



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DEL ESTE "DR. DOMINGO LUCIANI"

**REVERSIÓN CON SUGAMMADEX DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR
INDUCIDO POR ROCURONIO DESPUÉS DE DOSIS ANALGÉSICAS DE
SULFATO DE MAGNESIO**

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

Tutora: Susana García

Valerie Estefania Cohen Herrera
Fabiana Beatriz Niño Medina

Caracas, 5 de septiembre del 2012



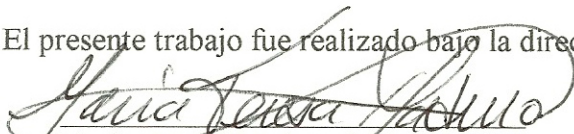
VEREDICTO

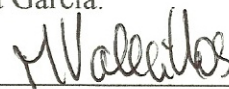
Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por **VALERIE E. COHEN H**, Cédula de Identidad N° 15.179.791, bajo el título **“REVERSIÓN CON SUGAMMADEX DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR INDUCIDO POR ROCURONIO DESPUÉS DE DOSIS ANALGÉSICAS DE SULFATO DE MAGNESIO”**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA-HDL**, dejan constancia de lo siguiente:


- 1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 05 de Septiembre de 2012 a la 1:57 PM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en el Aula Audiovisual del HDL, 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 Estudio 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 para la utilización en pacientes embarazadas sometidas a tratamiento con Sulfato de Magnesio, y se recomienda al trabajo **Mención Publicación**.

En fe de lo cual se levanta la presenta **ACTA** a los 05 días del mes de Septiembre del 2012, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Susana García.

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de Susana García.


María Teresa Maduro / CI 5.138.332
Hospital Dr. Domingo Luciani


Mariant Valecillos/ CI 13.987.848
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño


Susana García/ CI 13.200.493
Hospital Dr. Domingo Luciani

SG 05/09/2012





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



VEREDICTO

Quienes suscriben, miembros del jurado designado por el Consejo de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, para examinar el **Trabajo Especial de Grado** presentado por **FABIANA B. NIÑO M, Cédula de Identidad N° 15.178.843**, bajo el título **“REVERSIÓN CON SUGAMMADEX DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR INDUCIDO POR ROCURONIO DESPUÉS DE DOSIS ANALGÉSICAS DE SULFATO DE MAGNESIO”**, a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de **ESPECIALISTA EN ANESTESIOLOGÍA-HDL**, dejan constancia de lo siguiente:

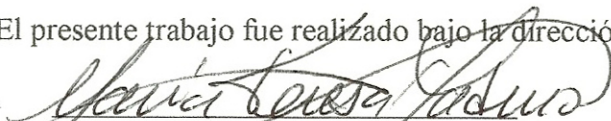
1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del jurado, se fijó el día 05 de Septiembre de 2012 a la 1:57 PM., para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que esta hizo en el Aula Audiovisual del HDL, mediante un resumen oral de su contenido, luego de lo cual respondió satisfactoriamente a las preguntas que le fueron formuladas por el jurado, todo ello conforme con lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado.

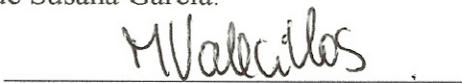
2.- Finalizada la defensa del trabajo, el jurado decidió Aprobarlo, por considerar, sin hacerse solidario con las ideas expuestas por la autora, que se ajusta a lo dispuesto y exigido en el Reglamento de Estudios de Postgrado.


3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de **EXCELENTE**, al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad para la utilización en pacientes embarazadas sometidas a tratamiento con Sulfato de Magnesio, y se recomienda al trabajo Mención Publicación.

En fe de lo cual se levanta la presenta **ACTA** a los 05 días del mes de Septiembre del 2012, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinadora del jurado Susana García.

El presente trabajo fue realizado bajo la dirección de Susana García.


María Teresa Maduro / CI 5.138.332
Hospital Dr. Domingo Luciani


Mariant Valecillos/ CI 13.987.848
Hospital Dr. Miguel Pérez Carreño


Susana García/ CI 13.200.493
Hospital Dr. Domingo Luciani

SG 05/09/2012



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
VICERRECTORADO ACADÉMICO
SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: 05.09.2012

**AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE
LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS
DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.**

Nosotras, Valerie Estefania Cohen Herrera y Fabiana Beatriz Niño Medina, autoras del trabajo o tesis, REVERSIÓN CON SUGAMMADEX DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR INDUCIDO POR ROCURONIO DESPUÉS DE DOSIS ANALEGÉSICAS DE SULFATO DE MAGNESIO, Presentado para optar: al Título de Especialistas en Anestesiología

Autorizamos a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

| | |
|-------------------------------------|---|
| <input checked="" type="checkbox"/> | Si autorizo |
| <input type="checkbox"/> | Autorizo después de 1 año |
| <input type="checkbox"/> | No autorizo |
| <input type="checkbox"/> | Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo |
| Indique: | |

Firmas de los autores


Valerie Estefania Cohen Herrera
C.I. N° 15.179.971
e-mail: valitacohen@yahoo.es


Fabiana Beatriz Niño Medina
C.I. N° 15.178.843
e-mail: fabiana810@hotmail.com

En Caracas, a los 5 días del mes de septiembre del 2012

Nota: En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR
PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADÉMICO
EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL

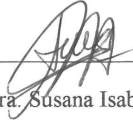
Yo, Susana Isabel García Silva, portador de la Cédula de identidad N° 13.200.493, tutor del trabajo: **REVERSIÓN CON SUGAMMADEX DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR INDUCIDO POR ROCURONIO DESPUÉS DE DOSIS ANALGÉSICAS DE SULFATO DE MAGNESIO**, realizado por los estudiantes Valerie Estefanía Cohen Herrera y Fabiana Beatriz Niño Medina.

Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyó las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



Firma del Profesor

En Caracas a los 5 días del mes de Septiembre de 2012



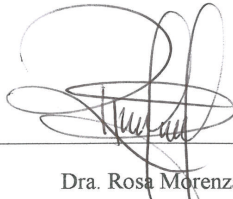
Dra. Susana Isabel García

Tutor



Dr. Luis Miguel Martínez

Director del Curso



Dra. Rosa Morenza

Coordinadora del Curso

INDICE DE CONTENIDO

| | |
|----------------------------|----|
| RESUMEN | 2 |
| INTRODUCCIÓN | 4 |
| MÉTODOS | 26 |
| RESULTADOS | 30 |
| DISCUSIÓN | 32 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 35 |
| ANEXOS | 38 |

REVERSIÓN CON SUGAMMADEX DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR INDUCIDO POR ROCURONIO DESPUÉS DE DOSIS ANALGÉSICAS DE SULFATO DE MAGNESIO

Valerie Estefanía Cohen Herrera, C.I. 15.179.791. Sexo: Femenino, E-mail: valitacohen@yahoo.com. Telf: 0416-6222277/0212-2636212. Dirección: Av. 12 Quinta Maite Altamira Caracas. Curso de Especialización en Anestesiología

Fabiana Beatriz Niño Medina, C.I. 15.178.843. Sexo: Femenino, E-mail: fabiana810@gmail.com. Telf: 0426-5189892/0212-9922138. Dirección: Calle Choroni Quinta Carmen Beatriz Chuao Caracas. Curso de Especialización en Anestesiología.

Tutora: **Susana Isabel García Silva**, C.I. 13.200.493. Sexo: Femenino, E-mail: susanagarcia_76@hotmail.com. Telf: 0424-1674200/0212-4517925. Dirección: Av. La Montaña Edif. Los Frailes Apt. 1D El Paraíso Caracas. Especialista en Anestesiología.

RESUMEN

Objetivo: determinar el tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular con Sugammadex posterior a dosis analgésicas de Sulfato de Magnesio a 50 mg/kg VEV. **Método:** los pacientes fueron divididos aleatoriamente en un grupo estudio que recibió 50 mg/kg de Sulfato de Magnesio diluidos en 100 ml de solución 0,9% VEV y un grupo control que recibió 100 ml de solución 0,9% VEV. Ambos fueron monitorizados con aceleromiografía (TOF), se relajaron con Bromuro de Rocuronio a 0,6 mg/kg en la inducción anestésica y se les administró bolos del mismo al aparecer T₁. Ambos recibieron anestesia inhalatoria balanceada con Isoflorane y Remifentanil y fueron revertidos con Sugammadex a 2mg/kg, midiéndose el tiempo transcurrido desde ese momento hasta la aparición del TOF de 90%. **Resultados:** no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los tiempos de reversión de ambos grupos ($p=0,7387$). Hubo un menor consumo de Bromuro de Rocuronio en el grupo estudio ($p=0,0007$). **Conclusiones:** la administración de Sulfato de Magnesio a 50 mg/kg VEV no afecta el tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular inducido por Bromuro de Rocuronio al utilizar Sugammadex. El Sulfato de Magnesio potencia la relajación neuromuscular, por ende se requiere menor cantidad de Bromuro de Rocuronio.

PALABRAS CLAVE: Relajación neuromuscular, reversión neuromuscular, Sulfato de Magnesio, Bromuro de Rocuronio, Sugammadex, TOF.

ABSTRACT

SUGAMMADEX FOR THE REVERSAL OF ROCURONIUM INDUCED NEUROMUSCULAR BLOCK AFTER ANALGESIC DOSES OF MAGNESIUM SULFATE.

Objective: To determine time of reversal of neuromuscular blockade using Sugammadex after Magnesium Sulfate analgesic doses of 50mg/kg IV. **Methods:** Patients were randomly assigned into two groups: study group received Magnesium Sulfate 50mg/kg diluted to a volume of 100 ml of saline 0.9% IV and the control group received the same amount of saline 0.9% IV. The neuromuscular function of both groups were assessed by acceleromyography (TOF), 0.6 mg/kg of Rocuronium was given IV during anaesthesia induction and in bolus with the reappearance of T1. Anesthesia was maintained with Isoflorane and Remifentanyl, and Sugammadex 2 mg/kg was given for neuromuscular block reversal, measuring time from that moment until recovery of TOF ratio to 0.9. **Results:** There was not a statistically significant difference between reversal time in both groups ($p=0,7387$). The demand of Rocuronium was significantly lower on the study group ($p=0,0007$). **Conclusions:** Administration of Magnesium Sulfate 50mg/kg IV does not affect reversal time of neuromuscular block induced by Rocuronium using Sugammadex. Magnesium Sulfate potentiates the neuromuscular blockade, therefore, the required dose of Rocuronium will be reduced.

KEY WORDS: neuromuscular blockade, reversal of neuromuscular blockade, Magnesium Sulfate, Rocuronium, Sugammadex, TOF.

INTRODUCCIÓN

La piedra angular de la farmacología neuromuscular moderna se apoya desde hace más de siete décadas, en la teoría química de la acetilcolina en la transmisión neuromuscular, establecida por Dale (1). La primera administración exitosa del curare para producir relajación neuromuscular en un paciente anestesiado, ocurrió en 1912 por Arthur Lawen. En 1942, Enid Johnson administró un total de 5 ml de curare endovenoso a un hombre de 20 años sometido a una apendicectomía. Sin embargo, cuando esta técnica se utilizó inicialmente los pacientes no estaban completamente paralizados y el antagonismo farmacológico del bloqueo neuromuscular residual del curare era difícilmente considerado (1).

Desde entonces, el uso clínico de los bloqueantes neuromusculares en anestesia ha evolucionado. A partir de la década de los 80, se ha presenciado la introducción de muchas drogas bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en la práctica clínica, como por ejemplo el Vecuronio, Rocuronio y Cisatracurio, presentando ventajas clínicas significativas y menos efectos secundarios en comparación con los primeros compuestos como d-tubocurarina y Pancuronio (1).

