en
Anestesiología



María Teresa Maduro Moros

Coordinador del Programa de Especialización en
Anestesiología



Francisco Fernández

Asesor Estadístico

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	3
MÉTODOS	33
RESULTADOS	36
DISCUSIÓN	41
REFERENCIAS	45
ANEXOS	53

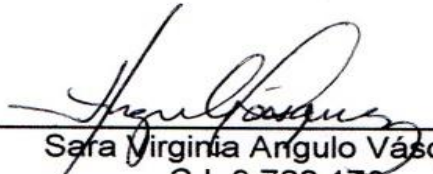


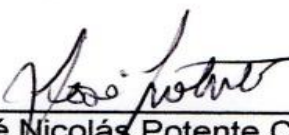
VEREDICTO

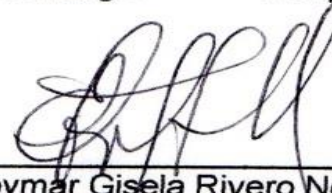
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **VIVIANA CAROLINA GALLO CAICEDO**, portadora de C.I V- 19.671.688, bajo el título "**COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA ELECTIVA: DOSIS MÍNIMA EFECTIVA DE SUGAMMADEX PARA REVERSIÓN DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR MODERADO CON BROMURO DE VECURONIO**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA - HDL**, dejan constancia de lo siguiente:

- 1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 08 de diciembre de 2016 a las 10:00 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en el Auditorio del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.
- 2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.
- 3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 08 días del mes de diciembre del año 2016, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado la profesora Eloymar Gisela Rivero Novoa.


Sara Virginia Angulo Vásquez
C.I. 9.722.170
Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani


José Nicolás Potente Chacón
C.I. 8.555.191
Hospital Universitario de Caracas


Eloymar Gisela Rivero Novoa
Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"
C.I. 11.944.985
Tutor





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

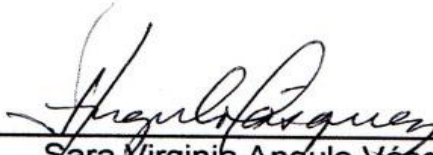


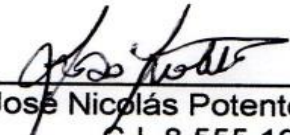
VEREDICTO

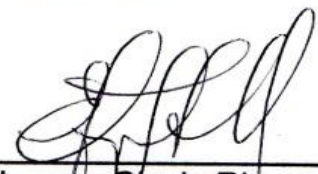
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por: **LUIS ALFREDO PÉREZ TERÁN** portador de C.I V.-16.890.778, bajo el título "**COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA ELECTIVA: DOSIS MÍNIMA EFECTIVA DE SUGAMMADEX PARA REVERSIÓN DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR MODERADO CON BROMURO DE VECURONIO**", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGIA - HDL**, dejan constancia de lo siguiente:

- 1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 08 de diciembre de 2016 a las 10:00 am, para que el autor lo defendiera en forma pública, lo que éste hizo en el Auditorio del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.
- 2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió **APROBARLO**, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por el autor, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.
- 3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE** al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 08 días del mes de diciembre del año 2016, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado la profesora Eloymar Gisela Rivero Novoa.


Sara Virginia Angulo Vasquez
C.I 9.722.170
Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"


José Nicolás Potente Chacón
C.I. 8.555.191
Hospital Universitario de Caracas


Eloymar Gisela Rivero Novoa
Hospital General del Este "Dr. Domingo Luciani"
C.I 11.944.985
Tutor



COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA ELECTIVA: DOSIS MÍNIMA EFECTIVA DE SUGAMMADEX PARA REVERSIÓN DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR MODERADO CON BROMURO DE VECURONIO

Luís Alfredo Pérez Terán, C.I: 16.890.778. Sexo: masculino, E-mail: lperezteran@hotmail.com. Teléfono: 0412-6204050. Dirección: Hospital General del Este: “Dr. Domingo Luciani”. Curso de Especialización en Anestesiología

Viviana Carolina Gallo Caicedo, C.I: 19.671.688. Sexo: femenino, E-mail: vivicgc@gmail.com. Teléfono: 0412-2847484. Dirección: Hospital General del Este: “Dr. Domingo Luciani”. Curso de Especialización en Anestesiología.

Eloymar Rivero, C.I: 11.944.985. Sexo: femenino, E-mail: eloymarrivero@gmail.com. Teléfono.: 0412-6221426. Dirección: Hospital General del Este: “Dr. Domingo Luciani”. Especialista en Anestesiología.

RESUMEN: Objetivo: Determinar dosis mínima efectiva de sugammadex para reversión de bloqueo neuromuscular moderado con bromuro de vecuronio. **Métodos:** se determinó el grado de bloqueo neuromuscular durante inducción, mantenimiento y reversión de la anestesia con bromuro de vecuronio utilizando Tren de Cuatro (TOF) en 59 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva, divididos en 2 grupos al azar según dosis de reversión con sugammadex. Se midió relajación residual con TOF. **Resultados:** el 100% de los pacientes logró reversión del bloqueo neuromuscular (BNM) con ambas dosis de sugammadex, entre los 3- 6 minutos posteriores a su administración. **Discusión:** la reversión de un BNM moderado usando sugammadex a dosis desde 1 mg/Kg, se logró de manera efectiva y segura en todos los pacientes estudiados, con posibilidad de parálisis residual en un 1,69%. **Conclusiones:** 1mg/Kg de sugammadex es la dosis mínima efectiva para lograr la reversión de un BNM moderado con vecuronio, con apoyo de la monitorización con TOF.

Palabras clave: Vecuronio, Sugammadex, Relajantes Neuromusculares, TOF, Bloqueo Residual

ABSTRACT: Objective: Determine minimum effective dose of sugammadex required for reversal of moderate neuromuscular blockade using vecuronium bromide. **Methods:** the degree of neuromuscular blockade was determined during induction, maintenance and reversal of anesthesia with vecuronium bromide using a train of four (TOF) in patients undergoing elective laparoscopic cholecystectomy, divided into 2 groups randomly according to the dose of reversal with sugammadex. Residual relaxation was measured with TOF. **Results:** 100% of patients, achieved reversal of neuromuscular blockade (NMB) with both doses of sugammadex, between 3- 6 minutes after administration. **Discussion:** reversal of a moderate NMB using sugammadex at doses of 1 mg / kg was effective in all patients studied, with the possibility of residual paralysis at 1.69%. **Conclusions:** 1mg / Kg of sugammadex is the minimum effective dose to achieve reversion of a moderate NMB with vecuronium, with the support of TOF monitoring.

Key words: Vecuronium, Sugammadex, Neuromuscular Relaxants, TOF, Residual Blockade

INTRODUCCIÓN

Los pacientes quirúrgicos que requieren anestesia general, a menudo reciben un fármaco bloqueante neuromuscular junto con el régimen anestésico. La anestesia general se sustenta en base a fármacos hipnóticos para inducir el sueño y producir amnesia, anestésicos para evitar el dolor y bloqueantes neuromusculares para mantener inmóvil al paciente y facilitar la intubación y la ventilación, los cuales actúan mediante la paralización completa de los músculos, incluidos los de la respiración.

El uso de bloqueantes neuromusculares permite ajustar el grado de relajación muscular en forma independiente de la profundidad anestésica, facilitando las técnicas quirúrgicas, evitando la necesidad de mantener planos muy profundos de anestesia y, por tanto, el uso de altas concentraciones de fármacos que contribuyen en gran medida a aumentar la tasa de mortalidad por causas anestésicas ⁽¹⁾.

La introducción de nuevos bloqueantes neuromusculares de latencia corta y diferentes vidas medias de eliminación ha permitido el uso racional de estos medicamentos de acuerdo con las necesidades quirúrgicas y las indicaciones del paciente, sin aumentar los costos ni los tiempos de cirugía.

La monitorización neuromuscular (MNM) es el único método satisfactorio que permite determinar un grado de bloqueo neuromuscular al estimular un nervio motor con una corriente eléctrica y observar el grado de contracción de los músculos inervados por ese nervio. También es útil para mantener un bloqueo neuromuscular adecuado y es de gran utilidad en el diagnóstico de la parálisis residual ⁽²⁾.

La parálisis residual postoperatoria disminuye la sensibilidad de los quimiorreceptores, la respuesta ventilatoria a la hipoxia y el tono de los músculos laríngeos y faríngeos y por lo tanto aumenta los riesgos de aspiración y complicaciones pulmonares ⁽³⁾.

Planteamiento y delimitación del problema

Una de las fases que más preocupa al anestesiólogo es la reversión del bloqueo neuromuscular; si bien la relajación neuromuscular es un procedimiento comúnmente utilizado en la práctica médica, no está exento de riesgos, y la correcta utilización de los fármacos que lo producen requiere conocer cuáles son las alternativas terapéuticas, sus indicaciones, así como los mecanismos de monitorización y reversión del mismo.

La reversión del bloqueo se refiere a la finalización del bloqueo muscular inducido farmacológicamente, los reversores se suelen administrar cuando el bloqueo no se ha recuperado de forma espontánea al final del procedimiento. Los inhibidores de la acetilcolinesterasa como la neostigmina y edrofonio han sido los agentes reversores más utilizados en la práctica anestésica; sin embargo, su uso puede causar efectos adversos colinérgicos que incluyen desde trastornos gastrointestinales hasta eventos cardiovasculares ⁽⁴⁾.

Estos agentes inhibidores de la acetilcolinesterasa, en la práctica clínica son utilizados en asociación con antagonistas muscarínicos del receptor de acetilcolina debido a sus efectos adversos; asimismo, como consecuencia de su mecanismo de acción, no son capaces de revertir un bloqueo muscular profundo.

Debido a estas características, se hace necesaria la utilización de nuevos fármacos con mínimos efectos colaterales y que posean la capacidad de revertir eficientemente el bloqueo neuromuscular, independientemente de su profundidad. Actualmente, una de las alternativas es el uso de ciclodextrinas sintéticas como el sugammadex ⁽⁵⁾.

Estudios en vivo han demostrado que sugammadex revierte rápidamente el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, incluyendo el bloqueo profundo; en este sentido, se ha determinado que un bloqueo neuromuscular profundo puede ser totalmente revertido rápidamente cuando se administra este fármaco 3 minutos después de la administración de rocuronio a dosis de 0,6 mg/kg e inclusive a dosis superiores. Adicionalmente, se ha observado una adecuada relación dosis repuesta para la reversión del bloqueo producido tanto por este fármaco como por otros agentes similares como el vecuronio ⁽⁶⁾.

La necesidad de disminuir los efectos secundarios de la relajación neuromuscular como parálisis residual, llevó a plantear la siguiente interrogante: ¿Cuál es la dosis mínima efectiva de sugammadex necesaria para revertir un bloqueo neuromuscular moderado con bromuro de vecuronio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva?

La búsqueda de la respuesta a esta interrogante, llevó a promover el desarrollo de este estudio el cual se desarrolló con los pacientes de los diferentes servicios de cirugía del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani programados para colecistectomía laparoscópica electiva, a cargo de los residentes del postgrado de anestesiología, bajo la tutoría de un especialista durante el periodo de tiempo comprendido entre los meses de abril y octubre del año 2016.

Justificación e importancia

Los efectos residuales del bloqueo neuromuscular están bien descritos; pueden inducir síntomas desagradables que van desde la debilidad muscular hasta eventos respiratorios críticos ⁽⁷⁾.

Hasta 2 horas después de una dosis en bolo única de cualquier relajante muscular no despolarizante (RMND) de duración intermedia, un tercio de los pacientes tienen un tren de cuatro (TOF) de menos de 0,9 ⁽⁷⁾.

Durante décadas, los anestesiólogos han tenido tres opciones para evitar la curarización residual postoperatoria y sus complicaciones; pueden optar por no utilizar relajantes musculares en lo absoluto, sin embargo, no se considera lo más adecuado por varias razones: la intubación endotraqueal sin usar relajantes neuromusculares aumenta la posibilidad de una difícil intubación, riesgo de trauma laríngeo iatrogénico, y disfonía post operatoria ⁽⁸⁾.

Se puede esperar hasta que se metabolice el relajante muscular y se recupere totalmente de forma espontánea la función del músculo y de la transmisión neuromuscular; sin embargo, aparte de las diferentes duraciones de acción de los relajantes sobre los diferentes músculos, también hay enormes diferencias interindividuales en la velocidad en que los relajantes musculares son metabolizados y por lo tanto, en lo rápido que el paciente se recupere de la parálisis o se puede antagonizar el efecto residual de los relajantes musculares con un inhibidor de la colinesterasa, por ejemplo, neostigmina, pero este antagonismo, sin

embargo, tiene deficiencias, ya que sólo se puede usar si la función neuromuscular se ha recuperado hasta cierto grado ⁽⁸⁾.

