



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANESTESIOLOGÍA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

CIRUGÍA BARIATRICA: DOSIS IDEAL DE SUGAMMADEX COMO AGENTE  
REVERTOR DEL ROCURONIO EN PACIENTES OBESOS

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

Angela Capote  
Carolina González

Tutor: Gloria Carrillo

Caracas, diciembre de 2014



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISION 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: CAROLINA DEL VALLE GONZALEZ GONZALEZ, C.I. 17.049.768, bajo el título: "CIRUGIA BARIATRICA: DOSIS IDEAL DE SUGAMMADEX COMO AGENTE REVERTOR DEL ROCURONIO EN PACIENTES OBESOS", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de Especialista en ANESTESIOLOGIA - HUC, dejan constancia de lo siguiente:


1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del Jurado, se fijó el día 15 de Diciembre de 2014 a las 8:00 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en: la Biblioteca Prof. Juan Armando Nesi del Servicio de Anestesia, Hospital Universitario de Caracas UCV, piso seis (06), 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.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con los requisitos exigidos para su presentación por ser un estudio importante en pacientes bariátricos ya que los estudios en este grupo en especial son escasos.

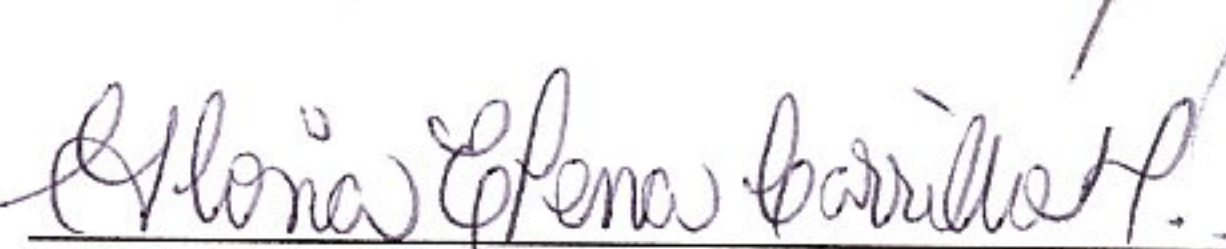
3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad. En virtud de lo anterior se sugiere la Mención Publicación.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 15 días del mes de diciembre del año 2014, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Gloria Elena Carrillo Márquez.

  
Carlos Julio Balliache B. C.I. 3.662.040  
Hospital Universitario de Caracas

  
Ildemaro Salas C.I. 5.300.487  
Hospital Militar Carlos Arvelo



  
Gloria Elena Carrillo Márquez C.I. 5.218.791  
Hospital Universitario de Caracas  
Tutor





UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISION 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: ANGELA DEL CARMEN CAPOTE OROZCO, C.I. 17.051.811, bajo el título: "CIRUGIA BARIATRICA: DOSIS IDEAL DE SUGAMMADEX COMO AGENTE REVERTOR DEL ROCURONIO EN PACIENTES OBESOS", a fin de cumplir con el requisito legal para optar al grado académico de Especialista en ANESTESIOLOGIA - HUC, dejan constancia de lo siguiente:

1.- Leído como fue dicho trabajo por cada uno de los miembros del Jurado, se fijó el día 15 de Diciembre de 2014 a las 8:00 am, para que la autora lo defendiera en forma pública, lo que ésta hizo en: la Biblioteca Prof. Juan Armando Nesi del Servicio de Anestesia, Hospital Universitario de Caracas UCV, piso seis (06), 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.

Para dar este veredicto, el jurado estimó que el trabajo examinado cumplió con los requisitos exigidos para su presentación por ser un estudio importante en pacientes bariátricos ya que los estudios en este grupo en especial son escasos.

3.- El jurado por unanimidad decidió otorgar la calificación de EXCELENTE al presente trabajo por considerarlo de excepcional calidad. En virtud de lo anterior se sugiere la Mención Publicación.

En fe de lo cual se levanta la presente ACTA, a los 15 días del mes de diciembre del año 2014, conforme a lo dispuesto en el Reglamento de Estudios de Postgrado, actuó como Coordinador del jurado Gloria Elena Carrillo Márquez.