Desafortunadamente, el efecto de este grupo de drogas no es monitorizado adecuadamente por los anestesiólogos, ya que el uso de monitores de la función neuromuscular cuantitativos no son empleados de rutina, reportándose debilidad residual postoperatoria, recuperación incompleta y efectos ventilatorios indeseados (1), que incluyen obstrucción de la vía aérea, complicaciones pulmonares, hipoxia y aumento de la mortalidad; por este motivo la reversión rápida y completa del bloqueo neuromuscular después de la cirugía es mandatoria. Los inhibidores de acetilcolinesterasa como la Neostigmina y el Edrofonio se utilizan para revertir el bloqueo neuromuscular no despolarizante, pero aumentan el riesgo de provocar efectos adversos como bradicardia, hipotensión, broncoconstricción, hipersalivación y posibles náuseas y vómitos (2). Aunado a esto, la Neostigmina presenta un efecto techo y cuando se administra a niveles profundos de bloqueo neuromuscular, puede resultar en una recuperación inadecuada (1). Las drogas anticolinérgicas como Atropina y Glicopirrolato se coadministran con los anticolinesterásicos para contrarrestar sus efectos adversos, sin embargo ellos tienen sus

propios efectos adversos entre los cuales están taquicardia, visión borrosa, sedación, confusión leve, debiendo ser usados con cuidado en ancianos y cardiopatas (2). Debido a que continuaba la relajación residual, los fármacos empleados para revertir el bloqueo neuromuscular presentaban efectos adversos importantes y tenían un inicio de acción relativamente lento y un efecto máximo prolongado, nuevas vías para la reversión neuromuscular fueron exploradas (1). En 1961 Linssen, describe en su tesis de PhD, estudios in vivo e in vitro con Germanine antagonizando Galamina, d-tubocurarina y Succinilcolina, y concluye que el antagonismo químico o el antagonismo por neutralización es un antagonismo significativo en el cual una sustancia farmacológicamente activa es removida de su receptor a través de otra sustancia posiblemente inactiva farmacológicamente. El antagonismo descrito por él es del tipo quelación, en el cual la sustancia administrada que se une a un compuesto activo es llamado el huésped y la sustancia activa es llamada invitado, formando el complejo huésped-invitado. El mecanismo de acción del antagonismo químico se basa en que ni el huésped ni el complejo huésped-invitado tienen actividad intrínseca, ya que son farmacológicamente inactivos. En busca de estos nuevos métodos de reversión de los relajantes neuromusculares, se descubren las ciclodextrinas, que son oligosacáridos cíclicos. Su estructura cíclica consta de un exterior hidrofílico y un interior hidrofóbico que conforma una cavidad. Se desarrolla entonces la idea de usar ciclodextrinas para encapsular el Rocuronio. El Sugammadex (γ -ciclodextrina), un agente altamente selectivo para unirse a los bloqueantes neuromusculares aminoesteroideos, encapsula completamente el esqueleto esteroideo del bloqueante neuromuscular no despolarizante, disminuyendo de esta forma la concentración libre del mismo en el compartimiento central, produciéndose así liberación de los receptores de acetilcolina a los cuales se les puede unir nuevamente el neurotransmisor. Además se ha demostrado que carece de efectos alérgicos o tóxicos (1).

Existen moléculas que pueden interferir en la función neuromuscular; entre ellas es conocido el magnesio que juega un importante papel al respecto, ya que tiene la propiedad de interferir con la conductancia al calcio en los canales de calcio voltaje dependientes ubicados presinápticamente, ocasionando así disminución de la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica (3). A nivel postsináptico también interfiere ejerciendo un efecto

inhibitorio, ya que disminuye la sensibilidad a la acetilcolina y disminuye la excitabilidad de las membranas de las fibras musculares (4).

Por todos estos efectos, el sulfato de magnesio potencia el bloqueo neuromuscular inducido por los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, incluso tras la administración de anticolinesterásicos. En menor grado también potencia el bloqueo de los relajantes neuromusculares despolarizantes (Succinilcolina) (5).

Planteamiento del Problema y Delimitación

El Sulfato de Magnesio ha sido empleado desde principios del siglo XX, e incluso hoy en día sigue teniendo una amplia variedad de usos en la práctica anestésica, debido a sus múltiples efectos a nivel del sistema nervioso central y periférico, sistema cardiovascular, sistema respiratorio y en la práctica obstétrica. Sus propiedades antinociceptivas lo han incluido en el reciente concepto de analgesia multimodal: regula el flujo de calcio a la célula y bloquea los receptores N-Metil-D-Aspartato (NMDA) disminuyendo así la concentración de calcio citoplasmática en las neuronas de la médula espinal y modificando la excitabilidad a nivel del asta dorsal, modulando la percepción al dolor (6).

Por sus efectos a nivel pre-sináptico en los canales de calcio y post-sináptico a nivel de las fibras musculares citados anteriormente, es conocido que el magnesio juega un importante papel en la transmisión neuromuscular (3)(4), potenciando así el bloqueo neuromuscular inducido por los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.

Las drogas utilizadas para revertir el bloqueo neuromuscular son los anticolinesterásicos, que al inhibir la acetilcolinesterasa, permiten que la concentración de acetilcolina se incremente a nivel de la placa neuromuscular, desplazando competitivamente al relajante no despolarizante. Sin embargo este tipo de droga tiene un efecto techo y produce una serie de reacciones adversas por estimulación muscarínica colinérgica; además, cuando se administra con un nivel profundo de bloqueo neuromuscular, puede resultar una recuperación inadecuada de la función neuromuscular. Para el 2006, la Neostigmina era la droga más utilizada con este fin por los anestesiólogos a nivel mundial. Sin embargo en el año 2007 se introduce al mercado una nueva molécula

perteneciente al grupo de las gamma-ciclodextrinas, el Sugammadex, un compuesto altamente hidrosoluble con una cavidad hidrofóbica que encapsula al relajante muscular no despolarizante esteroideo (especialmente el Rocuronio) a nivel plasmático, formando así un complejo estable, y creando un gradiente de concentración que favorece la salida del Rocuronio de la unión neuromuscular hacia el plasma, donde es también encapsulado por las moléculas de Sugammadex aún disponibles (1). Algunas moléculas de Sugammadex también son capaces de penetrar tejidos y ejercer su función a ese nivel. De esta manera evitamos los efectos adversos de los anticolinesterásicos y obviamos el inconveniente del grado de profundidad del bloqueo neuromuscular a la hora de revertir.

En vista de ello nos planteamos el siguiente problema: en un grupo de pacientes que acudan al hospital Domingo Luciani y requieran bloqueo neuromuscular inducido por Rocuronio después de dosis analgésicas de Sulfato de Magnesio ¿Cuál será el tiempo requerido para la reversión al administrar Sugammadex?

Justificación de la investigación

Se ha comprobado que el Sugammadex mantiene su perfil de efectividad bajo diversas condiciones anestésicas con mínimas variaciones en su tiempo de acción; sin embargo, no existe en la literatura un trabajo de investigación que determine si el uso de dosis analgésicas de Sulfato de Magnesio modifica esta variable, como sí lo hace al utilizar agentes de reversión tipo anticolinesterásicos.

Antecedentes

Blake en 1906 (7) y Meltzer en 1916 (8), publican estudios donde proponen el uso de sulfato de magnesio como tratamiento para el tétanos ya que inhibe la transmisión neuromuscular.

En 1910 Matthews et al. (9) publican en su trabajo “On the Action of Magnesium sulphate” que el Sulfato de Magnesio ocasiona un retardo en la transmisión neuromuscular periférica.

Peck et al. (10) en 1916 observaron y publicaron en su trabajo “Anesthesia in human beings by intravenous injection of Magnesium Sulphate”, que el sulfato de magnesio al ser

inyectado endovenoso, reducía la sensibilidad al dolor e inclusive producía la pérdida de la conciencia al incrementar sus concentraciones.

Hoff et al. (11) en su investigación titulada “Effects of Magnesium on Nervous System in Relation to its concentration in serum”, publicada en 1940, determinan que a concentraciones de 10 mEq/lit de magnesio sérico el músculo falla en responder a estímulos únicos, y corresponde con la pérdida de reflejos osteotendinosos clínicamente.

En 1948 Engbaek (12) publica que el magnesio, como el curare, disminuye el efecto estimulador que ejerce la acetilcolina en el músculo, evitando así su contracción.

Del Castillo et al. (13) determinaron en 1954 que el exceso de iones magnesio tiene por los menos 3 efectos distintos en la unión neuromuscular: disminuye la cantidad de neurotransmisor liberado en la terminal de la motoneurona, disminuye la acción despolarizante de la acetilcolina en la placa neuromuscular y deprime la excitabilidad de la membrana de la fibra muscular.

En la revista *Anesthesiology*, publicada en enero del año 1970, se reportan dos casos aislados donde se observó prolongación de la relajación neuromuscular con d-tubocurarina en pacientes que recibieron Sulfato de Magnesio como tratamiento para pre-eclampsia y que fueron intervenidas posteriormente para cesárea. Con base en esto se realizó un ensayo con nervios frénicos de ratas que concluyó que el magnesio potencia el bloqueo neuromuscular inducido por d-tubocurarina, Decametonio o Succinilcolina (14).

En 1997, Nishiyama et al. (15) determinaron que el pretratamiento con Sulfato de Magnesio a 40 mg/kg de pacientes anestesiados y relajados con Bromuro de Vecuronio, acortaba el inicio de acción del relajante pero prolongaba su efecto en el tiempo.

En el año 2003, Pinard et al. (16) determinaron que la administración de Sulfato de Magnesio a 70 mg/kg con niveles ionizados del mismo de 1.3 mmol/L, resulta en una prolongación del bloqueo neuromuscular de 30-35 minutos posterior a dosis de intubación y mantenimiento de Cisatracurio, sin alterar la estabilidad hemodinámica.

En este año Czarnetzki et al. (3) determinaron que el Sulfato de Magnesio a dosis de 60 mg/kg administrado 15 minutos antes de la anestesia con Propofol disminuye el tiempo de latencia del Rocuronio en 35% aproximadamente y prolonga el tiempo total de recuperación en un 25% aproximadamente.

Con respecto a la dosis analgésica del Sulfato de Magnesio, Koinig et al. (6) lo utilizaron a 50 mg/Kg demostrando una disminución de los requerimientos analgésicos en el intra y postoperatorio.

Tauzin-Fin et al. (17), en el 2009, también lo utilizaron a 50 mg/kg administrado en infusión durante 30 minutos posterior a la inducción anestésica junto con ropivacaína endovenosa, demostrando una disminución en la Escala Visual Análoga del dolor en el postoperatorio.

De la misma manera Saadawi et al. (18) lo utilizaron a 50 mg/Kg VEV administrado en 15 minutos previa inducción anestésica y demostraron una mejoría en la analgesia postoperatoria y disminución en los requerimientos de opiodes.

Marco Teórico

ANATOMIA NERVIOSA Y DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

Cada motoneurona transcurre sin interrupción desde el asta ventral de la médula espinal hasta la unión neuromuscular, como un largo axón mielinizado. Al acercarse al músculo, se divide repetidamente para contactar tantas células musculares como sea posible, y agruparlas, formando así un grupo funcional conocido como unidad motora. El extremo más próximo al músculo carece de mielina y se encuentra cubierto por células de Schwann, conformando así los botones presinápticos que se encuentran separados de la superficie muscular por una brecha de 20 nm, conocida como hendidura sináptica. En cada hendidura sináptica se encuentran aproximadamente 5 millones de receptores de acetilcolina junto con los canales de sodio. La función trófica del nervio es vital para el desarrollo y mantenimiento de una función neuromuscular adecuada. Antes del nacimiento

cada célula muscular contacta con varios nervios, por lo que cuenta con varias uniones neuromusculares, y al nacer todos los nervios se retractan, menos uno, por lo que permanece una sola placa terminal por célula muscular (19).