Con la invención de sugammadex, una nueva posibilidad de reversión del bloqueo neuromuscular fue presentada a la práctica de la anestesia; según los datos publicados, sugammadex, revierte rápidamente (2-5 minutos) el bloqueo neuromuscular superficial y profundo inducido por rocuronio y vecuronio, sin estar conectado con eventos adversos graves ⁽⁹⁾. Sin embargo, se describe que no hay dosis recomendadas para la reversión inmediata de un bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio; las dosis de sugammadex para revertir un bloqueo profundo con conteo postetánico (CPT) de 1-2 o moderado (TOF 0,2) inducido por vecuronio son los mismos que para el rocuronio; sin embargo, debido a la menor afinidad, la velocidad de recuperación del bloqueo neuromuscular es ligeramente más lento ⁽¹⁰⁾.

La importancia de este estudio radica principalmente en realizar la comparación de dos dosis de sugammadex, y, observar si ambas permiten la reversión completa de un bloqueo neuromuscular (BNM) moderado inducido por bromuro de vecuronio, en vista de no existir suficientes estudios que describan con precisión la capacidad que tiene el sugammadex para revertir este tipo de BNM. La necesidad que surge de realizar esta investigación, pionera a nivel institucional y nacional, es proveer de información al anestesiólogo, para el uso adecuado de estos fármacos y el establecimiento de protocolos al momento de la reversión del bloqueo neuromuscular guiado por TOF, que permita un adecuado abordaje del paciente sometido a cirugía, para ofrecerle mejor desarrollo intraoperatorio y postoperatorio, manteniendo bajo niveles de seguridad las dosis calculadas, evitando la sobredosificación o subdosificación del RNM y los agentes para reversión de BNM.

Antecedentes

En 1954, Beecher y Todd ⁽¹¹⁾ sugieren que el uso de agentes bloqueantes neuromusculares podría aumentar significativamente la tasa de mortalidad durante la anestesia general. Estos resultados no sólo se deben a la falta de uso de rutina de la ventilación controlada en estos pacientes, sino también a la parálisis residual y probables eventos respiratorios críticos después de la cirugía.

Por lo tanto, en la primera década de los 60, Fuchs y colaboradores ⁽⁷⁾ mencionan que fue Cecil Gray quien sugirió que la administración rutinaria de 5 mg de neostigmina al final de la cirugía previene la parálisis residual cuando se usaron bloqueantes neuromusculares de acción prolongada.

Desde hace más de 40 años los agentes anticolinesterásicos han sido ampliamente utilizados para revertir el bloqueo neuromuscular. Muchos estudios han confirmado la eficacia de estos fármacos; Baillard *et al.* ⁽¹²⁾ demostraron que la tasa de parálisis residual en la sala de recuperación disminuyó significativamente por el uso rutinario de la vigilancia del bloqueo neuromuscular en asociación con la administración de neostigmina cuando se detectó la parálisis residual. La tasa de bloqueo residual, definida como una relación TOF <0,9 disminuyó de 62 a 3%, lo que confirma el beneficio de la reversión en la práctica anestésica de rutina.

Arbous *et al.* ⁽¹³⁾ mediante el estudio de la tasa de morbilidad y mortalidad en más de 850.000 pacientes en Holanda, demostraron que el uso de agentes de reversión produce una disminución importante de la morbilidad y mortalidad (odds ratio: 0,10; intervalo de confianza del 95%: 0,032-0,314).

Se estudió que la reversión de un bloqueo moderado (al menos 2 respuestas al TOF) después del uso de neostigmina no es tan rápido como se pensaba. Kopman ⁽¹⁴⁾ demostró que cuando la neostigmina se usó en su estudio donde se comparaba la reversión de un bloqueo muscular moderado de rocuronio vs. cisatracurio, el TOF ratio alcanzó 0,76 y 0,72, respectivamente 10 min después de la administración.

Estos resultados fueron confirmados por Blobner *et al.* ⁽¹⁵⁾ quienes demostraron que el tiempo medio posterior a la administración de neostigmina para alcanzar un TOF de 2 contracciones fue de 18,5 min. Un dato importante fue la variabilidad interindividual; incluso 60 minutos después de la administración de neostigmina menos del 90% de los pacientes había alcanzado un TOF ratio de 0,9. Estos resultados tienen consecuencias clínicas, ya que está demostrado que proporciones del TOF ratio menores de 0,9 se asocian con eventos respiratorios adversos, incluida la reducción de los volúmenes de las vías respiratorias superiores, obstrucción de la vía aérea, eventos de hipoxemia, y complicaciones pulmonares postoperatorias ⁽¹⁶⁾.

Hay otra limitación importante de la neostigmina; es eficiente sólo después del inicio de la recuperación espontánea, por lo tanto, siempre ha sido una necesidad la búsqueda de un agente que revierta rápidamente el bloqueo neuromuscular, independientemente de su profundidad ⁽¹⁶⁾.

En los postulados de Bom ⁽¹⁷⁾ se desarrolló un procedimiento alternativo, en el cual se utilizaron ciclodextrinas modificadas, que encapsulan en el plasma las moléculas de los RMND y forman complejos huésped-receptor, lo cual produce el cese del efecto relajante en 2-3 minutos, incluso en grados de bloqueo profundo.

La primera utilización de estas ciclodextrinas en humanos se realizó en el Hospital Stuivenberg de Amberes (Bélgica) en 29 voluntarios con dosis de 0,1 a 8 mg/Kg. Los resultados se comunicaron en el Congreso Anual de la American Society of Anesthesiologists (ASA) celebrado en Orlando en 2002, presentándose como artículo en 2005. Sobre la base de estos resultados en Fase I, se ha desarrollado un modelo farmacocinético/ farmacodinámico basado en el mecanismo de acción, capaz de predecir con seguridad la farmacocinética y farmacodinamia de la interacción sugammadex-rocuronio, que sirve también para investigar las interacciones potenciales de sugammadex con otros fármacos. Los estudios correspondientes a las Fases II y III, tanto en Estados Unidos y Japón como en distintos países europeos, finalizaron en octubre de 2006 con un total de 1900 pacientes estudiados ⁽¹⁸⁾.

Gijsenbergh y sus colegas ⁽¹⁹⁾ describieron el uso seguro de sugammadex en los seres humanos tras el éxito en estudios con animales. Los investigadores inscribieron 29 voluntarios varones sanos para determinar la farmacocinética y la seguridad de sugammadex. Encontraron que el medicamento se tolera bien y es efectivo en la reversión del bloqueo neuromuscular producido por el rocuronio. Los efectos secundarios fueron generalmente leves, con alteración del gusto (disgeusia) y sequedad de la boca en dos voluntarios. En 8 de los sujetos se produjo una prolongación del intervalo QT corregido (QTc) de los cuales tres recibieron sugammadex; el QTc más largo fue de 461 ms, 30 minutos después de la administración de una dosis de 4 mg/Kg.

Shields y colaboradores ⁽²⁰⁾ encontraron que el sugammadex es eficaz en la reversión del bloqueo neuromuscular profundo, producido por rocuronio. La dosis efectiva para la reversión del relajante se determinó que era entre 2-4 mg/kg.

Sorgenfrei ⁽²¹⁾ observó que a dosis por encima de 2 mg/kg, sugammadex revertía el bloqueo inducido por rocuronio de una manera dependiente de la dosis.

En un trabajo realizado por Cammu *et al.* ⁽²²⁾, los pacientes que participaron recibieron dosis de 0,1 mg/kg de vecuronio; este estudio demostró que sugammadex tiene una eficacia similar cuando es utilizado para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio, tales como en aquellos estudios que documentan la eficacia para revertir el bloqueo neuromuscular a base de rocuronio. Además encontraron que los niveles plasmáticos de sugammadex disminuyen de manera más lenta que los niveles plasmáticos de rocuronio, lo que sugiere menor probabilidad de bloqueo residual.

Dahl *et al.* ⁽²³⁾ examinaron la seguridad de sugammadex en pacientes con enfermedad cardiovascular sometidos a cirugía no cardíaca. Los investigadores concluyeron que sugammadex era seguro para su uso en pacientes con isquemia, enfermedades del corazón, insuficiencia cardíaca crónica, o arritmia categorizada según la New York Heart Association (NYHA) como clase funcional II o III. Hubo 3 episodios de prolongación de QTc entre los pacientes incluidos, pero no se pudo determinar de manera concluyente si la prolongación se asoció con la administración de sugammadex. Los investigadores sugirieron que la prolongación del QTc puede haber sido un efecto directo del anestésico, en lugar de deberse al sugammadex.

Amao y colaboradores ⁽²⁴⁾ evaluaron 77 pacientes ASA II-III con enfermedad pulmonar subyacente; todos recibieron sugammadex a dosis de 2 o 4 mg/kg. Informaron de dos episodios de broncoespasmo en pacientes con historia conocida de asma después de la administración de una dosis de 4 mg/kg. No encontraron diferencias significativas en el postoperatorio en cuanto a disminución de los parámetros funcionales pulmonares tales como la capacidad vital forzada (FVC) o volumen espiratorio forzado máximo en 1 segundo (VEF1).

Staals *et al.* ⁽²⁵⁾ examinaron la farmacocinética y la seguridad del uso de sugammadex en pacientes con enfermedad renal preexistente. En este estudio, 15 pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina (Crcl) menor a 30 ml / min) se compararon con 15 pacientes con creatinina normal; cada grupo recibió sugammadex 2 mg/kg con la aparición de la segunda respuesta de contracción con TOF tras una parálisis con rocuronio. Encontraron que sugammadex revertía de forma efectiva la parálisis en pacientes con enfermedad renal y no se reportaron casos de recurarización, lo que confirma que el complejo sugammadex-rocuronio es extremadamente estable y que el aclaramiento extrarrenal de rocuronio se produce a pesar de la formación de estos complejos.

Esto fue confirmado en un segundo estudio realizado por Staals y colaboradores ⁽²⁶⁾ quienes investigaron la incidencia de recurarización 48 horas después de la cirugía en gatos con insuficiencia renal. Encontraron que la reversión del bloqueo neuromuscular fue ligeramente más lenta en el grupo de gatos con falla renal, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Llegaron a la conclusión de que la velocidad de reversión no dependía de la eliminación renal del complejo sugammadex-rocuronio, sino de la redistribución de este complejo.

Sugammadex también parece ser segura en la población pediátrica. Plaud *et al.* ⁽²⁷⁾ examinaron sugammadex en una amplia gama de grupos de edad, desde los 28 días de nacido hasta los 65 años de edad. El estudio incluyó a 8 bebés, 24 niños, y 31 adolescentes. Si bien el estudio incluyó un pequeño número de pacientes, encontraron que sugammadex es bien tolerado y recomendaron mayor evaluación para la medicación en niños menores de dos años de edad, especialmente en neonatos.

Uematsu *et al.* ⁽²⁸⁾ encontraron que sugammadex en dosis de 2 mg/kg y 4 mg/kg fueron igualmente eficaces en la reversión del bloqueo inducido por rocuronio en 38 pacientes pediátricos con edades comprendidas entre 1 y 23 meses de edad. Sugirieron que la dosis más baja (2 mg/kg) era eficaz porque los niveles en plasma aumentaron rápidamente debido al alto gasto cardíaco observado en la población pediátrica.

McDonagh y colaboradores ⁽²⁹⁾ fueron los primeros en evaluar sugammadex en pacientes ancianos sometidos a cirugía. Este estudio incluyó a 162 pacientes, de los cuales, 62 tenían edades comprendidas entre 65-74 años de edad, y 40 pacientes eran mayores de

75 años. Encontraron que la reversión con sugammadex fue rápida en los ancianos, pero los tiempos eran ligeramente más lentos en comparación con los adultos más jóvenes. Los autores plantearon la hipótesis de que la diferencia podría ser debido a una circulación menos dinámica en las personas de edad en comparación con los adultos jóvenes, o a cambios en el receptor de acetilcolina.

Suzuki *et al.* ⁽³⁰⁾ también encontraron tiempos de recuperación ligeramente más lentos en 15 pacientes mayores de 70 años de edad en comparación con los pacientes menores de 50 años. El grupo de Suzuki planteó la hipótesis de que la diferencia en la recuperación de los tiempos podrían atribuirse a la disminución de la perfusión del músculo debido a la disminución del gasto cardíaco y a la aterosclerosis, que podría reducir el flujo sanguíneo regional.

Sugammadex se ha comparado con la neostigmina en múltiples estudios; en general sugammadex ha demostrado ser superior a la neostigmina en la reversión de bloqueos profundos y moderados inducidos por rocuronio y vecuronio. La eficacia y la rapidez de la recuperación suelen seguir una curva dosis-respuesta. Como se esperaba, los efectos secundarios cardiovasculares fueron más frecuentes en los grupos de pacientes tratados con neostigmina en comparación con sugammadex como se demostró en el estudio de Aniskevich ⁽³¹⁾.