Carlos Julio Balliache B. C.I. 3.662.040  
Hospital Universitario de Caracas



Ildemaro Salas C.I. 5.300.487  
Hospital Militar Carlos Arvelo



Gloria Elena Carrillo Márquez C.I. 5.218.791  
Hospital Universitario de Caracas  
Tutor

**CERTIFICACION DEL TUTOR**  
**PARA LA ENTREGA DEL TRABAJO ACADEMICO**  
**EN FORMATO IMPRESO Y FORMATO DIGITAL**

Yo, **GLORIA ELENA CARRILLO MARQUEZ** portador de la Cédula de Identidad N° **V-5.218.791**, tutor del trabajo: **“CIRUGIA BARIATRICA: DOSIS IDEAL DE SUGAMMADEX COMO AGENTE REVERTOR DEL ROCURONIO EN PACIENTES OBESOS”**, realizado por los estudiantes: **ANGELA DEL CARMEN CAPOTE OROZCO y CAROLINA DEL VALLE GONZALEZ GONZALEZ.**

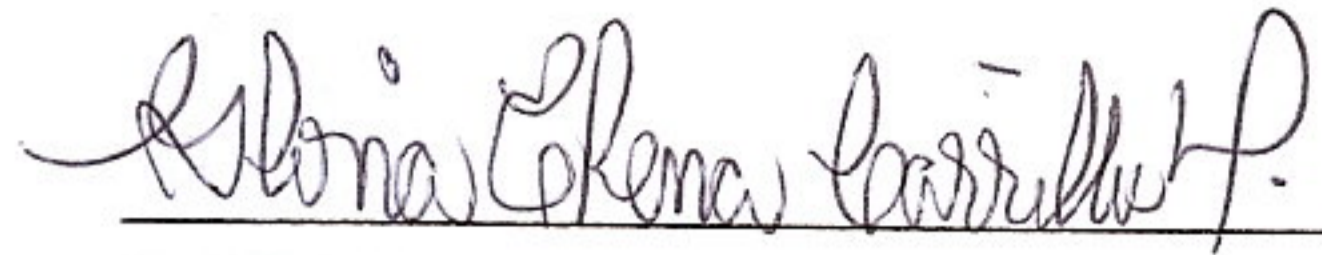
Certifico que este trabajo es la **versión definitiva**. Se incluyo las observaciones y modificaciones indicadas por el jurado evaluador. La versión digital coincide exactamente con la impresa.



A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Gloria E. Carrillo M.", written over a horizontal line.

Dra. Gloria E. Carrillo M.

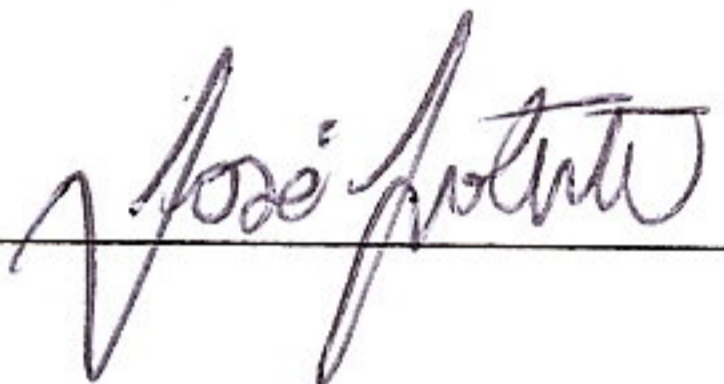
En caracas a los quince (15) días del mes de Diciembre de 2014

  
\_\_\_\_\_

Tutor

Dra. Gloria Carrillo

Profesor Titular

  
\_\_\_\_\_

Coordinador Académico del Postgrado

Dr. José Potente

Profesor instructor por concurso

\_\_\_\_\_  
Lic. Douglas Angulo

Asesor Estadístico

## INDICE DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN.....	1
METODOS.....	26
ASPECTOS ADMINISTRATIVOS.....	31
REFERENCIAS.....	33
ANEXOS.....	35

## CIRUGÍA BARIATRICA: DOSIS IDEAL DE SUGAMMADEX COMO AGENTE REVERTOR DEL ROCURONIO EN PACIENTES OBESOS

**Ángela del Carmen Capote Orozco**, CI 17051811. Sexo: femenino, E-mail: [angela\\_capote@hotmail.com](mailto:angela_capote@hotmail.com). Telf: 0424-3731375/0212-6067239. Dirección: Los Chaguaramos, Hospital Universitario de Caracas. Curso de especialización en Anestesiología.

**Carolina del Valle González González**, CI 17049768. Sexo: femenino, E-mail: [cdvvgg@hotmail.com](mailto:cdvvgg@hotmail.com). Telf: 0412-6581078/0212-6067239. Dirección: Los Chaguaramos, Hospital Universitario de Caracas. Curso de especialización en Anestesiología.