Las terminales nerviosas de los músculos rápidos o veloces son más largas y complicadas que aquellas que inervan los músculos lentos; la razón no está clara, sin embargo se sabe que estas diferencias pueden jugar un rol en la variada respuesta de los distintos músculos a los relajantes musculares (19).

Debido a que todas las células musculares en una unidad son excitadas por una sola neurona, la estimulación eléctrica del nervio o por un potencial de acción originado en el asta ventral de la medula espinal o por cualquier agonista (Succinilcolina), causa que todas las células musculares en la unidad motora se contraigan sincrónicamente, denominándose fasciculación (19).

La zona periunional es el área del músculo inmediatamente posterior a la hendidura sináptica, y contiene una baja densidad de receptores de acetilcolina y una alta densidad de canales de sodio, los cuales permiten la transducción de la onda de despolarización a través del músculo para iniciar la contracción del mismo. Variantes de los receptores y de los canales de sodio pueden aparecer en los diferentes estadios de la vida y en respuesta a disminución anormal de la actividad nerviosa. Anormalidades congénitas, como mutaciones en los receptores de acetilcolina y de los canales de sodio y calcio, también se han descrito y parecen contribuir a las diferentes respuestas evidenciadas en pacientes con patologías o según su edad a los relajantes musculares (19).

POTENCIAL DE ACCIÓN NERVIOSO

Durante el potencial de acción nervioso, el sodio extracelular fluye a través de la membrana y el voltaje despolarizante resultante abre los canales de calcio, permitiendo la entrada de los iones calcio al nervio causando la liberación de acetilcolina. Si el calcio no está presente, la despolarización del nervio no producirá liberación del neurotransmisor. La corriente de calcio persiste hasta que el potencial de membrana retorna a lo normal gracias al flujo de potasio desde el interior de la célula nerviosa hacia el exterior, y es por este motivo que los bloqueantes de los canales de potasio prolongan la corriente de calcio. Un efecto del incremento de calcio en la terminal nerviosa se evidencia clínicamente como la

potenciación postetánica que ocurre al estimular un nervio de un paciente paralizado con relajantes musculares no despolarizantes a frecuencias tetánicas altas, ya que con cada estímulo el calcio se acumula cada vez más en la terminal nerviosa ocasionando una liberación anormalmente grande de acetilcolina que antagoniza así al relajante y causa el incremento característico en la magnitud de la respuesta. Existen dos tipos de canales de calcio que parecen ser importantes para la liberación del neurotransmisor, el canal P que se encuentra solamente en las terminales nerviosas y son voltaje dependiente y los canales L que son más lentos y se ubican en el sistema cardiovascular (19).

Altas concentraciones de cationes inorgánicos bivalentes (magnesio, cadmio, manganeso) pueden también bloquear la entrada de calcio a través de los canales P y alterar profundamente la transmisión neuromuscular (19).

TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR

Los nervios sintetizan acetilcolina y la almacenan en pequeñas vesículas. La estimulación del nervio causa la liberación y migración de éstas a la superficie del nervio, liberando acetilcolina en la hendidura que separa el nervio del músculo. Los receptores de acetilcolina de la placa neuromuscular responden abriendo sus canales para el influjo de iones sodio, para despolarizar el músculo e iniciar la contracción. La acetilcolina inmediatamente se desune de su receptor y es destruida por la enzima acetilcolinesterasa, también presente en la hendidura (19).

Drogas, principalmente los relajantes despolarizantes, pueden también actuar en estos receptores, imitando el efecto de la acetilcolina y originando despolarización. Los relajantes musculares no despolarizantes también actúan en los receptores, previniendo la unión de la acetilcolina y por lo tanto previniendo la despolarización por agonistas. Otros compuestos frecuentemente llamados agentes de reversión o antagonistas de la parálisis neuromuscular, inhiben la acetilcolinesterasa y por lo tanto detienen la hidrólisis de la acetilcolina, incrementando así su concentración, permitiendo que compita con el relajante muscular no despolarizante del receptor y antagonizando su efecto (19).

ACETILCOLINESTERASA

Es una enzima tipo B-carboxilesterasa encargada de destruir las moléculas de neurotransmisor (acetilcolina) que no actúan inmediatamente con un receptor o aquellas liberadas después de unirse a su receptor en un tiempo menor a 1 mseg posterior a su liberación (19).

Algunas enfermedades congénitas y adquiridas son causadas por una actividad alterada de esta enzima, lo que resulta en desórdenes neuromusculares cuyos síntomas y signos usualmente simulan Miastenia Gravis o síndromes miasténicos. La denervación disminuye la acetilcolinesterasa en las áreas unionales y extraunionales (19).

RECEPTORES DE ACETILCOLINA POSTUNIONALES

Existen tres isoformas: un receptor maduro o unional, un receptor inmaduro (fetal) o extraunional y el más recientemente descrito receptor neuronal α -7. Está conformado por 5 subunidades de proteínas acomodadas en forma cilíndrica con un poro central para el paso iónico. El receptor maduro consiste en las subunidades 2α , β , δ , ϵ ; el receptor fetal tiene las subunidades 2α , β , δ , γ y el receptor α -7 tiene 5 subunidades α . El sitio de unión para la acetilcolina es en las subunidades α , por lo que estos son los sitios de competición entre el agonista y antagonista del receptor (19).

ELECTROFISIOLOGÍA BÁSICA DE LA NEUROTRANSMISIÓN

Normalmente el poro del canal del receptor de acetilcolina se encuentra cerrado por la aproximación de las 5 subunidades, cuando un agonista ocupa las subunidades α la proteína sufre un cambio conformacional abriéndose el canal central y permitiendo el flujo de iones siguiendo un gradiente de concentración, específicamente permite la entrada de sodio y calcio que despolariza la membrana adyacente y creando un potencial que estimula la contracción, convirtiendo así las señales químicas en contracción muscular. Los canales del receptor son estructuras dinámicas que son capaces de presentar una amplia variedad de interacciones con drogas y su funcionamiento puede verse influenciado por cambios en la fluidez de la membrana, temperatura, balance electrolítico y otros factores físicos y químicos (19).

RELAJANTES MUSCULARES

RELAJANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES:

Simulan el efecto de la acetilcolina por lo que pueden ser considerados agonistas a pesar que bloquean la neurotransmisión. Estructuralmente la Succinilcolina resulta de la unión de dos moléculas de acetilcolina, por lo que se unen al receptor y despolarizan la membrana de la unión neuromuscular de una manera prolongada, bloqueando a los receptores colinérgicos postsinápticos tanto nicotínicos como muscarínicos. La respuesta es breve y consta de una acción bifásica en el músculo: una contracción inicial (fasciculación), seguida de relajación muscular.

Debido a que la hidrólisis por la acetilcolinesterasa es 1/1000 veces más lenta comparado a la de la acetilcolina, su acción es más prolongada. Actualmente es la única droga bloqueante neuromuscular disponible con un inicio de acción rápido y una duración de acción ultracorta. La dosis que causa en promedio la supresión del 95% de la respuesta neuromuscular (ED₉₅) de la Succinilcolina es de 0.51 a 0.63 mg/kg. La administración de 1 mg/kg resulta en una supresión completa de la respuesta a la estimulación neuromuscular en aproximadamente 60 segundos; en pacientes con colinesterasas plasmáticas genotípicamente normales, la recuperación del 90% de la fuerza muscular posterior a esta dosis requiere de 9 a 13 minutos. La vida media de eliminación está estimada en 47 segundos (4).

El bloqueo despolarizante se caracteriza por:

1. Fasciculaciones musculares seguidas de relajación.
2. Ausencia de amortiguación posterior a la estimulación tetánica o TOF.
3. No hay potenciación post tetánica.
4. Hay potenciación del bloqueo por anticolinesterásicos.
5. Antagonismo del bloqueo por relajantes musculares no despolarizantes (20).

Dentro de sus efectos adversos se encuentran los musculares (fasciculaciones, mialgias, aumento de la creatinquinasa y mioglobina, reacciones miotónicas y espasmo de los maseteros), cardiovasculares (disrritmias ventriculares, bradicardia, ritmos de la unión), hiperkalemia e incremento de la presión intraocular, intragástrica e intracraneana (4).

RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES:

Son sustancias altamente ionizadas, solubles en agua, por lo que su distribución es principalmente en plasma y líquido extracelular, teniendo un pequeño volumen de distribución (21).

Estos relajantes alteran o bloquean la neurotransmisión al antagonizar competitivamente la unión de la acetilcolina a su receptor postunional. El resultado final dependerá de las concentraciones relativas de la droga y su afinidad por el receptor. La parálisis producida por altas concentraciones del antagonista es más difícil de revertir que la producida por bajas concentraciones (4).

El bloqueo no despolarizante se caracteriza por:

1. Ausencia de fasciculaciones.
2. Amortiguamiento durante la estimulación tetánica y el TOF.
3. Potenciación post tetánica.
4. Antagonismo del bloqueo por agentes despolarizantes y anticolinesterasas.
5. Potenciación del bloqueo por otros agentes no despolarizantes.
6. Puede presentarse bloqueo sinérgico cuando se combinan relajantes aminoesteroides con benzilisoquinolinas (20).

Pueden ser clasificados según su clase química, en aminoesteroides (Pancuronio, Vecuronio, Pipecuronio, Rocuronio, Rapacuronio) y benzilisoquinolínicos (d-tubocurarina, Atracurio, Mivacurio y Cisatracurio); y según su duración de acción en larga, intermedia o corta (21).

Este tipo de relajantes usualmente se administran en múltiplos de la dosis efectiva requerida para producir un 95% de bloqueo neuromuscular (ED_{95}). Una dosis de por lo menos 2 veces el ED_{95} se requiere para producir condiciones adecuadas de intubación (21).

Al final de la cirugía las concentraciones en la hendidura sináptica del relajante van disminuyendo a medida que la droga difunde al plasma siguiendo un gradiente de concentración, y desde este compartimiento es eliminado. De esta manera, cada vez más

receptores pueden volver a ser estimulados por el neurotransmisor, permitiendo la recuperación del bloqueo (21).

Benzilisoquinolínicos:

Todos los relajantes musculares no despolarizantes poseen al menos un grupo amonio cuaternario que se une a la subunidad α del receptor postsináptico. Algunos compuestos benzilisoquinilínicos consisten en grupos de amonio cuaternario unidos entre sí por una delgada cadena de grupos metilo, por lo que son más propensos a la ruptura en el plasma y a la liberación de histamina (21).

d-tubocurarina: es el único relajante muscular de origen natural. Tiene un inicio de acción y duración prolongadas, es muy propenso a la liberación de histamina e hipotensión con taquicardia compensadora, se excreta sin cambios por el riñón y una pequeña cantidad se excreta por bilis (21).

Alcuronio: es un derivado semisintético del curare. Libera menos histamina que la d-tubocurarina, pero tiene efectos vagolíticos, por lo que produce una taquicardia leve. Su inicio de acción y duración son prolongados, se excreta sin cambios por el riñón (21).

Galamina: es una amina tricuaternaria sintética, el inicio de acción es similar a la d-tubocurarina, pero su duración de acción es menor. Es altamente liposoluble, por lo que atraviesa la placenta, estando contraindicada en pacientes obstétricas. Tiene propiedades vagolíticas potentes (21).