Jones *et al.* ⁽³²⁾ compararon la eficacia de sugammadex frente a neostigmina para la reversión de un bloqueo profundo inducido por rocuronio; se administraron los fármacos reversiones al aparecer 1 o 2 respuestas en el conteo post-tetánico. Una relación de 0,9 en el TOF ratio se alcanzó en 2,9 min con sugammadex frente a 50,4 min en pacientes que recibieron neostigmina - glicopirrolato. El 97% de los pacientes que recibieron sugammadex tenían una relación de TOF por encima de 0,9 después de 5 min de la administración, mientras que un gran número de pacientes que recibieron neostigmina no se recuperaron hasta 30 a 60 min después; el 23% no recuperó un TOF ratio de 0,9 hasta después de los 60 min.

Alkenany ⁽³³⁾ evaluó y exploró el curso del tiempo, la eficacia, la relación, la seguridad, los cambios en la frecuencia cardíaca y la presión arterial después de una dosis en bolo de sugammadex versus neostigmina para la reversión de un bloqueo moderado

inducido por rocuronio y vecuronio. Incluyó un total de 60 pacientes de ambos sexos, ASA I y II, programados para cirugía electiva de 30 a 45 minutos de duración. Los resultados mostraron disminución estadísticamente significativa de la frecuencia cardíaca y la presión arterial a los 2, 5 y 10 minutos en comparación con sus valores basales antes de la anestesia, a continuación, comienza a ganar su valor normal a los 5 y 10 minutos posterior a la dosis de neostigmina. También, la frecuencia cardíaca y la presión arterial mostraron variación estadísticamente no significativa entre los grupos de sugammadex cuando se compara en cualquier momento del estudio con los grupos neostigmina (es decir, ningún efecto de la dosis sobre la frecuencia cardíaca) ⁽³³⁾.

Esta capacidad para revertir muy rápidamente y de forma fiable el bloqueo neuromuscular ofrece la oportunidad de mantener la relajación hasta el final del procedimiento. La necesidad de monitoreo sigue siendo importante, ya que es la única manera objetiva de seguir la evolución del bloqueo neuromuscular y decidir la dosis de sugammadex a utilizar ⁽³³⁾.

En resumen, las principales ventajas de sugammadex, en comparación con neostigmina o edrofonio, son una recuperación más rápida y más predecible y la posibilidad para revertir un bloqueo neuromuscular profundo de manera eficiente y rápidamente. Por otra parte, el uso de anestésicos de inhalación, que suelen prolongar los tiempos de recuperación no tiene ningún impacto en la eficacia de sugammadex ⁽¹⁰⁾.

Makri *et al.* ⁽⁹⁾ en su estudio publicaron que sugammadex revierte rápidamente (entre 2-5 minutos) el bloqueo moderado y profundo inducido por rocuronio y vecuronio, sin estar conectado con eventos adversos graves. Se acepta que a fin de revertir un bloqueo moderado, la dosis sugerida de sugammadex se acerca a 2 mg/kg. Para un bloqueo profundo se exige 4 mg/ kg. Las dosis de sugammadex inferiores a 1 mg/kg pueden dar lugar a rebote en el efecto del rocuronio. Las dosis más altas de sugammadex (12 a 16 mg/Kg) se utilizan en la reversión de rescate. En los niños y adolescentes dosis de 2 mg/ kg es eficaz y bien tolerado. En pacientes con insuficiencia renal, dosis de 2 mg/ kg de sugammadex resultó en un tiempo medio a la recuperación de la relación TOF a 0,9 en 2 min, lo que era más rápido que el tiempo de reversión por inhibidores de la acetilcolinesterasa. Las investigaciones en pacientes

cardíacos sometidos a cirugía no cardíaca sugieren que 2 y 4 mg/kg de sugammadex son seguros y efectivos.

Takeda *et al.* ^(34,35) realizaron 2 estudios para comprobar la eficacia y la seguridad de la reversión de un bloqueo moderado y de un bloqueo profundo inducido por rocuronio o vecuronio con sugammadex; en el primer estudio ⁽³⁴⁾ se estudiaron 99 pacientes japoneses sometidos a cirugía que requerían anestesia general. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir dosis de intubación de rocuronio o vecuronio. Durante la cirugía, los pacientes recibieron dosis adicional de rocuronio o vecuronio para el mantenimiento del bloqueo de profundidad. A un CPT de 1-2, dosis de 0,5 hasta 8,0 mg de sugammadex se administraron para la reversión. El bloqueo neuromuscular fue monitorizado con aceleromiografía utilizando TOF. Para el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, el tiempo de recuperación media del TOF ratio T4/T1 a 0,9 se redujo de 66,9 min en el grupo de sugammadex de 0,5 mg/kg y a 1,3 minutos en el grupo de sugammadex a 8,0 mg/kg. Para el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio se redujo de 79,5 min en el grupo de sugammadex a 0,5 mg/kg a 2,9 minutos en el grupo de sugammadex a 8,0 mg/kg. No se observó ninguna evidencia clínica de curarización residual. Concluyen que la eficacia y seguridad de sugammadex se confirma en pacientes quirúrgicos japoneses para la reversión de un bloqueo neuromuscular profundo.

En el segundo estudio ⁽³⁵⁾ se estudiaron 98 pacientes japoneses sometidos a cirugía bajo anestesia general. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir dosis de intubación de rocuronio o vecuronio. Durante la cirugía, los pacientes recibieron dosis adicionales de rocuronio o vecuronio para el mantenimiento del bloqueo moderado. En la aparición de T2 se administró sugammadex en dosis de 0-4,0 mg/kg. El bloqueo neuromuscular fue monitorizado utilizando TOF.

Para el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, el tiempo de recuperación media del TOF ratio T4/T1 a 0,9 disminuyó de 82,1 min en el grupo de placebo a 1,8 min en el grupo de 4,0 mg/Kg de sugammadex. Para el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio, se redujo de 83,2 min en el grupo placebo a 2,1 minutos en el grupo sugammadex de 4,0 mg/kg. Las concentraciones plasmáticas de sugammadex fueron aproximadamente proporcionales a la dosis en el rango de dosis de 0,5 a 4,0 mg/kg e independiente de los bloqueantes neuromusculares utilizados para el bloqueo. No se observó ninguna evidencia

clínica de curarización residual, confirmando así la eficacia y seguridad del uso de sugammadex ⁽³⁵⁾.

Marco teórico

La unión neuromuscular es básicamente el conjunto de un axón y una fibra muscular. El axón o terminal nerviosa adopta al final, una zona de contacto con el músculo; en esta zona final del axón se hallan mitocondrias y otros elementos que participan en la formación y almacenaje del neurotransmisor de la estimulación muscular: la acetilcolina ⁽³⁶⁾.

Al otro lado de la terminal axónica se encuentra la membrana celular de la fibra muscular, a esta zona se la denomina placa motora. La zona intermedia entre la terminal nerviosa y la placa motora se denomina hendidura sináptica.

La finalidad del impulso axónico es la de conseguir llegar a la fibra muscular y producir la contracción de la misma. Para ello el potencial de acción axónico se convierte en señal química: la liberación de acetilcolina a la hendidura sináptica.

La acetilcolina liberada a la hendidura llega hasta la superficie de la placa motora, donde interfiere con unos receptores especiales para este neurotransmisor. La unión acetilcolina-receptor produce una modificación del potencial de acción de membrana hasta conseguir uno que pueda ser transmitido a toda la membrana muscular, lo que ocurre es una transformación de un impulso químico en un impulso eléctrico ⁽³⁷⁾.

La acetilcolina sale de la terminal nerviosa y se une entonces a los receptores de la placa motora; para que esta no se perpetúe, en la hendidura existe una enzima encargada de degradar la acetilcolina: la acetilcolinesterasa. Esta enzima fragmenta la acetilcolina en colina y acetato, y estos metabolitos son captados por la terminal del axón que los reutiliza para sintetizar acetilcolina de nuevo.

La unión de la acetilcolina al receptor de la placa motora puede ser en dos lugares, que son diferentes en afinidad y que va a definir también la afinidad de determinados agonistas y antagonistas de la acetilcolina.

La acetilcolina estimula 2 tipos de receptores: receptores nicotínicos y receptores muscarínicos.

Existen tres tipos de receptores nicotínicos en la unión neuromuscular, dos situados en la superficie muscular y uno en la terminación del nervio parasimpático. A la llegada del impulso nervioso se liberan moléculas de acetilcolina a partir de la terminación nerviosa presináptica, cruza el espacio sináptico y estimula los receptores pos sinápticos permitiendo el flujo de iones a través de ellos despolarizando la placa terminal ⁽³⁶⁾.

Los receptores post sinápticos están situados justo al lado opuesto de donde se liberan las moléculas de acetilcolina, estos, en número de cinco, tienen las denominaciones de α , β , δ y ϵ , distribuidas concéntricamente existen dos subunidades α , una molécula de acetilcolina ocupa estos dos receptores α y cuando dos moléculas de acetilcolina estimulan simultáneamente a las dos unidades α , se abre un canal en el receptor permitiendo el paso de sodio y calcio hacia el miocito y potasio hacia fuera, para crear el estímulo suficiente para crear el potencial que desencadena la contracción muscular.

Las drogas despolarizantes ocupan las dos subunidades α al igual que la acetilcolina, por lo que estimulan inicialmente los canales de sodio y calcio produciendo contracciones conocidas como fasciculaciones pero como estas drogas no son afectadas por la acetilcolinesterasa, ocupan estas subunidades por mucho más tiempo causando despolarización y posteriormente el bloqueo neuromuscular. Las drogas no despolarizantes compiten con la acetilcolina para ocupar una subunidad α , produciendo inhibición competitiva, lo que causa que no haya apertura del canal iónico, no se despolarizará la membrana y el músculo quedará flácido ⁽³⁷⁾.

Existen dos clases de agentes relajantes musculares por lo anteriormente descrito:

-Bloqueantes neuromusculares despolarizantes: la succinilcolina es la única droga no despolarizante disponible, posee una estructura similar a la de dos moléculas de acetilcolina. El inicio de acción de esta droga, es rápido, alrededor de 1 minuto y su duración es corta (8 a 17 minutos), por las características de la succinilcolina, esta es utilizada para intubaciones traqueales rápidas lo que es esencial si se quiere disminuir el riesgo de aspiración gástrica.

Los efectos colaterales son clínicamente importantes, entre ellos destacan el dolor muscular, la hiperkalemia y el aumento de las presiones intraoculares, intracraneana e intragástrica ⁽³⁸⁾.

-Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes: estas drogas se desarrollaron a partir del año 1942, son compuestos derivados del amonio cuaternario y poseen en su estructura al menos un átomo de nitrógeno cargado positivamente.

Se pueden dividir en: Benzilisoquinolinas: D-tubocurarina, metocurina, alcuronio, atracurio, doxacurio, mivacurio, y cisatracurio; aminas cuaternarias: galamina y amino esteroides: pancuronio, pipecuronio, vecuronio y rocuronio. Por su mecanismo de acción, estas drogas no tienen los mismos efectos colaterales que la succinilcolina por lo que su efecto de acción es más lento, tienen un mayor tiempo de duración lo que las hace más aptas para su uso en procedimientos que requieren uso prolongado de relajación muscular ⁽³⁸⁾.

El vecuronio es un fármaco monocuaternario aminoesteroideo no despolarizante que produce bloqueo neuromuscular. Tiene un inicio de acción de 3 a 5 minutos y una duración del bloqueo neuromuscular que dura entre 20 a 35 minutos ⁽³⁹⁾.

Estructuralmente, el vecuronio es igual al pancuronio sin el grupo metilo cuaternario en el anillo A del núcleo esteroideo. La ausencia de este grupo metilo cuaternario disminuye el parecido de la acetilcolina con el vecuronio en comparación con pancuronio. De hecho, la propiedad vagolítica del vecuronio se reduce aproximadamente unas 20 veces ⁽³⁸⁾.

La estructura monocuaternaria del vecuronio aumenta su solubilidad en lípidos en comparación con el pancuronio. El vecuronio es inestable en solución y, por esta razón, se suministra como un polvo liofilizado que se debe disolver en agua estéril antes de su uso.

La depuración de vecuronio sufre tanto el metabolismo hepático como la excreción renal. El aumento de su solubilidad lipídica facilita la entrada de vecuronio en los hepatocitos, donde se somete a desacetilación, produciendo ciertos metabolitos como 3-desacetilvecuronio, 17-desacetilvecuronio, y 3,17-desacetilvecuronio. El aumento de la solubilidad en los lípidos también facilita la excreción biliar ⁽³⁸⁾.

La extensa captación hepática puede explicar la rápida disminución de las concentraciones plasmáticas y la corta duración de la acción de la droga. A pesar de la presunción de que el hígado es el principal órgano de eliminación, la eliminación de vecuronio y 3-desacetil vecuronio se prolonga en pacientes con insuficiencia renal, lo que refleja una disminución del aclaramiento de la droga. El aumento de las concentraciones plasmáticas de

vecuronio 3-desacetil puede contribuir a la parálisis del músculo esquelético de manera persistente ⁽³⁸⁾.