**Tutor: Gloria Elena Carrillo Márquez**, CI 5218791. Sexo: femenino, E-mail: [carrillogloria@gmail.com](mailto:carrillogloria@gmail.com). Telf: 0412-3131377/0212-6067239. Los Chaguaramos, Hospital Universitario de Caracas. Especialista en Anestesiología.

### RESUMEN

**Objetivo:** Identificar la dosis ideal de sugammadex para revertir el bloqueo neuromuscular causado por bromuro de rocuronio en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica. **Métodos:** Estudio descriptivo, prospectivo y aleatorizado, incluyó 40 pacientes obesos, entre 20-50 años, ASA II-III, para cirugía bariátrica en el Hospital Universitario de Caracas. Se administró rocuronio a 0.6mg/Kg de peso magro y se mantuvo la relajación muscular mediante la monitorización con tren de cuatro. Se conformaron 2 grupos que recibieron sugammadex a dosis de 2 y 4 mg/Kg (G1-G2) en T2. Se determinó el tiempo de reversión del bloqueo, variaciones hemodinámicas, efectos adversos, bloqueo residual y dosis adicionales de sugammadex. **Resultados:** Sin diferencias estadísticamente significativas en variables demográficas, frecuencia cardíaca, presión sistólica y media. Presión diastólica al segundo 120, 150, 180, 240, 270 y 300 resultaron significativamente mayor en G2 ( $p=0,019$ ). El tiempo de recuperación fue menor en G2 ( $p=0,000$ ). Ningún paciente presentó efecto adverso, dos presentaron bloqueo residual no siendo estadísticamente significativo. **Conclusión:** Dosis de 4mg/Kg resultó más eficaz. **Palabras clave:** Sugammadex, dosis ideal, rocuronio, reversión del bloqueo neuromuscular, TOF, obesos, cirugía bariátrica.

### ABSTRACT

#### BARIATRIC SURGERY: IDEAL DOSE sugammadex REVERTOR AS AGENT IN OBESE PATIENTS rocuronium

**Objective:** To identify the ideal dose of sugammadex to reverse neuromuscular blockade by rocuronium bromide in obese patients undergoing bariatric surgery. **Methods:** A prospective randomized study including 40 obese patients aged 20-50 years, ASA II-III, for bariatric surgery at the University Hospital of Caracas. 0.6mg/Kg rocuronium was administered lean weight, and muscle relaxation was maintained by monitoring with train of four. They formed sugammadex two groups receiving doses of 2 and 4mg/Kg (G1-G2) at T2. Time reversal of the blockade, hemodynamic changes, adverse effects, residual blockade and additional doses of sugammadex was determined. **Results:** no statistically significant differences in demographic variables average, heart rate, systolic and. Diastolic pressure to the second 120, 150, 180, 240, 270 and 300 was significantly lower in G2 ( $p = 0.019$ ). The recovery time was significantly higher in G1 ( $p=0.000$ ). No patient had adverse effects, two had residual block without statistical significance. **Conclusion:** Dose 4mg/kg was more effective, with less time reversal without adverse effects. **Keywords:** Sugammadex, ideal dose, rocuronium, reversal of neuromuscular block, TOF, obese

## **INTRODUCCIÓN**

Agentes bloqueantes neuromusculares esteroideos (BNME), tales como rocuronio, son ampliamente utilizados en anestesia, medicina clínica y de emergencia para facilitar la intubación endotraqueal, la ventilación mecánica y para permitir óptimas condiciones quirúrgicas. Aunque el uso de BNME ha reducido significativamente la incidencia de lesiones laringofaríngeas debido a la intubación endotraqueal, su uso todavía se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad en comparación con las técnicas anestésicas que no los utilizan. Esto se explica principalmente por el desarrollo de bloqueo neuromuscular residual postoperatorio, lo que resulta en hipoventilación, obstrucción de vía aérea e hipoxia.

### **Planteamiento y delimitación del problema**

La reversión del bloqueo neuromuscular es importante para la aceleración de la recuperación del paciente y la prevención de bloqueo neuromuscular residual postoperatorio, además reduce la incidencia de la morbilidad severa y mortalidad asociada con la práctica anestésica. <sup>(1)</sup>