Atracurio: se introdujo en la práctica clínica en 1982. Su metabolismo es por degradación de Hofmann, fenómeno en el cual los compuestos de amonio cuaternario se rompen espontáneamente al variar la temperatura y el pH, lo que lo hace seguro al administrarlo en pacientes con alteración hepática o renal. Sin embargo, en pacientes sanos, existe una excreción renal del 10%, además de hidrólisis éster en plasma, metabolizándose solo un 45% por la degradación de Hofmann. El inicio de acción oscila de 2-2.5 minutos, dependiendo de la dosis utilizada. Puede liberar histamina. Su metabolito activo, la laudanosina, posee propiedades epileptogénicas, descritas en animales (21).

Cisatracurio: es un isómero específico del Atracurio que carece de los efectos adversos del mismo, es de 3 a 4 veces más potente. Su principal ventaja es que no libera histamina, por lo que brinda más estabilidad cardiovascular. También sufre degradación de Hofmann y produce menos laudanosina (21).

Doxacurio: es el bloqueante neuromuscular no despolarizante más potente disponible, carece de efectos cardiovasculares. Se metaboliza un 6% por colinesterasas plasmáticas y el resto se excreta vía renal (21).

Mivacurio: es metabolizado por colinesterasas plasmáticas, y tiene una corta duración de acción, por lo que lo hace útil en procedimientos cortos, donde se quiere evitar los efectos adversos de la Succinilcolina. Sin embargo libera histamina. Su acción puede prolongarse en pacientes con actividad hepática o renal (21).

Aminoesteroides:

Este grupo de relajantes poseen al menos un grupo amonio cuaternario unido al núcleo esteroideo. Producen muchos menos efectos cardiovasculares adversos comparado con los benzilisoquinolínicos y no estimulan la liberación de histamina en el mismo grado. Son excretados sin cambios por el riñón y también sufren de acetilación hepática, resultando metabolitos con propiedades bloqueantes neuromusculares débiles (21).

Pancuronio: amina bicuaternaria, el primero de este grupo utilizado clínicamente, comercializado en 1964. Posee una larga duración de acción, especialmente en presencia de agentes inhalados potentes y disfunción renal, ya que el 60% de una dosis se excreta sin cambios por el riñón. Una pequeña parte es deacetilada por el hígado. No estimula la liberación de histamina, sin embargo tiene efectos vagolíticos y simpaticomiméticos directos, lo que causa taquicardia e hipertensión (21).

Vecuronio: es muy similar estructuralmente al Pancuronio, pero difiere en que carece de efectos cardiovasculares. Rara vez libera histamina y permite que los efectos cardíacos de otros agentes anestésicos como la bradicardia producida por los opioides se produzcan sin cambios. El 30% es excretado vía renal y una parte sufre de acetilación hepática (21).

Pipecuronio: es un análogo del Pancuronio con inicio y duración de acción similar al mismo, sin embargo, en contraste, produce una marcada estabilidad cardiovascular (21).

Rocuronio: esta amina monocuaternaria tiene un muy rápido inicio de acción. Es de 6 a 8 veces menos potente que el Vecuronio, pero tiene aproximadamente casi el mismo peso molecular, por lo que un mayor número de moléculas pueden alcanzar los receptores

postunionales en los primeros segundos permitiendo un desarrollo más rápido del bloqueo. A una dosis de 0.6 mg/kg usualmente se logran buenas o excelentes condiciones de intubación en 60 a 90 segundos, y la duración clínica es de 30 a 45 minutos (21).

En el resto de los aspectos el Rocuronio es similar al Vecuronio. Puede estimular una leve liberación de histamina o alteraciones cardiovasculares, sin embargo, a altas dosis puede presentar efectos vagolíticos leves que pueden resultar en incremento de la frecuencia cardíaca. La droga se excreta sin cambios en la orina y bilis, por lo que su duración de acción se incrementará en caso de disfunción severa renal o hepática (21).

Rapacuronio: es el último aminoesteroideo disponible. Es incluso menos potente que el Rocuronio y en dosis equipotentes presenta un inicio de acción más rápido, menos de 75 segundos. Se depura rápidamente del plasma por captación y deacetilación hepática, presentado una duración de acción de 12 a 15 minutos. Posee un metabolito activo con propiedades bloqueadoras llamado ORG 9488. Puede producir broncoespasmo por liberación de histamina o leucotrienos (21).

FACTORES QUE AFECTAN LA DURACION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR NO DESPOLARIZANTE

1. Administración previa de Succinilcolina: potencia el efecto y prolonga la duración de acción de las drogas no despolarizantes.
2. Administración concomitante de un agente inhalado potente; este efecto es más marcado con Isoflurane, Enflurane y Sevoflurane y en menor grado con Halotano.
3. Cambios de pH: la acidosis metabólica y en menor grado la respiratoria prolongan la duración del bloqueo. La causa probablemente se debe a la ionización de un segundo átomo de nitrógeno bajo condiciones ácidas, haciendo a la droga más potente.
4. Temperatura corporal: la hipotermia potencia el bloqueo ya que altera el funcionamiento de los órganos retardando el metabolismo y excreción de la droga.
5. Edad: el metabolismo y excreción de la droga están prolongados con la edad avanzada debido al deterioro de la función orgánica.

6. Cambios electrolíticos: la hipokalemia potencia el bloqueo neuromuscular al alterar el potencial de reposo de la membrana postsináptica. La hipocalcemia y la hipermagnesemia también alteran la liberación de acetilcolina presináptica.

7. Miastenia Gravis: en esta enfermedad el número de receptores postsinápticos se encuentra reducido por destrucción por autoanticuerpos producidos en el timo. Por lo tanto el paciente es más sensible a los relajantes no despolarizantes y puede ser resistente a la Succinilcolina.

8. Enfermedad hepática y renal: altera la farmacocinética de las drogas, comprometiendo su metabolismo y/o excreción (21).

MONITORIZACION DE LA FUNCION NEUROMUSCULAR

La monitorización de la función neuromuscular después de la administración de bloqueantes neuromusculares es de extrema importancia para la dosificación adecuada de los mismos y para garantizar la seguridad del paciente. En quirófano la profundidad del bloqueo se monitoriza a través de la observación de la respuesta a la estimulación de cualquier unidad neuromuscular localizada superficialmente. Más comúnmente, la contracción de aductor del pulgar, asociado con la estimulación del nervio ulnar, ya sea a nivel de la muñeca o el codo es monitorizada. En algunas circunstancias y dependiendo de la posición del paciente, el nervio peroneo o el facial pueden ser monitorizados (4).

El monitoreo del bloqueo neuromuscular tiene los siguientes objetivos:

1. Indicar el momento óptimo de la intubación orotraqueal.
2. Medir con exactitud la profundidad de la relajación muscular y el grado de recuperación previo a la extubación para evitar los efectos residuales (PORC).
3. Dosificar con exactitud los relajantes.
4. Prevenir el bloqueo de fase II con relajantes despolarizantes (en caso de estar indicada su utilización)

5. Diagnosticar de manera temprana a los pacientes con colinesterasa plasmática anómala.
6. Evaluar la necesidad y respuesta de los reversiones del bloqueo neuromuscular (20).

El Tren de Cuatro (Train of Four o TOF por sus siglas en inglés) se ha constituido como uno de los sistemas de valuación más utilizados y es parte de la constelación de respuestas que se evalúan con un estimulador nervioso periférico entre los que destacan la contracción simple, la respuesta tetánica, la potenciación o cuenta post tetánica y la estimulación de doble ráfaga o doble descarga. La respuesta de la relajación nerviosa se puede evaluar mediante el análisis del electromiograma integrado del músculo.

Los patrones más utilizados y su interpretación son los siguientes:

1. Contracción Simple:

Se utiliza un estímulo supramáximo con una duración de 0.2 mseg y una frecuencia de 0.1 Hz. La amplitud máxima de contracción del musculo se toma como un tanto por ciento del control. Un estímulo supramáximo asegura el reclutamiento de todas las fibras musculares. No es una prueba confiable de relajación ya que se requiere que estén bloqueados 75% de los receptores para que se presente una disminución de la amplitud; por el contrario, se puede recuperar la amplitud aún con 75% de los receptores bloqueados.

2. Estimulo tetánico:

Para alcanzar el estímulo tetánico se requieren frecuencias de 50 a 200 Hz. Durante el bloqueo despolarizante la tensión máxima se encuentra disminuida, pero se mantiene con el tiempo. Con el bloqueo no despolarizante y el bloqueo de fase II disminuye la tensión máxima, pero se mantiene la amortiguación tetánica. La amortiguación tetánica es un fenómeno presináptico. Para lograr un buen estímulo tetánico se requiere mantenerlo 5 segundos a 50 Hz. Se deberá tomar en cuenta que es doloroso y puede acelerar la recuperación del músculo estimulado, lo cual puede confundir al médico con el grado de recuperación de los músculos respiratorios.

3. Contracción simple post tetánica o Contaje Post Tetánico (CPT):

Consiste en la recuperación de la contracción simple de 6 a 10 segundos posteriores al estímulo tetánico. El aumento en la contracción posterior al estímulo tetánico se conoce como potenciación post tetánica, cuyo sustrato molecular es el incremento en la movilización y síntesis de acetilcolina durante la estimulación tetánica y posterior a la misma. La potenciación post tetánica es característica del bloqueo de fase II y del bloqueo no despolarizante.

4. TOF o Tren de Cuatro:

Consiste en aplicar 4 estímulos supramáximos a una frecuencia de 2 Hz en intervalos superiores de 10 segundos. Durante el bloqueo no despolarizante la desaparición de la cuarta respuesta corresponde a una depresión del 75% de la contracción simple. Por otro lado, la desaparición de la tercera, la segunda y la primera corresponden a 80, 90 y 100% de la contracción simple, respectivamente. El coeficiente del tren de cuatro se refiere a la relación existente entre la cuarta y la primera contracción, y se relaciona con la recuperación de la relajación. Durante muchos años se consideró que una relación de 0.75 indicaba la seguridad de un buen grado de reversión y seguridad de una buena ventilación, pero los estudios recientes han demostrado que para este propósito se requiere una relación de 0.9.

5. Estimulación de doble ráfaga:

Se presenta un bloqueo neuromuscular residual si la respuesta al segundo de los dos estímulos tetánicos breves de 50 Hz separados por 750 mseg es menor que la primera (20).

El patrón de respuesta a la estimulación TOF o a un estímulo tetánico varía dependiendo del tipo de bloqueante neuromuscular administrado (despolarizante o no despolarizante). Con un bloqueo completo no hay respuesta a ninguno de los modos de estimulación. Sin embargo durante un bloqueo neuromuscular parcial se evidencian respuestas diferentes a cada uno de los modos de estimulación, dependiendo también del agente administrado. Los relajantes no despolarizantes compiten con la acetilcolina por su receptor; debido a la disminución en la cantidad de acetilcolina liberada por estimulación

de la terminal nerviosa repetitiva o intensa, la respuesta a esta estimulación va a desvanecerse en el tiempo. La cuarta respuesta del TOF esta disminuida con respecto a la primera respuesta, debido a la menor cantidad de acetilcolina liberada en la hendidura sináptica, con el cuarto estímulo que no puede vencer el bloqueo competitivo tan eficazmente. Similarmente el desvanecimiento se evidencia en respuesta al estímulo tetánico cuando el bloqueo neuromuscular no despolarizante es parcial (4).

Para determinar la profundidad del bloqueo durante el mantenimiento y la recuperación de la función neuromuscular, la respuesta del aductor del pulgar a la estimulación del nervio ulnar debe monitorizarse. Si la recuperación es completa a este nivel, la recuperación de la musculatura de la vía aérea debe también ser completa (4).