Está desprovisto de efectos circulatorios incluso con la administración intravenosa rápida de dosis que exceden 3 veces la dosis efectiva 95 (ED95) de la droga, haciendo énfasis en la falta de efectos vagolíticos o la liberación de histamina. Un efecto vagotónico se describe por aumento de la incidencia de bradicardia en pacientes que reciben vecuronio en ausencia de administración previa de un fármaco anticolinérgico o en asociación con dosis de un opioide potente tal como el sufentanilo ⁽³⁹⁾.

La disponibilidad de relajantes musculares no despolarizantes (RMND) de acción cada vez más corta como el vecuronio, el atracurio, el rocuronio y el mivacurio, ha dado origen a la falsa impresión de que la monitorización de la relajación muscular es cada vez menos necesaria pudiendo ser reemplazada por la observación clínica.

La monitorización neuromuscular (MNM) es una buena guía cuando es preciso administrar un bloqueante neuromuscular, pues mejora significativamente la calidad de la intubación y disminuye las lesiones en la vía aérea. También es útil para mantener un bloqueo neuromuscular adecuado y es de gran utilidad en el diagnóstico de la parálisis residual (PR). Incluso con un RNMND de duración intermedia se produce PR y solo la monitorización mediante un método objetivo puede eliminarla ⁽²⁾.

La MNM informa sobre el grado de bloqueo neuromuscular únicamente en el músculo paralizado. Existen diferencias sustanciales entre los diversos grupos musculares. El músculo aductor del pulgar (AP) no refleja el bloqueo neuromuscular de la musculatura laríngea, para la cirugía de tórax o abdominal donde se necesite profunda relajación, una segunda opción es monitorizar un músculo con similar comportamiento a la musculatura diafragmática y laríngea, como es el músculo corrugador supraciliar (CSC). Para la extubación, en cambio, se prefiere monitorizar el AP, al ser un músculo más sensible ⁽⁴⁰⁾.

En la valoración muscular es determinante la amplitud de la estimulación del nervio. La reacción de la unión neuromuscular ante un estímulo eléctrico es del tipo todo o nada, es decir, puede contraerse o no, pero cuando se contrae lo hace al máximo. Durante una estimulación nerviosa la fuerza de la contracción muscular aumenta conforme se incrementa la

intensidad del estímulo hasta alcanzarse una fase de meseta cuando el estímulo es lo suficientemente intenso para activar todos los axones. Se obtiene entonces la intensidad supramáxima y la respuesta muscular no aumenta más aunque se incremente la intensidad del estímulo (esta intensidad varía dependiendo de los nervios y del paciente) ⁽⁴⁰⁾.

Una estimulación supramáxima es requisito previo indispensable para garantizar que la respuesta muscular registrada dependa de forma exclusiva del grado de bloqueo neuromuscular.

La monitorización cuantitativa de la respuesta neuromuscular puede ser medida con métodos tales como la mecanomiografía (MMG), que mide la contracción isométrica del AP en respuesta a la estimulación del nervio cubital, la electromiografía (EMG) que registra los potenciales de acción musculares producidos por la estimulación eléctrica de un nervio motor periférico. Un ejemplo de EMG es el train of four (TOF) y train of four ratio (TOFR) y la aceleromiografía (ACM) que registra la aceleración isotónica de un músculo en respuesta al estímulo de un nervio motor periférico ⁽²⁾.

Para la correcta interpretación de las respuestas del músculo es imprescindible estimular sólo el nervio explorado, evitando la estimulación directa del propio músculo. Para tal fin es necesario aplicar una corriente eléctrica de forma rectangular y monofásica, es decir, constante durante el estímulo, y de entre 0,1 a 0,3 ms, que es un tiempo inferior al período refractario de la unión neuromuscular ⁽⁴⁰⁾.

Tipos de estímulos ⁽²⁾:

-Estímulo simple: consiste en la aplicación de estímulos supramáximos sobre un nervio motor periférico a una frecuencia que oscila entre 1Hz (un estímulo cada segundo) y 0,1Hz (un estímulo cada 10s).

-Tren de cuatro (TOF): es el método estándar de la MNM. Este método se basa en la observación de que el aumento en la frecuencia de estimulación produce fatiga muscular o debilitamiento.

Consiste en la aplicación en 2 s (2 Hz) de 4 estímulos eléctricos supramáximos con un intervalo entre ellos de 0,5 s. En ausencia de bloqueo neuromuscular se obtienen 4 contracciones iguales en el músculo dependiente del nervio estimulado. Durante el bloqueo

neuromuscular con un RNMND se produce un debilitamiento de la contracción con respuestas musculares decrecientes y, posteriormente, con la desaparición progresiva de cada una de ellas.

La intensidad y el número de respuestas obtenidas son inversamente proporcionales a la profundidad del bloqueo neuromuscular. La relación entre la cuarta y la primera respuesta se denomina relación del tren de cuatro (TOF-ratio). La cuarta respuesta desaparece cuando la ocupación de los receptores nicotínicos es cercana al 75%, la tercera aproximadamente al 80-85%, la segunda al 85-90% y no obtenemos ninguna cuando se han ocupado entre el 90 y el 100% de los receptores. Esta estimulación se puede repetir periódicamente siempre y cuando se respete un pequeño intervalo entre estímulos, estimado en 10-20 s ⁽²⁾.

El TOF ha sido recomendado en la práctica clínica debido a que es el test que mide exclusivamente la función neuromuscular, capaz de dar información aun cuando no se haya obtenido un valor previo como control; es fácil de usar y puede ser utilizado de forma repetitiva.

Se ha establecido la siguiente regla del TOF: la aparición de la 1.^a, 2.^a, 3.^a y 4.^a respuesta se corresponde de forma aproximada con la altura sobre el valor control del 5, 15, 25 y 35%, respectivamente, así pues, la cuenta del TOF es una excelente guía, informa no solo el grado de bloqueo neuromuscular sino también del estado de recuperación del mismo, y de la predicción en la recuperación del bloqueo neuromuscular ⁽²⁾.

El TOFR es la expresión gráfica y cuantitativa del fenómeno de debilitamiento típico de un RNMND. Esta relación refleja los efectos de un RNMND a nivel presináptico. Durante la fase de recuperación espontánea de un RNMND, así como la reversión con un anticolinesterásico, cuando la 1.^a respuesta del TOF alcanza su valor control (100%) el TOFR alcanza cifras variables entre 64 y el 80%; podemos considerar que esto es un patrón típico en ambas circunstancias, la 1.^a respuesta del TOF precede siempre el TOFR ⁽²⁾.

Esto quiere decir que no se debe utilizar la 1.^a respuesta del TOF como un simple criterio de la recuperación de la función neuromuscular, ya que el fenómeno de debilitamiento TOFR persiste durante más tiempo.

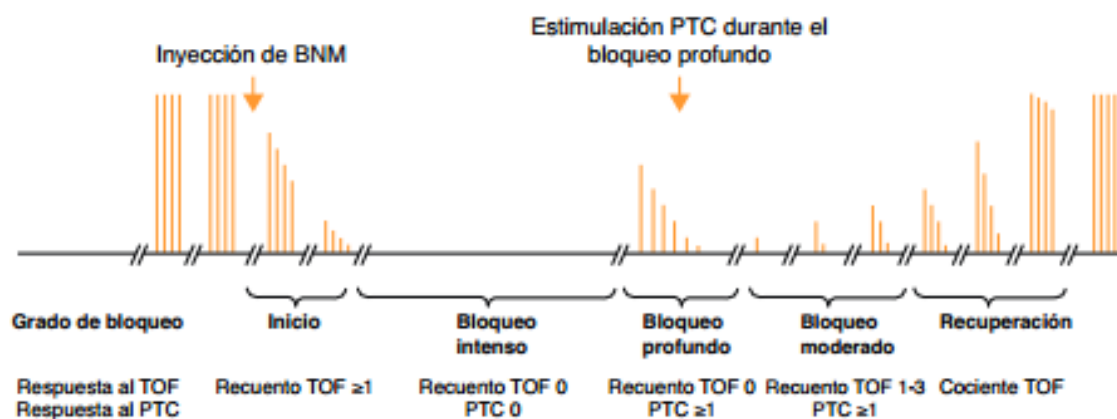
El TOFR envuelve un proceso fisiológico a nivel de los receptores de la placa motora, ya que los dos fenómenos son la representación de mecanismos de acción diferentes según el lugar de acción. Así, la inhibición o bloqueo de la primera respuesta del TOF depende de una acción antagonista competitiva sobre el receptor nicotínico postsináptico y el fenómeno de debilitamiento es el reflejo del bloqueo mediado fundamentalmente por el receptor nicotínico presináptico ⁽⁴⁰⁾.

Según esta respuesta fisiológica se establecen diferentes grados de bloqueo neuromuscular no despolarizante: el bloqueo intenso es el que se produce inmediatamente después de la administración de un BNMND (dosis de intubación), no existe respuesta a estímulos simples tras un estímulo tetánico.

El bloqueo profundo es la fase que sigue después de un bloqueo intenso, donde no existe respuesta al TOF inicialmente, y solo comienzan respuestas a estímulos simples sucesivos a un estímulo tetánico (cuenta postetánica) y termina con la aparición de la primera respuesta al TOF.

El bloqueo moderado es el período desde la aparición de la primera respuesta hasta la cuarta respuesta del TOF, luego de esta viene la fase de recuperación que va desde la aparición de la cuarta respuesta del TOF y hasta el establecimiento del TOFR (Ver Figura 1) ⁽²⁾.

Figura 1. Grados de bloqueo neuromuscular no despolarizante y respuesta al TOF.



Fuente: Fabregat J, Candia C, Castillo C. La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares. Rev colomb anestesiología. 2012; 40 (4): 293-303.

-Estimulación tetánica: Es el empleo de estímulos tetánicos. Se realiza con series de pulsos bifásicos a frecuencias de 50-100 Hz, durante 5 seg, esto es 50 estímulos/seg. O de 100 Hz, con 100 estímulos/seg.⁽⁴⁰⁾

-Contaje pos tetánico: consiste en la aplicación repetida de estímulos simples de 1 Hz, 3 segundos después de un estímulo tetánico (50 Hz). Está basado en la facilitación de la transmisión neuromuscular una vez aplicado un estímulo tetánico de gran intensidad. Este estímulo no puede ser repetido en al menos 5-6 minutos.

Es el método de elección para discriminar mejor el grado de profundidad de bloqueo en aquellos casos de un bloqueo neuromuscular tan profundo que no existen respuestas al TOF. El conteo es el número de respuestas medibles, a mayor número menor intensidad del bloqueo profundo. En función de este conteo se puede predecir en cuánto tiempo va a aparecer la primera respuesta al TOF⁽²⁾.

-Doble ráfaga: consiste en la aplicación de dos estimulaciones cortas tetánicas de 50 Hz separadas en 750 ms. Cada ráfaga se compone de 3 pulsos (DBS 3,3), o una de ellas de 2 (DBS 3,2), de 0,2 ms de duración. Esta estimulación induce una respuesta de mayor magnitud que la del TOF, de tal forma que ayuda a valorar si existe efecto residual de los bloqueantes administrados⁽⁴¹⁾.

Con los grandes avances en el estudio de la fisiología de la transmisión neuromuscular, la MNM sigue siendo solo una opción sin garantía para que las condiciones de intubación sean perfectas, para que la relajación quirúrgica sea óptima y para que la recuperación sea completa. Es necesario que la información del monitoreo neuromuscular sea interpretada considerando el paciente, los fármacos utilizados y los signos clínicos; resultando muy útil siempre que se interprete de forma correcta ⁽⁴⁰⁾.

La parálisis residual postoperatoria, también conocida como bloqueo neuromuscular residual postoperatorio, se define como la condición clínica determinada por la persistencia del efecto producido por los agentes RNMND al final del procedimiento anestésico y durante el período de recuperación, proveniente de un antagonismo incompleto o ausente de los bloqueantes neuromusculares. La relación de T4/T1 de 0,9 evaluado por medio del TOF está considerado actualmente el estándar de oro para la reversión completa del bloqueo neuromuscular. La PR al final de la anestesia ha sido relatada en varios estudios con una incidencia que varía entre 5% a 88%, considerando PR como la relación $T4/T1 < 0,9$ ^(41, 42).

Esta variabilidad en cuanto a incidencia se debe a los diferentes métodos utilizados para evaluar la PR (tal como el uso del de valor de la relación T4/T1), el uso de diferentes RNM de corta, intermedia y larga duración, el uso de dosis únicas o repetidas o de infusión continua de RNM, reversión o no del bloqueo neuromuscular al final de la anestesia con anticolinesterásicos, con dosis e intervalo entre el uso de anticolinesterásicos y la evaluación del grado de bloqueo neuromuscular, la presencia de disfunción renal, hepática, cardíaca o neuromuscular, el uso de fármacos que alteran la farmacodinámica y/o farmacocinética de los RNM (bloqueantes de canal de calcio, magnesio, litio, antibióticos, anestésicos locales, anestésicos inhalatorios, opioides, benzodiazepínicos) y alteraciones electrolíticas, acidosis metabólica o respiratoria e hipotermia ⁽⁴¹⁾.