Desde el siglo pasado, la reversión del bloqueo neuromuscular se logra mediante la administración de inhibidores de la colinesterasa (neostigmina, edrofonio, piridostigmina). Es importante destacar que los inhibidores de la colinesterasa tienen una serie de efectos secundarios indeseables (bradicardia, broncoconstricción, hipersalivación, aumento del peristaltismo, náuseas y vómitos), que pueden ser contrarrestados por la administración conjunta de antagonistas muscarínicos (atropina o glicopirrolato). Sin embargo, los antagonistas muscarínicos también tienen efectos secundarios (visión borrosa, boca seca y taquicardia). Además, debido a su mecanismo de acción, los inhibidores de colinesterasa no son capaces de revertir los niveles más profundos de bloqueo neuromuscular. El regreso de la parálisis muscular después de aparente reversión del bloqueo neuromuscular por los inhibidores de la colinesterasa “recurarización” es otra limitación de la estrategia de reversión que se utiliza actualmente. Por lo tanto, existe claramente la necesidad clínica de un agente de reversión nuevo, con mínimos efectos secundarios y con la capacidad

de revertir el bloqueo neuromuscular eficazmente, independientemente de su profundidad. <sup>(1,2)</sup>

Sugammadex es el primer agente selectivo de unión a relajantes esteroideos y ha sido diseñado para revertir bloqueo neuromuscular, es una ciclodextrina que brinda la reversión inmediata y tiene la ventaja de que no hay que esperar el tiempo que tardan ciertos receptores en desocuparse para usarla. <sup>(2)</sup>

Este revertor se indica a una dosis de 1-16 mg/Kg de peso corporal, por lo que fue interés de los investigadores, utilizar 2 dosis diferentes del agente para conocer cuál de éstas es la ideal para el logro del efecto revertor deseado. <sup>(3)</sup>

La investigación fue realizada en pacientes obesos de los servicios quirúrgicos del Hospital Universitario de Caracas planificados para cirugía bariátrica, por residentes del servicio de Anestesiología durante un período de tiempo comprendido entre agosto 2012 y febrero 2013.

### **Justificación e importancia**

Los inhibidores de colinesterasa actúan indirectamente contra los efectos de los BNME mediante la inactivación de la enzima acetilcolinesterasa (ACE), que es responsable de la ruptura de la acetilcolina (ACh). Los niveles de acetilcolina a continuación, aumentan para desplazar las moléculas del relajante del receptor nicotínico. Así, los BNME no son inactivados por inhibidores de la colinesterasa sólo son desplazados desde el sitio de acción, el receptor nicotínico. Los dos inhibidores de la colinesterasa que se utilizan con mayor frecuencia en la práctica clínica son edrofonio y neostigmina. Su duración de acción es 60 minutos o menos. Las moléculas de BNM todavía están presente después de la normalización de los niveles de ACh y pueden competir con éxito por el receptor nicotínico y así reaparecer sus efectos bloqueantes neuromusculares. De manera similar, el desplazamiento incompleto (reversión parcial) de BNME por inhibidores de la colinesterasa puede resultar en parálisis residual, cuyos signos clínicos son: disfagia, hipoventilación, hipoxia, deterioro de la tos, compromiso de la función faríngea y laríngea y complicaciones pulmonares. La principal preocupación en

los pacientes con parálisis residual es la protección de las vías respiratorias y la ventilación adecuada. Las atelectasias ocurren dentro de la cirugía debido a la posición del paciente, la ventilación con presión positiva, y la hipoventilación, y se complica en el período post-operatorio por cualquier grado de parálisis residual. Otro inconveniente de los inhibidores de colinesterasa son sus efectos sobre los niveles de ACh que no se limitan a la unión nicotínica. Incrementos generalizados de la Acetilcolina en todo el organismo causan secuelas cardiovasculares, pulmonares, gastrointestinales y neurológicas. Drogas anticolinérgicas se usan por lo tanto para atenuar sus efectos parasimpáticos. Estos fármacos anticolinérgicos son parcialmente eficaces a este respecto pero ejercen sus propios efectos adversos.<sup>(2)</sup>

Por el contrario, un nuevo concepto de la inactivación de BNME por encapsulación en lugar de antagonismo competitivo tiene lugar. Se ha demostrado ser rápido, eficaz y seguro para la reversión del bloqueo neuromuscular en los ensayos clínicos hasta la fecha con pocos efectos secundarios. Este proceso de encapsulación está habilitado por las características únicas de las ciclodextrinas, proporcionando una rápida reversión del bloqueo neuromuscular, incluso menor latencia que aquella obtenida con los inhibidores de la colinesterasa de uso común. Esto origina un impacto positivo en la disminución de la permanencia del paciente dentro de quirófano y en el tiempo de estancia en la sala de cuidados post-anestésicos (SCPA)<sup>(4)</sup>.

Es de importancia mencionar que en el Hospital Universitario de Caracas (HUC) se realizan numerosas cirugías electivas, un número de ellas corresponde a pacientes sometidos a cirugía bariátrica, donde por tratarse de pacientes obesos y por la complejidad de la cirugía, se hace cada vez mayor la necesidad de realizar relajación y bloqueo neuromuscular en estos pacientes para facilitar el abordaje de la vía aérea, ventilación adecuada y proporcionar un excelente campo quirúrgico.