REVERSIÓN NEUROMUSCULAR

Normalmente la acetilcolinesterasa destruye la acetilcolina y la remueve del receptor. Si se añade un inhibidor de la acetilcolinesterasa como la Neostigmina, la acetilcolina ya no podrá ser destruida y su concentración a nivel de la hendidura sináptica aumentará progresivamente mejorando así la contracción muscular (19).

Dos factores son primordiales para lograr el antagonismo del bloqueo: la concentración de acetilcolina y el tiempo que la acetilcolina permanezca en la hendidura. Con respecto al primer factor, mientras más moléculas de acetilcolina existan en la hendidura, más sitios del receptor serán ocupados; con respecto al segundo factor la acetilcolina debe esperar que el antagonista de su receptor se disocie espontáneamente antes de poder competir con su lugar (19).

Las drogas utilizadas para este propósito se clasifican en 3:

1. Bloqueantes de los canales de potasio (4 aminopiridina).
2. Inhibidores de la acetilcolinesterasa.
3. Derivados de las γ ciclodextrinas (17).

Los más utilizados hasta los momentos han sido los anticolinesterásicos (Neostigmina, Piridostigmina y Edrofonio) que comparten mecanismo de acción similares

más no idénticos. La Neostigmina y la Piridostigmina se unen electrostáticamente a la enzima y bloquean su sitio catalítico. El Edrofonio se une al sitio catalítico de la enzima y ejerce efectos preunionesales que aumentan la liberación de acetilcolina, por lo que resulta útil en caso de bloqueos neuromusculares profundos. Además de actuar preferencialmente en la unión neuromuscular, los anticolinesterásicos también actúan a nivel de los receptores muscarínicos, por lo que deben coadministrarse con anticolinérgicos para contrarrestar los efectos provocados en las sinapsis muscarínicas del intestino, bronquios, y sistema cardiovascular (4).

Un nuevo abordaje para revertir el bloqueo neuromuscular consiste en la unión del relajante a moléculas farmacológicamente inactivas por interacciones químicas. Las ciclodextrinas actúan como tal y fueron sintetizadas por la acción de las bacterias en el almidón en 1981. El derivado ORG 25969 de las γ ciclodextrinas (Sugammadex) se une a los relajantes esteroideos con muy alta afinidad formando un complejo que luego será removido por el riñón (4).

El Sugammadex es el primer agente selectivo que se une al relajante (el prefijo “su” se refiere al azúcar y “gammadex” se refiere a la estructura molecular de la γ ciclodextrina). Las tres ciclodextrinas naturales no modificadas consisten en seis, siete y ocho oligosacáridos cíclicos y son llamadas α , β y γ ciclodextrinas respectivamente. Tiene un peso molecular de 2178,01. Su volumen de distribución es 18 litros, la depuración es de 84 a 93 ml/min y la vida media de eliminación es de 136 minutos (22). La dosis de Sugammadex para la reversión de un bloqueo superficial es de aproximadamente 2 mg/kg y para un bloqueo profundo de 4 mg/kg; una dosis mayor de 16 mg/kg administrada 3 minutos después de una dosis de 1-1.2 mg/kg de Rocuronio, permitiría una rápida reversión del bloqueo, pudiendo reemplazar así a la Succinilcolina. La dosis de Sugammadex no necesita ser ajustada según la edad del paciente o el uso de agentes anestésicos volátiles potentes (23).

La estructura química tiene una cavidad hidrofóbica y un exterior hidrofílico. La interacción de la droga con la cavidad hidrofóbica resulta en la formación de un complejo huésped-invitado hidrosoluble (4). Es por este motivo que las ciclodextrinas han sido utilizadas como agentes solubilizantes para muchas de las drogas aprobadas por la FDA, y

han sido evaluadas como solventes para drogas como Propofol, Midazolam, Bupivacaína y Sulfentanil (1).

El mecanismo de acción del Sugammadex consiste en formar una unión muy fuerte con los relajantes neuromusculares aminoesteroides (Rocuronio > Vecuronio >> Pancuronio), con una tasa de disociación muy baja. De esta manera, el Sugammadex remueve rápidamente las moléculas libres de Rocuronio en plasma, creando un gradiente de concentración que favorece el paso de las moléculas de Rocuronio remanentes en la unión neuromuscular hacia el plasma. Esto resulta en un incremento de la concentración plasmática total de Rocuronio (tanto el libre como el unido a Sugammadex), que luego será excretado sin cambios por la orina (1); se ha demostrado que la excreción de Rocuronio en 24 horas se incrementa de un 26% a un 58-74% de la dosis administrada, posterior a la administración de Sugammadex de 4 a 8 mg/Kg (22). Los cambios en el equilibrio ácido-base no parecen influenciar la eficacia del Sugammadex (1). El tiempo de recuperación de la fuerza muscular disminuye a medida que se aumentan las dosis de Sugammadex, siendo la dosis mínima requerida 2 mg/kg (22).

Con respecto a la interacción del Sugammadex con otras moléculas, se ha determinado que la habilidad de formar complejos con compuestos esteroideos y no esteroideos, como Cortisona, Atropina y Verapamil es clínicamente insignificante y aproximadamente de 120 a 700 veces menor que con Rocuronio y Vecuronio, debido a que la alta afinidad entre el Sugammadex y dichos relajantes se debe a la interacción entre la carga negativa de las cadenas carboxietílicas del Sugammadex y las cargas positivas del nitrógeno cuaternario del Rocuronio y Vecuronio (1).

El Sugammadex es una molécula biológicamente inactiva y no se une a proteínas plasmáticas, por lo que es segura y bien tolerada (22). Su eficacia y seguridad se mantiene incluso en edades extremas (24) y en pacientes con diversas patologías; en el caso de la insuficiencia renal, el Sugammadex ha resultado eficaz en pacientes con depuración de creatinina menor de 30 ml/min a dosis de 2 mg/kg, y aparentemente no se han reportado efectos adversos con significancia clínica o asociados a disfunción. En el caso de patología hepática no hay estudios en humanos, sin embargo se han realizado modelos de interacción para simular la reversión del bloqueo inducido por Rocuronio en pacientes con

insuficiencia hepática, demostrándose sólo prolongación del tiempo de recuperación, comparándose con pacientes normales. Con respecto a la enfermedad cardiovascular; Dahl y colaboradores estudiaron la eficacia del Sugammadex en pacientes con cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca o arritmias planificados para cirugía no cardíaca, comparándolos con un grupo placebo, Gijzenberg y colaboradores estudiaron voluntarios sanos, ambos evidenciaron prolongación del intervalo QT en al menos un paciente, sin embargo, no fue estadísticamente significativo y la prolongación nunca fue reportada sobre el límite superior normal (22).

En pacientes con patología pulmonar los estudios han revelado una posible asociación de broncoespasmo en pacientes susceptibles, posterior a la administración de Sugammadex (22).

Se han realizado estudios toxicológicos con administración endovenosa de γ ciclodextrinas en ratas; han demostrado que la administración intravenosa diaria de 120 a 200 mg/kg es tolerada y sin efectos adversos; y con 600 a 630 mg/kg solo se observan cambios transitorios sin relevancia toxicológica (25).

Hoy en día, el uso de Sugammadex tiene claras implicaciones: primero el bloqueo neuromuscular profundo podría mantenerse hasta el final de la cirugía sin preocuparnos por la reversión. Segundo, la duración de acción del Rocuronio puede cambiarse de intermedia a ultracorta debido a que sus efectos pueden ser rápidamente revertidos por Sugammadex incluso a los 3-5 minutos posteriores a una gran dosis de Rocuronio, y tercero, debido a que el Sugammadex no interfiere con los mecanismos colinérgicos, los efectos adversos evidenciados con los anticolinesterásicos como reversiones ya no serian un problema (24).

Variables

Dependientes: tiempo requerido para la reversión del bloqueo neuromuscular.

Independientes: frecuencia cardíaca, tensión arterial, saturación de oxígeno, fracción espirada de CO₂, fracción espirada de gases anestésicos, niveles basales de magnesio sérico, niveles de magnesio sérico previo a la administración de Sugammadex, valor del TOF, efectos adversos.

Intervinientes: Edad, sexo, talla, peso, Índice de Masa Corporal, ASA.

Objetivo general

Determinar el tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular con Sugammadex frente a dosis analgésicas de sulfato de magnesio de 50 mg/kg.

Objetivos específicos

1. Medir los niveles de magnesio sérico basales y posteriores a la administración de sulfato de magnesio a dosis analgésicas. Esta última medición se realizará justo en el momento previo a la administración del Sugammadex en ambos grupos de estudio.
2. Establecer el nivel de TOF antes de la administración de Sugammadex y posterior a la misma hasta evidenciar recuperación del TOF de 0.9 en ambos grupos de estudio
3. Cuantificar el tiempo transcurrido desde la administración de Sugammadex ($\text{TOF} \leq 0$) hasta la recuperación del TOF 0.9 en ambos grupos de estudio.
4. Registrar las variables de monitorización (frecuencia cardíaca, tensión arterial no invasiva, saturación de oxígeno, fracción espirada de CO_2 y gases anestésicos) basales y post-inducción anestésica. Luego a los 5, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 150 y 180 minutos posteriores, según sea la duración de la cirugía, así como antes y después de administrar Sugammadex, hasta extubar al paciente.

Hipótesis

El uso de Sulfato de Magnesio a dosis analgésicas de 50 mg/kg modifica el tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular inducido por Bromuro de Rocuronio cuando se administra Sugammadex a 2 mgs/kg

MÉTODOS

Tipo de Estudio

Prospectivo, comparativo, doble ciego, aleatorio, controlado

Población y muestra

Pacientes intervenidos en el área quirúrgica del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” por el equipo de cirugía general en cirugías electivas durante el período comprendido entre enero de 2011 y julio de 2011. Se incluirán un total de 60 pacientes (30 pacientes cada grupo) que cumplan los criterios de inclusión y decidan voluntariamente participar en el estudio. Serán asignados aleatoriamente a uno de los dos posibles grupos: uno al que se le administrará sulfato de magnesio a dosis analgésicas VEV, llamado “sulfato de magnesio” y un grupo control llamado “no magnesio”.

Criterios de inclusión

1. Adultos entre 18 y 65 años
2. Pacientes ASA I y II
3. Programados para cirugía electiva que requiera anestesia general y con duración mínima de 60 minutos y máxima de 180 minutos.

Criterios de exclusión

1. Pacientes alérgicos al Bromuro de Rocuronio
2. Pacientes con miopatías
3. Pacientes con neuropatías
4. Pacientes encamados
5. Pacientes quemados
6. Pacientes en tratamiento con magnesio crónicamente

7. Pacientes en tratamiento con alguna droga que pueda interferir en la función neuromuscular (por ejemplo antibióticos tipo Aminoglicósidos o anticonvulsivantes como Fenitoína)
8. Pacientes con trastornos electrolíticos
9. Pacientes con insuficiencia renal o hepática
10. Pacientes con ventilación o vía aérea difícil anticipada
11. Embazadas o amamantando
12. IMC <20 y >32 Kg/talla ²
13. Cirugías de emergencia

Técnicas y Procedimientos

Se le indicará al paciente previo consentimiento informado, que elija entre 2 sobres que contendrán color rojo (sulfato de magnesio) o verde (grupo control), para poder así ser asignados a uno de los dos grupos. Los anesthesiólogos que lo atenderán en quirófano serán ciegos al significado de los colores.

Serán premedicados vía endovenosa en área preanestésica 30 minutos antes del ingreso a quirófano con: Ranitidina 50 mg, Metoclopramida 10 mgs, Dexametasona 8 mgs y Midazolam a 0.03 mg/Kg.