Cuando son utilizados RNM de larga duración, se demostró que la incidencia de PR es significativamente menor en los pacientes bajo monitorización neuromuscular, mientras que entre los RNM de duración corta e intermedia no hay diferencia significativa ⁽⁴¹⁾.

Existen en la actualidad diferentes pruebas o test que permiten determinar la presencia o no de PR. Se cuenta con test clínicos que permiten evaluar la reversión del bloqueo neuromuscular en pacientes conscientes y cooperativos, este test evalúa la capacidad de

mantener por 5 segundos la cabeza levantada, un brazo o pierna elevados; apertura de los ojos bajo órdenes; protrusión o capacidad de retirar la lengua cuando se sostiene manualmente; mantenimiento de la contracción muscular de la mano (medida con el dinamómetro); presión inspiratoria máxima mayor a 25 cm H₂O y capacidad vital mayor a 15 mL/kg.⁽⁴²⁾

Los test cualitativos o subjetivos son la observación visual y/o táctil de la respuesta evocada a la estimulación eléctrica de un nervio motor periférico. Se evalúa el número de respuestas y fatiga después de la estimulación con TOF o estimulación doble ráfaga del músculo aductor del pulgar inervado por el nervio cubital, o la presencia de fatiga después de la estimulación tetánica con 50 Hz o 100 Hz, o el conteo pos tetánico. Los test cuantitativos u objetivos existentes permiten la evaluación cuantitativa del TOF (relación T4/T1), utilizando como estándar la evaluación del músculo aductor del pulgar, por medio de la aceleromiografía, electromiografía, cinemiografía, fonomiografía y mecanomiografía. La monitorización con el TOF y el CPT permite la clasificación del bloqueo neuromuscular de acuerdo con su profundidad: bloqueo intenso es el período en que no hay respuesta de la CPT (CPT = 0) y de la relación T4/T1(0); bloqueo profundo es el período en que la respuesta de la CPT es mayor o igual a 1 (CPT ≥ 1) y no hay respuesta de la relación T4/T1(0); y el bloqueo moderado se da cuando la relación T4/T1 queda entre T1 y T3. A partir del regreso de T4 hasta el estándar normal de la relación T4/T1 (> 0,9), el período se llama recuperación⁽⁴²⁾.

Ninguno de los test clínicos presentan una correlación positiva con la relación T4/T1 ≥ 0,9, o excluye la posibilidad de PR. Los test cualitativos no se han mostrado superiores a los test clínicos, incluso el uso de la doble ráfaga no eliminó la posibilidad de PR. No hay una correlación significativa entre la evaluación subjetiva y objetiva de la respuesta evocada, considerando la relación T4/T1 ≥ 0,9 como estándar de ausencia de PR. No hay consenso de que los test cuantitativos sean superiores a los test cualitativos^(41, 42).

La PR conlleva a diferentes complicaciones tales como daño de la coordinación entre la contracción del músculo constrictor faríngeo inferior y la relajación del esfínter esofágico superior; dificultad de deglución, retardo en el inicio del reflejo de deglución y reducción del tono del esfínter esofágico superior que aumenta el riesgo de regurgitación pasiva. Adicionalmente reduce los volúmenes de las vías aéreas superiores; altera la función dilatadora muscular de las vías aéreas superiores; disminuye el volumen inspiratorio

retropalatal y retroglosal de las vías aéreas superiores; atenúa el aumento normal del diámetro de las vías aéreas inferiores durante la inspiración forzada y reduce la actividad del músculo geniogloso durante la protrusión máxima voluntaria de la lengua; además, reduce la respuesta ventilatoria ante la hipoxia y la hipocapnia, disminuye el volumen inspiratorio forzado en 1 segundo y el flujo inspiratorio. Produce síntomas de debilidad muscular tales como diplopía, dificultad para hablar y beber, debilidad muscular facial, incapacidad de mantener por 5 segundos la cabeza levantada y debilidad generalizada ^(42, 43).

La prevención de la PR implica la completa reversión de los efectos de los RNMND, ya sea esperando la recuperación espontánea del efecto del RNM, que no es previsible, o por medio de la reversión farmacológica de los mismos, garantizando la seguridad del término de la acción. La monitorización cuantitativa del bloqueo neuromuscular es el único medio seguro de evaluar la reversión completa del mismo; la reversión puede ser obtenida por medio del uso de agentes anticolinesterásicos (ACE) o de agentes reversores específicos. En anestesia, los ACE utilizados son la neostigmina y el edrofonio, administrados por vía intravenosa, en dosis de 0,04 mg/kg y 1,0 mg/kg, con un pico de acción de 7 a 11 minutos y de 1 a 2 minutos respectivamente ⁽⁴⁴⁾.

Los ACE poseen varias limitaciones: dependen del grado de bloqueo neuromuscular, tienen efectos adversos en diferentes sistemas y órganos debido a la acción antimuscarínica, presentan un efecto techo y pueden conllevar a la reversión no previsible del bloqueo neuromuscular cuando son utilizados en pacientes con otras comorbilidades o en situaciones como hipotermia, e incluso en el uso de determinados fármacos y pueden promover el bloqueo por desensibilización, con el aumento de la debilidad muscular cuando se usan en altas dosis, o cuando se usan después de la recuperación completa del bloqueo neuromuscular. Pueden también disminuir la actividad de la musculatura dilatadora de las vías aéreas superiores, si se usan después de la recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio ^(43, 44).

La inseguridad en cuanto a la eficacia de los anticolinesterásicos en la reversión del bloqueo neuromuscular, junto con la incidencia de efectos adversos con su uso, ha llevado a usar fármacos más selectivos como el sugammadex, que revierte el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio y vecuronio, sin inhibir los efectos de los RNM de la clase de los benzilisoquinolínicos ⁽⁴⁴⁾.

Sugammadex es una γ -ciclodextrina modificada que actúa como un agente selectivo de unión a bloqueantes. Las ciclodextrinas son unidades de dextrosa cíclicas unidos a través de enlaces 1-4 glicosilos que se producen a partir de almidón o derivados de almidón utilizando ciclodextrina glicosiltransferasa ⁽⁴⁵⁾.

Las tres ciclodextrinas no modificadas naturales son α -, β -o γ . En comparación con α y beta ciclodextrinas, las gamma ciclodextrinas tienen propiedades más favorables en términos del tamaño de su cavidad interna, solubilidad en agua y la biodisponibilidad.

La γ -ciclodextrina es una molécula hidrófila con un núcleo lipofílico que puede encapsular otra molécula lipofílica, preferiblemente moléculas esteroideas ⁽⁴⁶⁾.

Para tener un mejor ajuste de la estructura más rígida y grande de la molécula de relajante muscular aminoesteroideo dentro de la cavidad de γ -ciclodextrina, la molécula fue modificada mediante la adición de ocho cadenas laterales para extender la cavidad. Esta modificación permitió que los cuatro anillos esteroideos hidrofóbicas del rocuronio sean mejor acomodados dentro de la cavidad hidrofóbica del sugammadex ⁽⁴⁷⁾.

Forma un complejo con los bloqueantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en plasma y por tanto reduce la cantidad de bloqueante neuromuscular disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la unión neuromuscular ⁽⁴⁷⁾.

Las ocho cadenas laterales idénticas de sugammadex están específicamente diseñadas para unirse al rocuronio, los otros relajantes musculares esteroideos como vecuronio y pancuronio, son también se unen a las moléculas de sugammadex, aunque con una afinidad menor ⁽⁴⁷⁾.

Una molécula de sugammadex es capaz de unirse por un enlace no covalentemente a una molécula de relajante muscular esteroideo. Esta unión es mayor a medida que aumentan los grupos ácidos (COO-), que añaden una interacción electrostática adicional al nitrógeno con carga positiva del relajante muscular. No existe afinidad con otros relajantes musculares, como la succinilcolina, mivacurio, atracurio, o cisatracurio ⁽⁴⁵⁾.

Cuando sugammadex se inyecta por vía intravenosa (compartimento central), se une inmediatamente con el rocuronio libre en el espacio intravascular, esto conduce a un gradiente de concentración, que desplaza las moléculas de rocuronio desde el compartimento periférico

(incluyendo el compartimento efecto, es decir, la unión neuromuscular) hacia el compartimiento central, donde también se encapsula por sugammadex. Esto restaura rápidamente la transmisión y función neuromuscular ⁽⁴¹⁾.

En un intervalo de dosis de 1 a 16 mg / kg, la farmacocinética de sugammadex muestra una relación lineal, dependiente de la dosis cuando se administra en bolo por vía intravenosa ⁽⁴⁶⁾.

El volumen de distribución de sugammadex observado en estado estacionario es de aproximadamente 11 a 14 litros en pacientes adultos con función renal normal. Ni el sugammadex ni el complejo de sugammadex- rocuronio se unen a las proteínas plasmáticas ni a los eritrocitos, tal como se demostró in vitro utilizando plasma y sangre total de humanos ⁽⁴⁵⁾.

La vida media de eliminación de sugammadex es aproximadamente 100-150 minutos. No se metaboliza en el cuerpo y es excretado por los riñones casi en un 100%, con un aclaramiento de aproximadamente 75-120 ml / min, lo que equivale a la tasa de filtración glomerular normal ⁽⁴⁷⁾.

Sugammadex se elimina rápidamente; en un estudio con sugammadex en voluntarios sanos, marcado radiactivamente, se demostró que el 70% de la dosis se excretó en 6 horas y más del 90% en 24 horas. Otros datos sugieren una excreción de 59% a 80% en 24 horas ⁽⁴⁸⁾.

Es relevante tener en cuenta que, en presencia de sugammadex, la biotransformación hepática y la excreción vía biliar del rocuronio se cambia completamente a un aclaramiento por vía renal (hígado-independiente). Como resultado, se debe prestar atención especial a los pacientes con insuficiencia renal.

En estos pacientes el sugammadex funciona tan eficientemente como en pacientes con la función renal normal, debido al mecanismo de acción que es independiente de la perfusión renal. Sólo el 29% de las moléculas de sugammadex-rocuronio son eliminadas en 72 horas en aquellos pacientes con falla renal terminal ⁽⁴⁸⁾.

No hay casos descritos de recurrencia del bloqueo neuromuscular utilizando dosis de 2 mg/kg de sugammadex con un T2 (segunda contracción del TOF) en pacientes con insuficiencia renal, sin embargo, el uso de sugammadex no se recomienda en pacientes con aclaramiento de creatinina baja (< 30 ml / min) o en diálisis ⁽⁴⁸⁾.

Dependiendo del relajante muscular utilizado y la profundidad del bloqueo neuromuscular en el momento de la reversión, diferentes dosis de sugammadex se recomiendan. Las dosis deben ser capaces de lograr una recuperación de la función neuromuscular hasta un TOF ratio de 0,9 en una media de 3 minutos.

La dosis mínima capaz de producir el efecto deseado del sugammadex depende del grado de bloqueo neuromuscular, sin embargo se describe que 2mg/Kg del fármaco, logran producir un efecto farmacológico evidente ⁽⁴⁵⁾.

Se recomienda la administración de una dosis de 4 mg/kg de sugammadex si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 respuestas del contaje post-tetánico (PTC) tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio ⁽⁴⁵⁾.

Se sugieren dosis de 2 mg/kg de sugammadex si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición del T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio o vecuronio. Si se utilizan las dosis recomendadas para la reversión de rutina, el tiempo medio para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 para rocuronio será ligeramente más rápido en comparación con el bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio ⁽⁴⁶⁾.

Si hay una necesidad clínica de reversión inmediata tras la administración de rocuronio, se recomienda administrar una dosis de 16 mg/kg de sugammadex. Si se administran 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos después de una dosis en bolo de 1,2 mg/kg de bromuro de rocuronio, puede esperarse la recuperación del ratio T4/T1 a 0,9 en un tiempo medio de aproximadamente 1,5 minutos (Tabla 1). No existen datos disponibles para recomendar el uso de sugammadex en la reversión inmediata tras el bloqueo inducido por vecuronio. En la tabla 1 se establecen las dosis de Sugammadex recomendadas para reversión de bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio ⁽⁴⁷⁾.

Dependiendo de su edad, los pacientes pediátricos han mostrado una variación en la respuesta a los relajantes musculares, así como en la recuperación del bloqueo neuromuscular. Respecto al uso de sugammadex en bebés y niños, hay pocos datos disponibles debido a la dificultad de obtener el consentimiento informado para el estudio en la población pediátrica. Las dosis recomendadas para adultos parecen ser igualmente eficaces, pero tienen un inicio más rápido con un rango muy estrecho de respuesta. Sugammadex sólo se ha aprobado en los

niños mayores de 2 años de edad, a una dosis de 2 mg / kg para la reversión de un bloqueo neuromuscular moderado ⁽⁴⁸⁾.

Varios estudios han intentado dilucidar los cambios en la eficacia y la farmacocinética de sugammadex cuando se usa en pacientes de edad avanzada. En general, en pacientes mayores de 65 años, el tiempo de recuperación se ha prolongado, de 2 a 4 minutos; todavía hay discusión con respecto a si el tiempo de recuperación prolongado en estos pacientes es el resultado de una reducción del gasto cardíaco ⁽⁴⁹⁾.