Al ingreso a quirófano se monitorizarán con electrocardiograma, oximetría de pulso, presión arterial no invasiva, fracción espirada de CO₂ y gases anestésicos, con monitor Dhatex Ohmeda modelo Cardiocap/5.

Igualmente se monitorizará la función neuromuscular por aceleromiografía con monitor TOF-Watch colocado en la mano izquierda del paciente previa limpieza de la piel con alcohol y se colocarán los electrodos sobre el nervio ulnar en el lado ventral de la muñeca. El brazo será fijado en la misma posición por un brazaletes.

La inducción anestésica se realizará VEV utilizando Fentanilo 1-2 mcg/kg, Lidocaína 1-1.5 mg/kg, Propofol 2-2.5 mgs/kg.

Se calibrará con el modo calibración del monitor TOF-Watch, se obtiene el estímulo supramáximo (200 mcseg de duración, 4 estímulos a 2 Hz con un intervalo de 15 segs). Al obtenerse los valores basales se administrará Bromuro de Rocuronio a 0.6 mg/kg hasta evidenciar TOF 0.

Se practicará laringoscopia directa e intubación endotraqueal con tubo endotraqueal 6.5 mm para las mujeres y 7.5 mm para los hombres.

Se tomará muestra sanguínea para determinar niveles basales de magnesio sérico que se procesará en el Laboratorio Central del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”.

A aquellos pacientes asignados al grupo magnesio se les administrará Sulfato de Magnesio 50 mg/kg, obtenidos de un frasco con una concentración de 6 gramos por cada 100 ml. La cantidad resultante se diluirá en 100 ml de solución salina 0.9% y se administrará por bomba de infusión marca JMS modelo OT701 en 15 minutos post-inducción; al grupo control se le administrará 100 ml de solución salina al 0.9% sin aditivos de la misma manera.

El mantenimiento de la anestesia será con Isoflurane a 0.8 Vol% y Remifentanilo administrado por bomba de infusión marca JMS modelo OT701, a una dosis entre 0.05-1 mcgr/kg/min. Se utilizará máquina de anestesia marca Dhatex Ohmeda modelo Aespire 7100.

Se administrarán dosis de mantenimiento de Bromuro de Rocuronio suficientes para mantener un TOF = 0 y Contaje Post Tetánico (CPT) con un valor entre 8 y 16.

Al finalizar acto quirúrgico y por lo menos 15 minutos posteriores a la última dosis de relajante, se determinará y registrará el valor del TOF y el CPT.

Se obtendrá nueva muestra sanguínea para determinar los niveles de magnesio previa administración del agente de reversión.

Se administrará Sugammadex a 2 mg/kg VEV diluido en 10 ml de solución 0.9%.

Se medirá el tiempo transcurrido desde la administración de Sugammadex hasta la obtención de TOF de 0.9 (tiempo de recuperación total) y se registrará el resultado.

Cualquier efecto adverso acontecido durante el acto quirúrgico será registrado.

Previa aspiración los pacientes serán extubados y trasladados a la Unidad de Cuidados Post Anestésicos.

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculará la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales, frecuencias y porcentajes, los contrastes de las variables continuas se basarán en la prueba de T Student y para las variables nominales la prueba Chi cuadrado de Pearson. Se considerará un contraste significativo si $P < 0.05$. Los datos se analizarán por SPSS versión 17 para Windows.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 60 pacientes en el estudio, que se dividieron en dos grupos: el primero denominado control, con 30 pacientes; y el segundo denominado estudio, con 30 pacientes.

Ambos grupos fueron comparables en relación a edad, peso, talla, sexo y ASA. Se observó una predominancia del sexo femenino en ambos grupos. Las características de la población se presentan en el cuadro 1.

En promedio, el grupo control presentó un TOF de 90 % (0.9) a los 266 segundos a partir del momento de la reversión. Estos resultados pueden observarse en el cuadro 2.

Por otro lado, el grupo estudio presentó en promedio un TOF de 90 % a los 252 segundos a partir del momento de la reversión. Estos resultados pueden observarse en el cuadro 3.

Si se compara el tiempo de aparición del TOF de 90 % posterior a la reversión, se verá que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (266 segundos en el grupo control, 252 segundos en el grupo estudio), con un pvalor=0,7387. Estos resultados pueden observarse en el cuadro 4 y en el cuadro 9.

Al comparar el porcentaje de pacientes de cada grupo que llegaron a TOF de 90 % en el tiempo, tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados pueden observarse en el cuadro 5.

Al comparar el valor de magnesio sérico basal con el valor de magnesio sérico pre-reversión en el grupo estudio, si hubo diferencia estadísticamente significativa ($1,72 \pm 0,17$ mg/dl Vs. $4,65 \pm 0,44$ mg/dl) con un pvalor=0,0000; también hubo diferencia estadísticamente significativa entre los valores de magnesio sérico pre-reversión del grupo control y el grupo estudio ($1,65 \pm 0,12$ mg/dl Vs. $4,65 \pm 0,44$ mg/dl) con un pvalor= 0,0000. Estos resultados pueden observarse en el cuadro 6.

Con respecto a la dosis total de RNM requerida en cada grupo, hubo diferencia estadísticamente significativa: el grupo control requirió ($59,52 \pm 7$) miligramos de Bromuro de Rocuronio mientras que el grupo estudio requirió ($45,32 \pm 3$) miligramos de Bromuro de Rocuronio, con un pvalor=0,007. Estos resultados pueden observarse en el cuadro 7.

El tiempo de aparición de T1 fue de $40,03 \pm 6$ minutos en el grupo control y de $53,43 \pm 8$ minutos en el grupo estudio, siendo estadísticamente significativo con un pvalor=0,0491. Estos resultados pueden observarse en el cuadro 8.

DISCUSION

Actualmente, el Sulfato de Magnesio forma parte importante del arsenal de drogas utilizadas en la práctica anestésica tanto por sus efectos positivos en los diferentes sistemas como para el manejo del dolor.

A partir de muchos estudios se ha demostrado el efecto del Sulfato de Magnesio sobre la transmisión neuromuscular, ya que al ser un antagonista natural del calcio, interfiere con su liberación y por ende con la de acetilcolina en la unión neuromuscular, así como en la sensibilidad de los receptores postunionales a la misma.

La prolongación de la relajación neuromuscular a igualdad de dosis de relajante neuromuscular en pacientes que reciben Magnesio está altamente demostrada por innumerables trabajos, de los cuales podemos citar el de Czarnetzki et al. (3), en 2010 quien afirma que la utilización de Sulfato de Magnesio a una dosis de 60 mg/Kg 15 minutos antes de la inducción con Propofol, disminuye la latencia del Bromuro de Rocuronio en un 35% y prolonga su efecto retardando la recuperación hasta en un 25%.

Con los resultados de nuestro estudio comprobamos que la dosis administrada de Sulfato de Magnesio fue suficiente para mantener los niveles séricos elevados para el momento de la reversión con Sugammadex, y evidenciamos que, por un lado hubo un aumento estadísticamente significativo de las concentraciones de Magnesio sérico en el grupo estudio, y por otro lado una tendencia en este mismo grupo de prolongarse el tiempo para alcanzar el T_1 , a pesar de no resultar estadísticamente significativo al compararlo con el grupo control.

En el mismo orden de ideas, también se evidenció un menor consumo de Bromuro de Rocuronio en el grupo estudio, el cual sí resultó estadísticamente significativo al compararlo con el grupo control. Podemos asumir que todos estos resultados se deben al ya mencionado efecto del Sulfato de Magnesio sobre la neurotransmisión.

El comportamiento de las curvas de reversión con Sugammadex, son similares entre ambos grupos, sin diferencia estadísticamente significativa al compararlas. Sin embargo, nuestros resultados evidencian una recuperación más rápida en segundos en el grupo estudio, lo cual pudiera ser interpretado de la siguiente manera: dado que la acción farmacológica del Sugammadex es molécula a molécula, a igualdad de dosis de reversión en ambos grupos (2 mg/kg), es obvio que el tiempo de recuperación fuera menor, debido a que, como se mencionó anteriormente, la cantidad total Bromuro de Rocuronio fue estadísticamente menor en el grupo estudio. Esto nos lleva a pensar sin que hayamos hecho un análisis cuantitativo de ello, que la ED₉₅ del relajante neuromuscular no despolarizante y la dosis de Sugammadex en pacientes que han recibido Sulfato de Magnesio podrían ser menores.

No se le han descrito aún efectos colaterales de importancia a la molécula de Sugammadex, y entre los pacientes de nuestro estudio tampoco se evidenciaron.

De lo anterior se puede concluir que:

1. La administración endovenosa de Sulfato de Magnesio a 50 mg/kg no retarda el tiempo de acción del Sugammadex y por ende no retrasa la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por Rocuronio.
2. Si se coadministran el Sulfato de Magnesio y el Bromuro de Rocuronio, las dosis requeridas del relajante neuromuscular muy probablemente serán menores, por lo que debe monitorizarse al paciente para evitar la sobredosificación con dicho relajante.
3. El uso de un equipo de monitorización neuromuscular objetiva y no el análisis clínico es la única herramienta que tenemos para poder detectar las diferentes influencias que pudieran ejercer ciertas drogas administradas en el período perioperatorio sobre la transmisión neuromuscular del paciente.

Por lo tanto recomendamos:

4. El uso de un monitor de relajación neuromuscular como rutina en la monitorización de pacientes bajo anestesia general. De esta forma se podrá saber exactamente cuál es el grado de relajación y por ende la influencia de las drogas sobre la misma, eliminando así los mitos que existen a este respecto.

5. La utilización de Sugammadex como revertor de la relajación neuromuscular en aquellos casos donde se coadministren Sulfato de Magnesio y Bromuro de Rocuronio, para evitar retrasos en la recuperación de la fuerza muscular del paciente.

REFERENCIAS

1. Naguib M. Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg.* 2007; 104: 575-81.
2. Khuenl K, Wattil M, Vanacker B, Lora J, Rietbergen H, Alvarez J. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010; 110: 64-73.
3. Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N. Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010; 54: 299–306.
4. Naguib M, Lien C. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. En: Miller, R. *Miller's Anesthesia*. 7^a ed. Estados Unidos de América: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 859-911.
5. Stoelting R. Neuromuscular-blocking drugs. En: Stoelting, R. *Pharmacology and Physiology in Anesthetic Practice*. 3^a ed. Estados Unidos de América: Lippincott Williams & Wilkins; 1999. p. 198-9.
6. Koinig H, Wallner T, Marhofer P, Andel H, Horauf K, Mayer N. Magnesium sulfates reduces intra and post-operative analgesic requirements. *Anesth Analg* 1998; 87: 206-10.
7. Blake J. The use of Magnesium Sulphate in the Production of Anesthesia and in the treatment of tetanus. *Surg Gynecol Obstet.* 1906; 2: 541-50.
8. Meltzer S. Inhibitory Properties of Magnesium Sulphate and their therapeutic application in tetanus. *JAMA.* 1916; 66: 931-4.
9. Matthews S, Brooks C. On The Action of Magnesium Sulphate. *J. Pharmacol. & Exper. Therap.* 1910; 2: 87-9.
10. Peck C, Meltzer S. Anesthesia in Human Beings by intravenous injection of Magnesium Sulphate. *JAMA.* 1916; 67: 1131-3.

11. Hoff H, Smith P, Winker A. Effects of Magnesium on Nervous System in Relation to its concentration in serum. *Am J Physiol.* 1940; 130: 292-7.
12. Engbaek L. Investigations on the course and localization of magnesium anaesthesia. A comparison with ether anaesthesia. *Acta pharm. tox.* 1948; 4: 1-189.
13. Del Castillo J, Engbaek L. The Nature of Neuromuscular Block produced by Magnesium. *J Physiol.* 1954; 124: 370-84.
14. Ghoneim M, Long J. The interaction between magnesium and other neuromuscular blocking agents. *Anesthesiology.* 1970; 32: 23-7.
15. Nishiyama M, Yanbe Y. Effects of pretreatment with magnesium in muscle relaxation and cardiovascular responses in tracheal intubation using the priming principle for vecuronium. *J Anesth.* 1997; 11:18-21.
16. Pinard A, Donati F, Martineau R, Denault A, Taillefer J, Carrier M. Magnesium potentiates neuromuscular blockade with cisatracurium during cardiac surgery. *Can J Anesth.* 2003; 50: 172–8.
17. Tazuin-Fin P, Sesay M, Svartz L y Maurette P. Wound infiltration with magnesium sulphate and ropivacaine mixture reduces postoperative tramadol requirements after radical prostatectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2009; 53: 464–9
18. Saadawi I, Kaki A, Abd El Latif A, Abd Elmaksoud A, Tolba O. Lidocaine vs. Magnesium: effect on analgesia after a laparoscopic cholecystectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 549–56
19. Jeevendra M. Neuromuscular physiology and pharmacology. En: Miller, R. *Miller's Anesthesia.* 7^a ed. Estados Unidos de América: Churchill Livingstone Elsevier; 2010. p. 341-60.
20. Carrillo R, Carrillo J, Carrillo L. Bloqueadores neuromusculares. En: Carrillo R. *Tópicos Selectos en Anestesiología.* 1^a ed. México: Editorial Alfil; 2008. p. 179-90.
21. Aitkenhead A, Rowbotham D, Smith G. Muscle function and neuromuscular blockade. En: Aitkenhead A, Rowbotham D, Smith G. *Textbook of Anaesthesia.* 4^a ed. Reino Unido: Churchill Livingstone Elsevier; 2001. p. 223-35.

22. Craig R, Hunter J. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia*. 2009; 64: 55-65.
23. Mirakhur R. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia*. 2009; 64: 45-54.
24. Caldwell J, Miller R. Clinical implications of sugammadex. *Anaesthesia*. 2009; 64: 66-72.
25. Booi L. Cyclodextrins and the emergence of sugammadex. *Anaesthesia*. 2009; 64: 31-7.

ANEXOS

Consentimiento Voluntario Informado

Cumpliendo con los estatutos referentes a los derechos del paciente, se diseñó el siguiente documento de autorización que deberán firmar los seleccionados a participar en la investigación en el momento de ser ingresados los pacientes al área de preanestesia previo al acto quirúrgico, siendo explicado por el investigador.

Por medio de la presente se hace constar que yo _____
C.I. _____ de _____ años de edad, he sido adecuadamente informada(o) sobre la técnica y procedimiento anestésico a realizarse en este proyecto de investigación cuya finalidad es determinar el tiempo necesario para revertir con Sugammadex el bloqueo neuromuscular inducido por Rocuronio posterior a dosis analgésicas de Sulfato de Magnesio. Asimismo, se me ha explicado que puedo recibir cualquiera de las drogas del estudio, que esta técnica se ha realizado en otras instituciones y que el procedimiento quirúrgico no es experimental. Entiendo que puedo negarme a participar en este estudio. Manifiesto entender la información arriba escrita y, estar de acuerdo con mi participación en este estudio.

Firma del Paciente

Testigo

Historia N°: _____

Investigador

Información y Formulario de Consentimiento Informado

Título: REVERSIÓN CON SUGAMMADEX DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR INDUCIDO POR ROCURONIO DESPUÉS DE DOSIS ANALGÉSICAS DE SULFATO DE MAGNESIO

Servicio de Anestesia, Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”, Enero-Julio 2011.

Investigadores: Dra. Valerie Cohen, Dra. Fabiana Niño.

Centro: Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani”.

Es posible que en este formulario de consentimiento encuentre palabras que no comprende. Solicíteles a los médicos del estudio o al personal del estudio que le explique toda palabra o información que no entienda por completo. Antes de dar su consentimiento, lea este formulario y haga todas las preguntas que necesite.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

El Sulfato de Magnesio ha sido empleado desde principios de siglo, e incluso hoy en día sigue teniendo una amplia variedad de usos en la práctica anestésica, debido a sus múltiples efectos a nivel del sistema nervioso central y periférico, sistema cardiovascular, sistema respiratorio y en la práctica obstétrica. Sus propiedades antinociceptivas lo han incluido en el reciente concepto de analgesia multimodal: regula el flujo de calcio a la célula y disminuye la concentración de calcio citoplasmática en las neuronas de la médula espinal, modificando la excitabilidad a nivel del asta dorsal, modulando la percepción al dolor. Es conocido que el magnesio juega un importante papel en la transmisión neuromuscular, ya que tiene la propiedad de interferir con la conductancia al calcio en los canales de calcio voltaje dependientes ubicados en la hendidura sináptica.

Por todos estos efectos, el sulfato de magnesio potencia el bloqueo neuromuscular inducido por los bloqueantes neuromusculares.

Las drogas utilizadas para revertir el bloqueo neuromuscular son los anticolinesterásicos, que al inhibir la enzima acetilcolinesterasa, permiten que la

concentración de acetilcolina se incrementa a nivel de la placa neuromuscular, desplazando competitivamente al relajante muscular. Sin embargo este tipo de droga tiene un efecto techo y produce una serie de reacciones adversas por estimulación muscarínica colinérgica; además, cuando se administra con un nivel profundo de bloqueo neuromuscular, puede resultar una recuperación inadecuada de la función neuromuscular. En el año 2007 se introduce al mercado una nueva molécula perteneciente al grupo de las gamma-ciclodextrinas, el Sugammadex, un compuesto que encapsula al relajante muscular (especialmente el Rocuronio) a nivel plasmático, formando así un complejo estable, y creando un gradiente de concentración que favorece la salida del Rocuronio de la unión neuromuscular hacia el plasma, donde es también encapsulado por las moléculas de Sugammadex aún disponibles. De esta manera evitamos los efectos adversos de los anticolinésterásicos y obviamos el inconveniente del grado de profundidad del bloqueo neuromuscular a la hora de revertir.

Usted debe participar en el estudio sólo si lo desea. Puede negarse a participar o abandonar el estudio en cualquier momento sin que ello afecte de ninguna manera el tratamiento que recibe del médico o del personal del estudio ni su relación con ellos, ni ahora ni en el futuro. Además el médico puede decidir retirarlo del estudio si determina que es lo mejor para usted, o si usted no sigue las indicaciones recibidas.

Cantidad de pacientes y duración del estudio: su participación en el estudio será de 3 horas aproximadamente. El día de la cirugía los pacientes serán evaluados en el área de preanestesia, se les informará a los pacientes y testigos y se solicitará la firma del consentimiento informado por escrito.

De forma aleatoria los pacientes serán asignados a uno de los dos grupos de estudio. Para realizar este procedimiento el paciente o el testigo tendrá la oportunidad de escoger entre dos sobres sellados, cada uno de ellos contiene una opción de tratamiento la cual será revisada por el anestesiólogo encargado a preparar la solución, el cual no participará en el acto anestésico. El sobre será sellado y anexado a la historia del paciente hasta finalizar la recolección de muestras.

La mezcla que se ha de administrar al grupo sulfato de magnesio consistirá en una dosis de Sulfato de Magnesio de 50 mg/kg diluidos en 100 ml de solución salina 0.9% y al grupo control se le administrará 100 ml de solución salina. Ambas administradas por medio de equipos de infusión tipo soluset.

No se emplearan medicamentos que puedan interferir con la cirugía o que aumenten el riesgo de morbimortalidad del paciente.

POSIBLES RIESGOS Y EFECTOS COLATERALES

Como participante de un estudio y debido a la administración de un medicamento durante su participación, existen riesgos y posibles eventos intraoperatorios. Tomaremos las precauciones necesarias para disminuir y limitar esta posibilidad.

Los efectos adversos descritos para el Sulfato de Magnesio son hipotensión limitada, bradicardia transitoria y prolongación de la relajación muscular.

No hay efectos adversos significativos clínicamente descritos para el Sugammadex.

POSIBLES BENEFICIOS

Recibirá los beneficios del Sulfato de Magnesio, como son la analgesia intraoperatoria y postoperatoria, la disminución de los requerimientos de fármacos tipo opioides y halogenados y profilaxis en la aparición del laringoespasmo posterior a la extubación. Recibirá los beneficios del Sugammadex como lo son la rápida reversión de la relajación neuromuscular, y en vista de no utilizar anticolinesterásicos y anticolinérgicos para revertir al relajante neuromuscular como lo son la Neostigmina y la Atropina respectivamente, no se evidenciaran los síntomas que producen estos fármacos entre los que se encuentran bradicardia, náuseas y vómitos, broncoespasmo, salivación excesiva entre otros.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Si decide no participar en el estudio se omitirá el uso de Sulfato de Magnesio.

PREGUNTAS

Este estudio se realizará bajo la coordinación de la Dra. Valerie Cohen y la Dra. Fabiana Niño. Si tiene alguna duda o si en algún momento considera que ha experimentado alguna complicación debe comunicarse con los siguientes teléfonos (0416) 6222277 ó (0416) 8099398 o con algún residente del Servicio de Anestesiología. No firme este documento hasta que hay hecho todas las preguntas que considere necesarias y se las hayan respondido de manera satisfactoria.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA Y/O INTERRUPCIÓN DEL ESTUDIO

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no participar o interrumpir su participación en cualquier momento sin que ello implique ninguna sanción ni pérdida de beneficios a los que de otra manera tendría derecho. Debe comunicarse con el médico del estudio o con algún residente del Servicio de Cirugía si decide no continuar participando en el estudio. El médico del estudio puede finalizar su participación si considera que es mejor para su salud o para el estudio, como así también puede hacerlo si usted no sigue las indicaciones del médico.

CONFIDENCIALIDAD Y RESULTADOS DEL ESTUDIO

La información de este estudio será entregada al Servicio de Anestesiología del Hospital General del Este “Dr. Domingo Luciani” así como a la coordinación de postgrado de la Universidad Central de Venezuela y será presentada públicamente a un jurado de expertos, si usted lo desea también tendrá acceso a dichos resultados. La información suministrada por usted solo será procesada por el médico del estudio y colaboradores.

Además los resultados del estudio podrán presentarse en reuniones o en publicaciones. Sin embargo, en estas presentaciones no se revelará la identidad del paciente.