Tras la administración de sugammadex cuando reaparece el T2 tras el bloqueo inducido por rocuronio, el tiempo medio para recuperar el ratio T4/T1 a 0,9 en adultos (18-64 años) fue 2,2 minutos, en adultos de edad avanzada (65-74 años) fue 2,6 minutos y en adultos ancianos (a partir de 75 años) fue de 3,6 minutos. Aunque los tiempos de recuperación en personas de edad avanzada tienden a ser más lentos, deben seguirse la mismas recomendaciones posológicas que las indicadas para adultos ⁽⁴⁹⁾.

En pacientes obesos, se recomienda calcular la dosis de rocuronio según el peso corporal ideal, sin embargo hay literatura que refiere que las dosis se deben calcular a peso corporal real, esto basado en que las dosis de sugammadex a peso corporal ideal parece ser insuficiente para revertir bloqueos profundos y moderados en obesos mórbidos ⁽⁵⁰⁾.

Los pacientes obesos con una dosis calculada de acuerdo con la fórmula peso corporal ideal + 40% ha demostrado ser efectiva; Sin embargo, el monitoreo neuromuscular se recomienda en todos los casos, ya que puede ocurrir parálisis residual en aquellos pacientes obesos que reciben dosis inadecuadas de sugammadex ⁽⁵¹⁾.

No hay datos clínicos disponibles para el uso de sugammadex en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no mostraron ningún signo de efectos secundarios negativos, directos o indirectos sobre el feto, nacimiento o desarrollo posnatal. No se sabe si sugammadex se excreta en la leche materna, los estudios en animales mostraron un cierto grado de excreción, sin embargo, la absorción oral de sugammadex es baja, y no se describen efectos sobre el lactante. Por lo tanto, se considera seguro para usar en mujeres que amamantan ⁽⁵²⁾.

La alergia a sugammadex es la única contraindicación absoluta para su uso. Entre las contraindicaciones relativas se describen pacientes con trastornos de la coagulación, pacientes con alteración de la función renal y pacientes que usan toremifeno o ácido fusídico ⁽⁵³⁾.

Estudios de Fase I en voluntarios con dosis de 4 mg / kg hasta 16 mg / kg mostró que sugammadex produjo prolongación del tiempo activado de tromboplastina parcial (aPTT) y del tiempo de protrombina (PT), estos efectos, sin embargo, fueron limitados en el tiempo y no fueron clínicamente relevantes. Si se aumenta el riesgo de hemorragia (ya sea por deficiencias de un factor hereditario, coagulopatía, o el uso de medicación), los posibles efectos anticoagulantes adicionales de sugammadex podría llegar a ser clínicamente relevante ⁽⁵⁴⁾.

Al ser una ciclodextrina diseñada específicamente para encapsular rocuronio, las interacciones medicamentosas con otras moléculas parecen ser raras. Sin embargo, un cambio potencial en la eficacia no podía ser excluido con el uso de toremifeno (modulador de los receptores de estrógeno) y ácido fusídico (antibiótico bacteriostático). Los pacientes que reciben estos fármacos podrían mostrar un retraso en la recuperación del bloqueo neuromuscular al recibir sugammadex ⁽⁵⁵⁾.

La cirugía mínimamente invasiva se ha difundido en los últimos años tras el advenimiento de las técnicas laparoscópicas, que no sólo se limitan en la actualidad a procedimientos ginecológicos sino que se han extendido al campo de la cirugía general, ortopédica y urológica. Esta ampliación en el espectro de las cirugías representa nuevos retos para las prácticas anestésicas modernas ⁽⁵⁶⁾.

La cirugía laparoscópica no es una técnica nueva, cuenta con casi un siglo de antigüedad, sin embargo con la introducción de la colecistectomía laparoscópica, ha experimentado un gran desarrollo. Fue Mouret en Lyon en 1987 el pionero en aplicar la laparoscopia a la colecistectomía y para 1992 el 80% de los cirujanos del mundo habían adoptado la técnica. Actualmente es la técnica de elección para la litiasis biliar no complicada. Es una técnica menos agresiva con postoperatorios más simples.

En la cirugía laparoscópica se realiza la insuflación de la cavidad abdominal con el gas CO₂ (neumoperitoneo), lo cual conlleva a una serie de cambios fisiológicos y complicaciones que no se presentan en la cirugía abierta. El aumento de la presión intraabdominal afecta la

fisiología normal de distintos aparatos y sistemas como el cardiovascular, respiratorio y renal. El aumento de la presión intraabdominal trae como consecuencia el incremento de la resistencia vascular periférica, incremento de la presión venosa central, incremento de la presión arterial, aumento de la presión intratorácica, estimulación del sistema nervioso simpático; además, el incremento de la circulación esplácnica produce una disminución del flujo arterial hepático, gástrico, renal y mesentérico ⁽⁵⁶⁾.

El neumoperitoneo crea una compleja dinámica de cambio de las condiciones fisiológicas normales, que tienen consecuencias fisiopatológicas durante la laparoscopia. Es fundamental para el anestesiólogo el entendimiento de las consecuencias fisiológicas que se producen en estas condiciones, para evitar o minimizar los efectos deletéreos del CO₂ en el paciente.

La anestesia general es el método de elección, ya que permite al anestesiólogo un control preciso de la ventilación y modificar los parámetros ventilatorios en base a las alteraciones que puedan presentarse. Supone algunas ventajas como el adecuado control de la respiración, óptima protección de la vía aérea, excelente relajación muscular y monitoreo del dióxido de carbono al final de la espiración. La técnica anestésica a emplear dependerá de la experiencia del anestesiólogo, el tipo de intervención y se debe tomar en cuenta los cambios fisiopatológicos que se producen durante la introducción de CO₂ ⁽⁵⁶⁾.

Referente a las drogas inductoras y de mantenimiento, no existe alguna preferencia, ya que se puede utilizar el tiopental sódico o el propofol en la inducción, al igual que cualquier agente endovenoso o inhalatorio para el mantenimiento, tomando en cuenta aquellos con vidas medias cortas por tratarse de cirugías de corta duración y que en ocasiones pueden ser ambulatorias. Se puede utilizar relajantes musculares de acción intermedia y corta, como el bromuro de vecuronio, besilato de atracurio o bromuro de rocuronio ⁽⁵⁷⁾.

El monitoreo durante la cirugía laparoscópica debe ser lo suficientemente efectivo para detectar los cambios tanto hemodinámicos como respiratorios del neumoperitoneo, así como también alertar sobre posibles complicaciones. El monitoreo debe incluir cardioscopio para la frecuencia y ritmo cardíaco, presión arterial con esfigmomanómetro, oximetría de pulso, capnógrafo que medirá la presión espiratoria de CO₂ del paciente y su estado metabólico, monitor de relajación muscular y monitor de gases expirados. El uso de un estimulador de

nervio periférico permite evaluar el grado de relajación muscular y así mantener niveles adecuados durante el procedimiento que permitan ventilar mejor al paciente y ofrecer un mejor campo quirúrgico ⁽⁵⁷⁾.

Objetivos generales y específicos

Objetivo general

Determinar la dosis mínima efectiva de sugammadex para reversión de bloqueo neuromuscular moderado con bromuro de vecuronio en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva.

Objetivos específicos

1. Evaluar grado de bloqueo neuromuscular no despolarizante durante la inducción anestésica, mantenimiento y extubación
2. Comparar dosis de reversión de sugammadex a 1mg/Kg vs 2mg/Kg para reversión de bloqueo neuromuscular moderado.
3. Determinar tiempo de reversión de bloqueo neuromuscular.
4. Establecer aparición de relajación residual en UCPA mediante uso de TOF.
5. Registrar administración de dosis de rescate ante bloqueo residual.
6. Calcular test de recuperación post-anestésica mediante escala de Aldrete.

Aspectos éticos

Respetar el derecho a salvaguardar la intimidad y la integridad personal es fundamental; sólo deberán realizarse investigaciones cuando los riesgos inherentes sean previsibles; es preciso respetar la exactitud de los resultados en la publicación y no deberá existir coacción en la obtención del consentimiento informado. Este trabajo cumplió con los cuatro principios éticos de la bioética: autonomía, no maleficencia, beneficencia y justicia. Se le explico a cada paciente los objetivos del estudio y los procedimientos a realizarse, según la información suministrada decidieron su intención de participar manifestándolo con la firma en el consentimiento informado, de negarse a participar en el proyecto de igual manera se le realizaron los estudios que estaban indicados y se les dio tratamiento y seguimiento por la consulta especializada. El estudio fue realizado por médicos residentes del curso de especialización en Anestesiología y supervisados por un médico especialista adjunto del área y adjunto especialista en cirugía con personal de enfermería entrenado.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Estudio de tipo analítico, experimental, transversal, prospectivo, comparativo, aleatorizado, no controlado.

Población y Muestra

59 pacientes del Hospital General del Este Dr. Domingo Luciani sometidos a colecistectomía laparoscópica electiva entre los meses de abril y octubre del año 2016.

Criterios de inclusión

- Firma de consentimiento informado
- Aprobación del Comité de Ética
- Edades comprendidas entre 20 y 60 años de edad
- Ambos géneros
- ASA I-II
- Colecistectomía laparoscópica electiva

Criterios de exclusión

- Patología neuromuscular
- $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$
- Creatinina $> 1,2 \text{ mg/dL}$
- Uso de fármacos que interaccionan con relajantes neuromusculares
- Pacientes con enfermedad renal
- Pacientes con coagulopatías
- Pacientes con antecedente de más de 2 cirugías abdominales

Procedimientos:

Posterior a la aprobación del comité de ética médica de la institución, se procedió a la selección de pacientes con litiasis vesicular del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” que fueron sometidos a resolución quirúrgica laparoscópica entre los meses de abril y octubre del año 2016, que cumplieron con los criterios de inclusión.

Después de haber obtenido el consentimiento informado por parte del paciente, se seleccionó al azar mediante un sobre sellado el grupo al que pertenecieron, de acuerdo a la dosis de sugammadex que fue utilizada para la reversión del relajante neuromuscular, los grupos se denominaron 1 si la dosis a usar era 1 mg/Kg y grupo 2 si la dosis era 2 mg/Kg. De los 59 pacientes, 29 estuvieron en el grupo 1 y 30 pacientes en el grupo 2. En el área de preanestesia se les administró midazolam 0,05 mg/kg intravenoso (IV).

Monitorización en el quirófano estándar ASA II, el cual se llevó a cabo con un monitor Datex-OhmedaCardiicap/5, que incluyó: electrocardiografía continua, oximetría de pulso, tensión arterial no invasiva, capnometría/capnografía y monitorización cuantitativa del músculo aductor del pulgar la cual se realizó con TOF-Watch®-SX monitor, Organon Ireland, Ltd.

Una vez el paciente se encontró en la mesa operatoria, se monitorizó con saturación de oxígeno (SaO₂), presión arterial no invasiva (PANI), cardioscopio (EKG) y TOF. Se desnitrogenizó con máscara facial y oxígeno al 100% 4 a 6 L/min, mientras se le administró por vía IV remifentanilo 0,2 ug/Kg durante 10 minutos, lidocaína 1% 1mg/Kg y propofol 2 mg/Kg, una vez se verificó la pérdida del estado de conciencia del paciente, se administró un estímulo supramáximo inicial de 0,5 Hz para evaluar la respuesta del músculo aductor del pulgar previa administración de relajante neuromuscular; luego de comprobar la respuesta adecuada del mismo, se administró bromuro de vecuronio 0,1 mg/Kg. y se procedió a realizar laringoscopia directa una vez que el TOF llegó a 0. El mantenimiento anestésico se realizó con sevoflurane y remifentanil acorde a los requerimientos del paciente.

Durante el mantenimiento anestésico se evaluó el grado de bloqueo neuromuscular a través del TOF a los 5, 10, 20, 30, 40, 50 y 60 minutos de cirugía y cada 20 minutos al superar la hora en tiempo quirúrgico. La presencia de TOF mayor a 2 durante la cirugía ameritó dosis

de mantenimiento de bromuro de vecuronio a 0,02 mg/Kg. Al culminar la cirugía se verificó el grado de bloqueo neuromuscular y si este era moderado se procedió a revertir con sugammadex según el grupo al que pertenecían, elegido previamente. Se administró dosis de rescate con sugammadex 4 mg/Kg en aquellos pacientes que posterior a la extubación presentaron relajación residual.

Se realizó la extubación ante la ausencia de bloqueo neuromuscular (respuesta del aductor del pulgar de 100% o TOF de 4) y se trasladó el paciente a la UCPA, donde se midió el TOF a los 10 y 30 minutos posteriores a la extubación para medir relajación residual; previa alta médica se evaluó la escala de Aldrete.

Se administró morfina 0,03 mg/Kg 30 minutos antes de la extubación y clonidina 1mcg/Kg 15 minutos antes de la extubación. Se premedicó a los pacientes con ranitidina 1 mg/Kg, metoclopramida 0,2 mg/Kg y metamizol 15 mg/Kg previo ingreso a quirófano.