Instrumento de Recolección de Datos

Caracas _____

Paciente _____

Historia N° _____

**REVERSIÓN CON SUGAMMADEX DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR
INDUCIDO POR ROCURONIO DESPUÉS DE DOSIS ANALGÉSICAS DE SULFATO
DE MAGNESIO**

Edad (años) _____

ASA I ____ II ____

Sexo _____

IMC kg/m² _____

| Minutos | 0 | 5 | 10 | 20 | 30 | 40 | 50 | 60 | 90 | 120 | 150 | 180 |
|------------|---|---|----|----|----|----|----|----|----|-----|-----|-----|
| FC | | | | | | | | | | | | |
| TAS | | | | | | | | | | | | |
| TAD | | | | | | | | | | | | |
| TAM | | | | | | | | | | | | |
| Et CO2 | | | | | | | | | | | | |
| anestésico | | | | | | | | | | | | |
| TOF | | | | | | | | | | | | |
| Mg sérico | | | | | | | | | | | | |

FC (lpm) TAS (mmHg) TAM (mmHg) TAD (mmHg) Et Co2 (mmHg) Et gas anestésico (CAM)
TOF (razón) Mg sérico (mg/dl)

| | | | | |
|---------------------------|-------|----------|----------|----------|
| Hora administ. RNM | 0 min | ____ min | ____ min | ____ min |
| Dosis | | | | |
| CPT | | | | |

| TIEMPO DESDE DOSIS SUGAMMADEX (SEGUNDOS) | VALOR DEL TOF |
|---|----------------------|
| 0 | 00 |
| 14 | |
| 28 | |
| 42 | |
| 56 | |
| 70 | |
| 84 | |
| 98 | |
| 112 | |
| 126 | |
| 140 | |
| 154 | |
| 168 | |
| 182 | |

Sistema de Clasificación ASA

Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el estado físico del paciente.

| | |
|-----------|---|
| Clase I | Paciente saludable no sometido a cirugía electiva |
| Clase II | Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada y no incapacitante. Puede o no relacionarse con la causa de la intervención |
| Clase III | Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante |
| Clase IV | Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía |
| Clase V | Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico |
| Clase IV | Paciente donador de órgano, con muerte cerebral |

Cuadros de Resultados

Cuadro 1: Características de la muestra

| Variables | Grupo control (n=30) | | Grupo estudio (n=30) | | p |
|----------------------|----------------------|----------|----------------------|----------|-------|
| Edad (años) | 36,6 ± 13,3 | | 41,7 ± 13,7 | | 0,149 |
| Peso (Kg) | 68,2 ± 13,4 | | 66,9 ± 9,6 | | 0,513 |
| Talla (mts) | 1,64 ± 0,09 | | 1,66 ± 0,09 | | 0,393 |
| IMC (Kg/mts2) | 25,29 ± 3,67 | | 24,07 ± 1, 93 | | 0,112 |
| Sexo | | | | | |
| Femenino | 20 | (66,67%) | 21 | (70%) | 0,781 |
| Masculino | 10 | (33,34%) | 9 | (30%) | 0,781 |
| ASA | | | | | |
| I | 18 | (60%) | 11 | (36,67%) | 0,063 |
| II | 12 | (40%) | 19 | (63,33%) | 0,063 |

Edad, peso, talla, e Índice de Masa Corporal (IMC) expresados como *media ± desviación estándar*

Sexo y ASA expresados como frecuencia y porcentajes (entre paréntesis)

Cuadro 2: TOF (%) en grupo control

| Segundos | Promedio TOF | Intervalo de confianza 95% |
|-----------------|---------------------|-----------------------------------|
| 14 | 1,73 | (0 - - 4,12) |
| 28 | 4,87 | (4 - - 10,45) |
| 42 | 16,93 | (7,05 - - 26,82) |
| 56 | 21,6 | (9,88 - - 33,32) |
| 70 | 26,8 | (13,64 - - 39,96) |
| 84 | 33,9 | (19,78 - - 48,02) |
| 98 | 41,4 | (27,1 - - 55,7) |
| 112 | 51,87 | (38,95 - - 64,78) |
| 126 | 59,3 | (46,46 - - 72,14) |
| 140 | 64,47 | (51,17 - - 77,76) |
| 154 | 67,43 | (54,32 - - 80,55) |
| 168 | 70,47 | (57,25 - - 83,68) |
| 182 | 72,83 | (59,85 - - 85,82) |
| 196 | 74,57 | (61,86 - - 87,28) |
| 210 | 79,93 | (69,55 - - 90,31) |
| 224 | 84,33 | (75,97 - - 92,7) |
| 238 | 86,33 | (78,41 - - 94,25) |
| 252 | 87,87 | (80,12 - - 95,61) |
| 266 | 90,2 | (82,71 - - 97,69) |
| 280 | 91,63 | (84,4 - - 98,87) |
| 294 | 93,07 | (86,15 - - 99,99) |
| 308 | 94,13 | (87,41 - - 100,86) |
| 322 | 98,4 | (96,23 - - 100,57) |
| 336 | 98,43 | (96,66 - - 100) |
| 350 | 99,07 | (97,71 - - 100) |
| 364 | 99,67 | (99,01 - - 100) |

Cuadro 3: TOF (%) en grupo de estudio

| Segundos | Promedio TOF | Intervalo de confianza 95% |
|-----------------|-------------------------|---------------------------------------|
| 14 | 0 | (0 - - 0) |
| 28 | 8,67 | (4 - - 16,47) |
| 42 | 16,63 | (5,29 - - 27,98) |
| 56 | 25,2 | (13,01 - - 37,39) |
| 70 | 40,53 | (27,92 - - 53,15) |
| 84 | 46,73 | (34,33 - - 59,14) |
| 98 | 53,9 | (41,46 - - 66,34) |
| 112 | 56,23 | (43,59 - - 68,88) |
| 126 | 59,43 | (46,37 - - 72,49) |
| 140 | 61,73 | (48,37 - - 75,1) |
| 154 | 70,8 | (59,4 - - 82,2) |
| 168 | 75,03 | (64,07 - - 85,99) |
| 182 | 77,7 | (66,48 - - 88,92) |
| 196 | 81,13 | (71,23 - - 91,03) |
| 210 | 82,93 | (72,98 - - 92,89) |
| 224 | 87,33 | (79,11 - - 95,56) |
| 238 | 89,57 | (81,57 - - 97,56) |
| 252 | 90,43 | (82,64 - - 98,23) |
| 266 | 94,43 | (90,13 - - 98,74) |
| 280 | 95,17 | (91,07 - - 99,26) |
| 294 | 95,87 | (92,13 - - 99,6) |
| 308 | 96,1 | (92,27 - - 99,93) |
| 322 | 96,27 | (92,52 - - 100) |
| 336 | 96,8 | (93,62 - - 100) |
| 350 | 96,87 | (93,72 - - 100) |
| 364 | 97,07 | (94,09 - - 100) |
| 368 | 97,37 | (94,46 - - 100) |

Cuadro 4: Comparación de TOF (%) según grupos

| Segundos | Promedio Grupo | | Diferencia | P-valor |
|-----------------|-----------------------|----------------|-------------------|----------------|
| | control | estudio | | |
| 14 | 1,73 | 0 | 1,73 | 0,1659 |
| 28 | 4,87 | 8,67 | 3,8 | 0,4412 |
| 42 | 16,93 | 16,63 | 0,3 | 0,9690 |
| 56 | 21,6 | 25,2 | 3,6 | 0,6780 |
| 70 | 26,8 | 40,53 | 13,73 | 0,1452 |
| 84 | 33,9 | 46,73 | 12,83 | 0,1862 |
| 98 | 41,4 | 53,9 | 12,5 | 0,2014 |
| 112 | 51,87 | 56,23 | 4,36 | 0,6376 |
| 126 | 59,3 | 59,43 | 0,13 | 0,9887 |
| 140 | 64,47 | 61,73 | 2,74 | 0,7773 |
| 154 | 67,43 | 70,8 | 3,37 | 0,7055 |
| 168 | 70,47 | 75,03 | 4,56 | 0,6042 |
| 182 | 72,83 | 77,7 | 4,87 | 0,5805 |
| 196 | 74,57 | 81,13 | 6,56 | 0,4278 |
| 210 | 79,93 | 82,93 | 3 | 0,6842 |
| 224 | 84,33 | 87,33 | 3 | 0,6180 |
| 238 | 86,33 | 89,57 | 3,24 | 0,5754 |
| 252 | 87,87 | 90,43 | 2,56 | 0,6487 |
| 266 | 90,2 | 94,43 | 4,23 | 0,3418 |
| 280 | 91,63 | 95,17 | 3,54 | 0,4092 |
| 294 | 93,07 | 95,87 | 2,8 | 0,4889 |
| 308 | 94,13 | 96,1 | 1,97 | 0,6208 |
| 322 | 98,4 | 96,27 | 2,13 | 0,3389 |
| 336 | 98,43 | 96,8 | 1,63 | 0,3845 |
| 350 | 99,07 | 96,87 | 2,2 | 0,2153 |
| 364 | 99,67 | 97,07 | 2,6 | 0,1047 |
| 378 | | 97,37 | NA | NA |

Comparación por diferencia de medias basados en la distribución t-student 95 % de confianza

Cuadro 9: Comparación Tiempo transcurrido desde la administración de Sugammadex hasta TOF 90%

| Grupos | Tiempo de Aparición TOF 90% (seg) | P-valor |
|----------------|--|----------------|
| Control | 266 | 0,7387 |
| Estudio | 252 | |

Cuadro 5: Comparación de porcentaje de pacientes que llegaron a 90% según grupos y tiempo

| Segundos | % pacientes que llegaron a 90% Grupo control | % pacientes que llegaron a 90% Grupo Estudio | Diferencia | P-valor |
|-----------------|---|---|-------------------|----------------|
| 42 | 0% | 3% | 3% | 0,3091 |
| 56 | 0% | 7% | 7% | 0,1432 |
| 70 | 13% | 10% | 3% | 0,6872 |
| 84 | 17% | 10% | 7% | 0,4453 |
| 98 | 17% | 10% | 7% | 0,4453 |
| 112 | 20% | 13% | 7% | 0,4867 |
| 126 | 30% | 20% | 10% | 0,3679 |
| 140 | 37% | 23% | 13% | 0,2547 |
| 154 | 43% | 30% | 13% | 0,2793 |
| 168 | 50% | 37% | 13% | 0,2930 |
| 182 | 50% | 43% | 7% | 0,6040 |
| 196 | 50% | 50% | 0% | 1,0000 |
| 210 | 57% | 57% | 0% | 1,0000 |
| 224 | 57% | 70% | 13% | 0,2793 |
| 238 | 60% | 73% | 13% | 0,2685 |
| 252 | 67% | 77% | 10% | 0,3871 |
| 266 | 77% | 83% | 7% | 0,5171 |
| 280 | 77% | 83% | 7% | 0,5171 |
| 294 | 80% | 87% | 7% | 0,4867 |
| 308 | 87% | 87% | 0% | 1,0000 |
| 322 | 90% | 87% | 3% | 0,6872 |
| 336 | 93% | 87% | 7% | 0,3865 |
| 350 | 97% | 87% | 10% | 0,1542 |
| 364 | 100% | 87% | 13% | 0,0317 |
| 368 | | 93% | 93% | NA |

Cuadro 6: Comparación de magnesio sérico según grupos en evaluación

| Grupos | Mg Sérico Basal (x ± EE) | Mg Sérico Pre- Reversión (x ± EE) | P- valor |
|----------------|-------------------------------------|--|---------------------|
| Control | 1,80 ± 0,14 | 1,65 ± 0,12 | 0,1153 |
| Estudio | 1,72 ± 0,17 | 4,65 ± 0,44 | 0,0000 |
| P-valor | 0,5049 | 0,0000 | |

Contraste para diferencia de medias basados en la distribución normal 95% de confianza

Cuadro 7: Comparación Dosis Total RNM (mgs) según grupos en evaluación

| Grupos | Dosis Total RNM (mgs) ($\bar{x} \pm EE$) | P- valor |
|----------------|--|---------------------|
| Control | 59,52 \pm 7 | 0,0007 |
| Estudio | 45,32 \pm 3 | |

Contraste para diferencia de medias basados en la distribución normal 95% de confianza

Cuadro 8: Comparación Tiempo de Aparición de T1 (min) según grupos en evaluación

| Grupos | Tiempo de Aparición de T1 (min) ($\bar{x} \pm EE$) | P- valor |
|----------------|--|---------------------|
| Control | 40,03 \pm 6 | 0,0491 |
| Estudio | 53,43 \pm 8 | |

Contraste para diferencia de medias basados en la distribución normal 95% de confianza