Tratamiento estadístico adecuado

Se obtuvieron los porcentajes en las diferentes categorías de las variables en estudio tanto para las variables cualitativas como cuantitativas.

Las variables cualitativas se analizaron con la prueba de chi cuadrado de Pearson, y a las variables cuantitativas se les aplicó la prueba t de Student. Se consideró un valor estadísticamente significativo si $p < 0,05$.

Los datos se analizaron con el programa SPSS (paquete estadístico aplicado a las ciencias sociales) versión 23.

RESULTADOS

En la tabla 4 (ver anexos) se hace referencia a las características demográficas de la población estudiada; en cuanto a edad, el 68,9% de los pacientes del grupo 1 comprendía edades entre 20 y 39 años, mientras que el 63,3% de los pacientes del grupo 2 alcanzaban este rango de edad, lo que representó el 66,10% de la población total (media de 37,66 años) ($p = 0,629$); 42 de los pacientes estudiados (71,18%) fueron del sexo femenino ($p = 0,463$), siendo mayor esta población en el grupo 1 (22 pacientes, 75.86% de ese grupo); el rango de peso predominante osciló entre los 60 y 79 kilos, el 48,27% del grupo 1 representó este rango, mientras que para el grupo 2 significó un 76,66%, lo que comprende el 62,71% de la población total (media de 68,14 kilos) ($p = 0,980$), el rango de talla para la población general se situó entre los 1,60 y 1,69 metros de altura, con una media de 1,64 metros, este rango representó el 44,82% del grupo 1 y el 66,66% del grupo 2 (55,93% de la población total) ($p = 0,828$); en referencia al Índice de Masa Corporal (IMC), el 50,84% de los pacientes tenía sobrepeso; el grupo 2 tuvo más pacientes con un IMC mayor a 25 Kg/m² (56,66%) ($p = 0,924$); el 61,01% de los pacientes se clasificaron según el estado físico ASA II, siendo mayor este número en el grupo 2 representado por el 63,33% de su población ($p = 0,711$). Todos estos valores de p al ser mayores a 0,05, hacen estos resultados no significativos estadísticamente entre los grupos.

El tiempo que tardó el TOF en llegar a un valor de 0 posterior a la administración del relajante neuromuscular, se ve reflejado en la tabla 5 (ver anexos), donde se evidencia que el 74,57% de los pacientes estudiados logran este valor de TOF entre los 3 y 4 minutos posterior a la dosis de bromuro de vecuronio; lo que representa para el grupo 1, 21 pacientes (72,41%) y para el grupo 2, 23 pacientes (76,66%) ($p = 0,310$ intergrupales).

En la tabla 6 (ver anexos), se evidencian los valores de TOF en los diferentes momentos del acto quirúrgico. Durante los primeros 20 minutos el TOF se mantuvo en 0; es a partir de este tiempo que comienzan a aparecer las respuestas en el monitor de relajación neuromuscular, el 98,3% de la población mantiene TOF de 0, 1 paciente del grupo 1 (3,4%) alcanzó TOF de 1 mientras que ningún paciente del grupo 2 presentó alguna respuesta ($p = 0,305$); a los 30 minutos, el 81,35% de la población estudiada mantiene TOF de 0, el 15,25%

alcanzó un valor de TOF de 1 y un 3,3% reflejó TOF de 2, el mayor porcentaje de respuesta lo representó el grupo 1 con 7 pacientes (24,13% de sus integrantes) ($p= 0,297$); a los 40 minutos el 59,32% de los pacientes mantiene TOF de 0 sin embargo aumentan los porcentajes de respuesta a la neuroestimulación, presentándose TOF de 1 en un 30,50% y TOF de 2 en un 10,16% de la población total, la población del grupo 2 que tuvo alguna respuesta al TOF para este momento supero al grupo 1 con 13 pacientes (43,3% de su población) vs. 11 pacientes (37,9% de su población) ($p= 0,096$).

A los 50 minutos de cirugía (ver tabla 6), el 50,0% de la muestra total mantiene TOF de 0, valor de $p= 0,553$ entre ambos grupos. Alcanzada la primera hora de cirugía, el 66,66% de la población ($n=54$) tuvo al menos una respuesta al TOF, en el grupo 2 1 paciente alcanzó valores de TOF de 3 (3,5% para $n=29$), mientras que en el grupo 1 no se obtuvo esta respuesta en ningún paciente; para este momento había culminado la cirugía de 5 pacientes ($p= 0,589$).

Pasada la primera hora, a los 80 minutos (ver tabla 6), había culminado la cirugía de 28 pacientes, 13 en el grupo 1 (22,03% de la población) y 15 en el grupo 2 (25,42% de la población). De los 31 pacientes restantes, el 87,09% reflejó valores de $\text{TOF} \leq 1$, siendo el grupo 2, el grupo en el que más pacientes presentaron respuesta al TOF (13 pacientes, 86,66% vs. 9 pacientes del grupo 1, 56,25%).

A los 100 minutos; el 72,88% de la población ya había culminado el acto quirúrgico, de los 16 pacientes que permanecían en quirófano, un 13,55% alcanzó valor de TOF de 1 y sólo un 5,08% permanecía con un bloqueo intenso (TOF de 0), el grupo 1 fue el que más pacientes bloqueados tenía en ese momento (2 pacientes, 22,2% vs. 1 paciente grupo 2, 14,28%) ($p= 0,672$). Alcanzadas las 2 horas de acto quirúrgico, 48 pacientes (81,35% de la población) estaban extubados y en el área de recuperación, de los 11 pacientes que permanecían en cirugía, todos presentaron bloqueo moderado (TOF mayor o igual a 1), se obtuvo valor de $p= 0,898$.

Sólo 4 cirugías se prolongaron por encima de los 120 minutos (tabla 6) estos pacientes (6,77% de la población) presentaron bloqueo moderado al finalizar el acto quirúrgico. Todos los valores de p que se obtuvieron con la medición del TOF en los diferentes momentos de la cirugía reflejaron valores $> 0,05$ lo que hace esos resultados no significativos entre los grupos.

De los 59 pacientes estudiados, el 38,98% (23 pacientes) recibieron dosis de refuerzo de bromuro de vecuronio, 13 pacientes del grupo 1 (44,82%) y 10 del grupo 2 (33,33%) ($p=0,365$) (Ver gráfico 1).

En la tabla 7 (ver anexos), se muestra el tiempo durante la cirugía en el cual se hizo necesario la administración del relajante neuromuscular de refuerzo. Entre los 30 y 49 minutos, el 60,86% ($n=23$) de los pacientes ameritaron la dosis de mantenimiento. Dentro del grupo 1 se encontró la mayor parte de los pacientes que recibieron refuerzo del relajante neuromuscular (13 pacientes) de los cuales 9 lo ameritaron dentro de ese rango de tiempo (69,23%), mientras que en el grupo 2, 5 pacientes ameritaron el refuerzo entre los 30 y 49 minutos (50%). Se obtiene un valor de $p=0,408$, lo que no es un resultado significativo entre ambos grupos.

Todos los pacientes fueron revertidos al final de la cirugía con sugammadex a dosis asignadas al azar al inicio del estudio; en la tabla 8 (ver anexos) se observan los tiempos en los cuales culmina el acto quirúrgico y se administra el fármaco; en el grupo 1, el 51,72% de su población (15 pacientes) recibió la dosis de sugammadex entre los 60 y 89 minutos, en el grupo 2, el 73,33% de su población (22 pacientes), recibió la reversión en el mismo rango de tiempo mencionado ($p=0,475$).

Los valores de TOF que se obtuvieron previos a la administración del sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular moderado (Recuento de TOF 1-3), se reflejan en el gráfico 2 (ver anexos). El 54,23% de los pacientes alcanzó TOF de 1 para el momento de la reversión ($p=0,738$).

Se esperó la respuesta del TOF posterior a la administración de sugammadex que indicara reversión completa de la relajación neuromuscular (TOF 4), lo que ocurrió en el 100% de la población estudiada, y se midió el tiempo en el cual apareció este valor (ver tabla 9). Con una dosis de sugammadex de 1 mg/Kg, se alcanza la reversión del bloqueo neuromuscular entre los 4 y 6 minutos posterior a su administración (58,62% de los pacientes pertenecientes al grupo 1); en el grupo 2, el tiempo varió entre los 3-5 minutos representando el 63,33% de la población de ese grupo. Se obtuvo un valor de p para el tiempo de 0,408, estadísticamente no significativo entre ambos grupos.

Posterior a la administración de sugammadex, un paciente del grupo 1 (que representa el 3,4% del grupo de estudio y el 1,69% de la población completa estudiada), al que se le administró 1 mg/Kg del fármaco a los 90 minutos del acto quirúrgico, mostró un valor de TOF de 1 posterior a alcanzar la reversión del bloqueo a los 2 minutos según respuesta del TOF (ver gráfico 3). Se obtuvo valor de $p = 0,305$, siendo el resultado no significativo entre ambos grupos. Se le administró la dosis de rescate, permitiendo reversión del bloqueo neuromuscular (TOF 4) en 1,5 minutos (ver gráfico 4), el valor de p para la dosis de rescate fue igual que para la presencia de parálisis residual $p = 0,305$, manteniendo el resultado no significativo entre los grupos.

Una vez extubados, los pacientes fueron trasladados a la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) en donde se monitorizó relajación neuromuscular mediante TOF. A los 10 minutos de su estancia en UCPA (ver tabla 10), el 72,4% de los pacientes del grupo 1 mantuvieron porcentajes de reversión de BNM igual y por encima del 95% y el 73,3% de los pacientes del grupo 2, mantuvieron también valores de TOF igual y por encima de 95% ($p = 0,562$); a los 30 minutos (tabla 10), el 65,51% de la población del grupo 1 mantenía porcentaje de TOF de 100%, mientras que hubo un mayor porcentaje de TOF de 100% en el grupo 2 (70,0%), sin embargo el valor de $p = 0,494$ indica que no es una diferencia significativa entre ambos grupos.

No se reportaron casos de relajación residual durante el período de recuperación de la anestesia y previa alta médica se midió el puntaje de recuperación postanestésica mediante la

escala de Aldrete modificada (ver tabla 2); todos los pacientes estudiados fueron dados de alta con un Aldrete igual o mayor a 9 puntos, los resultados se reflejan en la tabla 11 (ver anexos), donde para el grupo 1, el 51,7% de la población obtuvo Aldrete de 9/10 puntos y para el grupo 2, el 70% fue dado de alta con un Aldrete de 10/10 puntos, se obtuvo un valor de $p= 0,092$, siendo no significativa la diferencia entre ambos grupos.

DISCUSIÓN

En la presente investigación se comparó la reversión de un bloqueo neuromuscular moderado inducido con bromuro de vecuronio, con dos dosis diferentes de sugammadex (1 o 2 mg/Kg), presentándose reversión del bloqueo neuromuscular en el 100% de los pacientes a los que se les administró alguna de las dos dosis, lo que demostró que incluso una dosis considerada subterapéutica (1mg/Kg) puede revertir de manera efectiva y segura la relajación neuromuscular.

La tabla 5 (ver tabla 5) refleja el tiempo que tardó el TOF en llegar a 0 posterior a la administración de vecuronio y en el 74,57% de los pacientes estudiados ocurrió entre 3-4 minutos, lo cual coincide con la farmacocinética del medicamento, el cual se clasifica como RMND de inicio de acción intermedia, con una latencia descrita de 3 a 5 minutos para dosis entre 0,08 y 0,1mg/Kg.

En la tabla 6 (ver tabla 6) se presentan los valores de TOF durante la duración de la cirugía, obteniéndose que igual o más del 98% de los pacientes mantuvieron un TOF de 0 durante los primeros 20 minutos, es decir, esta respuesta expresa que el bloqueo neuromuscular instaurado es de tipo profundo y se asocia con el efecto clínico y duración de la acción del bromuro de vecuronio que se describe entre 20-35 minutos. Es a partir del minuto 20 que se aprecia la primera respuesta al TOF, representando entonces un bloqueo moderado, iniciando así la recuperación clínica del bloqueo neuromuscular.

Es a partir de los 30 minutos que se administran las primeras dosis de mantenimiento de vecuronio (ver tabla 7) debido a la aparición de 2 ó 3 respuestas al TOF en el 60,86% de los pacientes para la primera hora y de esta forma evitar la progresión a la fase de recuperación.

El comportamiento del TOF durante la cirugía en la que se empleó, se corresponde por completo con la descripción farmacocinética del BMND aminoesteroideo de acción intermedia vecuronio, ya que entre los 20-35 minutos, el cual es el tiempo de duración de acción, ya se evidencia la primera respuesta al TOF y a partir del minuto 50 que se corresponde con el inicio del tiempo de vida media de eliminación, la mayoría de los pacientes ameritaron dosis de refuerzo de mantenimiento para evitar la progresión a la fase de

recuperación y poder de esta forma mantener receptores nicotínicos ocupados que prolongaran el bloqueo el tiempo necesario hasta el final de la cirugía, traducéndose en un bloqueo moderado que permitiera evaluar la capacidad de reversión del mismo.

El 54,23% de los pacientes (ver gráfico 2) presentaron un valor de TOF de 1 al momento de la administración de sugammadex, es decir, tenían un bloqueo neuromuscular moderado.

En cuanto al tiempo de recuperación del bloqueo posterior a la administración de sugammadex, en el grupo 1, el 58% de los pacientes alcanzaron la reversión entre 4-6 minutos y en el grupo 2 el 63% de los pacientes alcanzaron la reversión entre 3-5 minutos (ver tabla 9), lo que permitió demostrar que no existe diferencia entre las dosis comparadas y el tiempo que tarda el medicamento en ejercer su efecto, manteniendo la latencia descrita según los estándares internacionales.

Esto puede explicarse por el comportamiento farmacocinético lineal del sugammadex, ya que éste, una vez que genera el complejo γ -ciclodextrina/vecuronio, ocasiona una disminución de las concentraciones plasmáticas del RMND, lo cual reduce la cantidad del mismo disponible para ejercer su efecto; y aunque la afinidad del sugammadex es 3 veces mayor para el rocuronio, la unión molecular es suficiente para revertir el bloqueo inducido por vecuronio casi en el mismo tiempo descrito para el rocuronio.

En comparación con el estudio de Takeda *et al.* ⁽³⁵⁾ en el año 2014, en el que se revierte satisfactoriamente un bloqueo neuromuscular moderado inducido por vecuronio con sugammadex a dosis de 4 mg/Kg en aproximadamente 2 minutos, la presente investigación pudo demostrar que a dosis menores se pueden obtener los mismos resultados en tiempos relativamente similares de manera efectiva y segura.

La presencia de parálisis residual puede deberse a diferentes factores, ya sea por el uso de RNM con diferentes tiempos de duración y el uso de estos en dosis únicas o repetidas o en infusión continua, los métodos para la evaluación del bloqueo residual, reversión o no del bloqueo neuromuscular al final de la anestesia, características propias del paciente tales como edad, peso, presencia de disfunción renal, hepática, cardíaca o neuromuscular, uso de fármacos que pueden alterar la farmacodinámica y/o farmacocinética de los RNM y otras

alteraciones del tipo electrolíticas, acidosis metabólica o respiratoria e hipotermia. Si bien en este trabajo sólo hubo un caso de parálisis residual, el cual no fue representativo con respecto a la población estudiada (representa el 3,4% del grupo de estudio y el 1,69% de la población completa), es necesario tomar en cuenta todos los factores que puedan producirla y manejarlos adecuadamente para evitarle al paciente los efectos ya descritos de la relajación residual.

En la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA), se evaluó a los 10 y 30 minutos el valor de TOF (ver tabla 10), el cual expresaba la fase de recuperación del bloqueo neuromuscular en la mayoría de los pacientes, reflejando la eficacia de las dosis administradas y la ausencia de parálisis residual.

Se concluye entonces que 1 mg/Kg de sugammadex es la dosis mínima efectiva para lograr la reversión de un bloqueo neuromuscular moderado con vecuronio, con apoyo de la monitorización de la RNM con TOF; permitiendo así disminuir efectos adversos en el paciente y aminorar costos a la institución. Así mismo, se recomienda, basado en esta investigación, aplicar la dosificación empleada en otros tipos de bloqueo neuromuscular como intenso y profundo para evaluar la eficacia del mismo. A su vez, es necesario realizar otras investigaciones que permitan comparar el comportamiento de otros relajantes aminoesteroideos (rocuronio, pancuronio) con las dosis de sugammadex descritas en esta investigación.

AGRADECIMIENTOS

A nuestra tutora, Dra. Eloymar Rivero, por su dedicación y paciencia.

A nuestro estadístico, Francisco Fernández, por su gran aporte

A laboratorios MSD- Schering-Plough, por su invaluable colaboración.

REFERENCIAS

1. Fernández J, Santiveri X, Castillo J, Roigé J, Sabaté S, Canet J. Neuromuscular block management during general anesthesia in a cohort of 1545 patients: a multicenter study. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2011; 58(10): 571-7.
2. Fabregat J, Candia C, Castillo C. La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares. *Rev colomb anestesiología.* 2012; 40 (4): 293-303.
3. Karwacki Z, Niewiadomski S, Rzaska M. The use of sugammadex for the reversal of vecuronium-induced neuromuscular block following intracranial surgery. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2015; 47 (4): 297–302
4. Álvarez J, Ariño J, Errando C, Martínez F, Roigé J, Gilsanz F. Empleo clínico de bloqueantes neuromusculares y su reversión. Recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Sociedad [Internet]. Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación. España; 2012. Disponible en: <http://files.sld.cu/anestesiologia/files/2012/02/relajante-nm-su-reversion.pdf>
5. Rojas R, Urdaneta J, Velásquez J, Velásquez M, Uzcátegui A, Romero J, et al. Sugammadex en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronium. *VITAE Academia Biomédica Digital.* 2014; 60: 1-8
6. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound Rocuronium induced neuromuscular blockade by Sugammadex in a randomized multicenter study. Efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 2007; 106 (5): 935 – 943
7. Fuchs T, Meistelman C, Raf J. Sugammadex: clinical development and practical use. *Korean J Anesthesiol.* 2013; 65(6): 495-500
8. Schaller, S. Fink, H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid.* 2013; 8: 57–67
9. Makri I, Papadima A, Lafioniati A, Pappas AB, George K, Nikolaos KE, et al. Sugammadex, a promising reversal drug. A review of clinical trials. *Rev Recent Clin Trials.* 2011; 6 (3): 250-5.

10. Epemolu O, Bom A. The concept behind sugammadex. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2014; 61(5): 272-276
11. Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Ann Surg* 1954; 140: 2-35.
12. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005; 95: 622-6.
13. Arbous M, Meursing A, Van Kleef J, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology* 2005; 102: 257-68
14. Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG. Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory? *Anesth Analg* 2004; 98: 102-6.
15. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27: 874-81
16. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130-7
17. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark, van Egmond J, Feilden H et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002; 41(2):266-70.
18. Pimienta S. Efectividad de sugammadex en la reversión del bloqueo neuromuscular en la población pediátrica. [Internet]. Unidad docente Hospital Central Dr. Urbina, Venezuela. 2011: 1-30
19. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, Van Lersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*. 2005; 103:695–703.

20. Shields M, Giovannelli M, Mirakhur R, Moppett I, et al. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2006; 96(1):36–43.
21. Sorgenfrei I, Norrild K, Larsen P, Stensballe J. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade by the selective relaxant binding agent sugammadex; a dose finding and safety study. *Anesthesiology*. 2006;104:575–81
22. Cammu G, de Kam PJ, Demeyer I, Decoopman M, Peeters P. Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers. *Br J Anaesth*. 2008; 100(3):373–9.
23. Dahl V, Pendeville P, Hollmann M, Heier T, et al. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesth*. 2009; 26(10):874–4.
24. Amao R, Zornow M, Cowan R, Cheng D. Sugammadex safely reverses rocuronium-induced blockade in patients with pulmonary disease. *Anesthesiology*. 2007; 107: 1582.
25. Staals L, Snoeck M, Driessen J, Flockton E, et al. Multicentre, parallel group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth*. 2008; 101(4):492–7.
26. Staals L, de Boer H, Van Egmond J, Hope F, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by sugammadex is independent of renal perfusion in anesthetized cats. *J Anesth*. 2011; 25(2): 241–6.
27. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J. Reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology*. 2009; 110(2):284–94.
28. Uematsu A, Igarashi C, Suzuki T, Yamamoto S, et al. Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric patients. *Anesthesiology*. 2011: A115.
29. McDonagh D, Benedict P, Kovac A, Drover D, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium induced blockade in elderly patients. *Anesthesiology*. 2011; 114(2): 318–29.

30. Suzuki T, Kitajima O, Ueda K, Kondo Y, et al. Reversibility of rocuronium induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients. *Br J Anaesth*. 2011; 106(6):823–6.
31. Aniskevich S, Sorin B. A Review of the Safety and Efficacy of Sugammadex in Anesthetic Practice. *Clinical Medicine Reviews in Therapeutics*. 2012;4 97–108.
32. Jones R, Caldwell J, Brull S, Soto R. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816-24.
33. Alkenany H. Evaluation of cyclodextrin (sugammadex) for reversal of intense neuromuscular block of rocuronium and vecuronium, experimental and clinical studies. *J Egypt Soc Parasitol*. 2013 Dec; 43(3):705-14
34. Takeda J, Iwasaki H, Otagiri T, Katoh T, Shingu K, Obara H, et al. Efficacy and safety of sugammadex (Org 25969) in reversing deep neuromuscular block induced by rocuronium or vecuronium in Japanese patients. *Masui*. 2014; 63 (10): 1083-8.
35. Takeda J, Iwasaki H, Yamakage M, Ozaki M, Kawamata M, Hatano Y, et al. Efficacy and safety of sugammadex (Org 25969) in reversing moderate neuromuscular block induced by rocuronium or vecuronium in Japanese patients. *Masui*. 2014; 63(10):1075-82.
36. Blanco S, Andresen M. Relajantes musculares. *Temas de medicina Interna*. 2001. Disponible en [Sitio en Internet]: http://escuela.med.puc.cl/publ/TemasMedicinaInterna/relajantes_musculares.html
37. Guyton & Hall. *Tratado de fisiología médica*. 12ª edición. Elsevier, España. 2011
38. Miller R, Eriksson L, Fleisher L, Wiener-Kronish J, Cohen N. *Miller Anestesia*. Séptima edición. Elsevier. 2009
39. Stoelting, R. Hillier, S. *Pharmacology and Physiology in anesthetic practice*. Fourth edition. Lippincott Williams & Wilkin. 2006.
40. Chamorroa C, Silva J. Monitorización del bloqueo neuromuscular. *Med Intensiva*. 2008;32 (1):53-8
41. Da Silva L, Caio R, De Bernardis G. Parálisis Residual Postoperatoria. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62 (3): 439-450

42. Barajas R, Camarena J, Castellanos A, Castelleros O, Castorena G, De Anda D, et al. Determinación de la incidencia de la parálisis residual postanestésica con el uso de agentes bloqueadores neuromusculares en México. *Rev Mex Anesthesiol* 2011; 34 (3): 181-188
43. Pinzón P, Torres J, Reyes L. Recomendaciones para el manejo de bloqueadores neuromusculares en la práctica clínica: Análisis de un grupo de estudio en bloqueadores neuromusculares. *Revista Mexicana de Anestesiología*. 2010; 33 (2): 88-96
44. Illman H, Laurila P, Antila H, Meretoja O, Alahuhta S, Olkkola K. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg*. 2011; 112 (1):63-8.
45. Akha A, Rosa J, Jahr JS, Li A, Kiai K. Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents, pharmacology, clinical development, and future directions. *Anesthesiol Clin*. 2010; 28(4):691–708.
46. Nag K, Roshan D, Shetti A, Kumar H, Sivashanmugan T, Parthasarathy S. Sugammadex: a revolutionary drug in neuromuscular pharmacology. *Anesth Essays Res*. 2013; 7(3): 302–306.
47. Merck & Co Inc. BRIDION: EPAR – Product Information Annex I: Summary of product characteristics. European Medicines Agency; London, UK. 2013. Disponible en:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf.
48. Karalapillai D, Kaufman M, Weinberg L. Sugammadex. *Crit Care Resusc*. 2013 Mar; 15(1): 57-62
49. Kvolik S, Ikić V, Jukić M. Sugammadex, a new drug for reversion of muscle relaxants. [Internet]. *LijecVjesn*. 2011; 133(3-4):106-10. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21612107>
50. Peeters P, Passier P, Smeets J, et al. Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharm Drug Dispos*. 2011;32(3):159–167

51. Meretoja O. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Paediatr Anaesth*. 2010; 20(7):591–604.
52. Yoshida F, Suzuki T, Kashiwai A, Furuya T, Konishi J, Ogawa S. Correlation between cardiac output and reversibility of rocuronium induced moderate neuromuscular block with sugammadex. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012; 56(1): 83–87
53. Meyhoff CS, Lund J, Jenstrup MT, et al. Should dosing of rocuronium in obese patients be based on ideal or corrected body weight? *Anesth Analg*. 2009; 109(3):787–792
54. Llauradó S, Sabaté A, Ferreres E, Camprubí I, Cabrera A. Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology*. 2012; 117 (1):93–98.
55. Navarrete, V. *Farmacología aplicada en anestesiología. Escenarios clínicos*. México. Editorial Alfiri. 2013; pp 67-77
56. Enciso J. Anesthesia in abdominal laparoscopic surgery. *An Fac med*. 2013; 74(1):63-70
57. Denis A, Lorente J, Martí J, Sánchez Y, Tanis D. Complications of the tracheal extubation in the early postoperative period of laparoscopic cholecystectomy. *MEDISAN*. 2013;17(6):962