Existe una gran cantidad de reportes sobre esta nueva droga, en su mayoría producto de trabajos realizados en la población adulta. En vista de los pocos datos existentes en la literatura internacional acerca de la dosis ideal de

sugammadex requerida en pacientes obesos, además de la ausencia de estudios similares a nivel nacional e institucional, la realización del presente estudio brinda un novedoso aporte a la práctica anestésica diaria y en particular a la anestesia para cirugía bariátrica, ya que como fue mencionado anteriormente, este grupo de pacientes representa un volumen significativo del total de intervenciones quirúrgicas que se realizan dentro de esta institución. En consecuencia, surgió la inquietud de estudiar y determinar la dosis ideal de sugammadex necesaria para revertir el bloqueo neuromuscular producido por el bromuro de rocuronio en pacientes obesos. En virtud de lo expuesto hasta ahora se justifica la importancia y motivación de los autores a realizar el presente estudio, ya que ofrece nuevas y mejores herramientas que son de gran utilidad para esta especialidad.

## **Antecedentes**

La historia escrita de los relajantes musculares comienza a partir del descubrimiento de América. Se sabe que en el siglo XV los indígenas suramericanos de la cuenca del río Amazonas usaban el curare para envenenar las puntas de las flechas para la cacería de los animales que consumían como alimento, puesto que éstas no afectaban a las personas que ingerían la carne. El veneno lo transportaban en calabazas, vasijas de barro y tubos de bambú, de ahí el nombre de tubocurarina. En Europa se conoció esta sustancia a través de los escritos de Sir Walter Raleigh en 1596 en el libro "Discovery of the Large, Rich and Beautiful Empire of Guiana"<sup>(5)</sup>.

En 1807, Alexander von Humboldt identificó la *Strychnos toxifera* conocida como Bejuco de Mavacure, aunque después se comprobó que otras especies del mismo y de distinto género al este y oeste del Amazonas contenían sustancias tóxicas semejantes, como la *Strychnos letalis*, *Chondodendron tomentosum* también llamada Curare o Pereira Brava, así como *Chondodendron platiphyllum* y *Erythrina americanai*<sup>(5)</sup>.

La primera referencia escrita que se tiene del curare corresponde a las cartas del historiador y médico italiano Pietro Martire d'Anghiera (1457 - 1526) que se imprimieron parcialmente en 1504, 1507 y 1508. La obra completa de este

autor con el nombre de *Decades de Orbe Novo* se publicó en 1516 y reseñaba el uso de flechas emponzoñadas con curare por los nativos americanos.

La primera investigación sobre el efecto paralizante del curare sobre los músculos respiratorios fue realizada por Sir Benjamin Brodie, quien en 1812 experimentó con el curare y mostró que la ventilación artificial mantenía con vida a los animales curarizados. En 1825, Charles Waterton describió su experimento con curare en un asno inflando los pulmones del animal con un fuelle mediante un traqueostomo; de este modo lo mantuvo con vida artificialmente mientras el efecto del curare estuvo presente.

En 1850 el fisiólogo francés Claude Bernard estableció las bases científicas de los relajantes musculares al mostrar que el curare actuaba sobre la unión neuromuscular bloqueando el impulso de los nervios motores. Inyectó curare en el saco linfático de la rana y observó un efecto paralizante del músculo, pero la conducción nerviosa estaba intacta y la estimulación eléctrica sobre el músculo no estaba alterada. El experimento de Bernard sirvió como base para descubrir que el efecto del bloqueo neuromuscular del curare ocurría en la placa motora terminal<sup>(6)</sup>.

En 1912, Rudolf Boehm, de Leipzig, aisló la curarina y entregó la preparación al cirujano Arthur Lāwen, quien la utilizó por primera vez en anestesia para una cirugía abdominal utilizando ventilación con presión positiva. Sin embargo, este descubrimiento cayó en el olvido y no fue sino 30 años después que se reinició su utilización.

En 1935, King descubre la estructura química de la d-tubocurarina, de la cual derivan los relajantes musculares no despolarizantes que utilizamos hoy en día.

Por otra parte, la historia de la reversión de la relajación neuromuscular, data desde el año de 1900, cuando el científico Jacon Pal reconoce que los anticolinesterásicos podían antagonizar los efectos del curare, siendo incluidas la fisostigmina y neostigmine para tal fin, observando con el pasar de los años un elevado número de efectos adversos.

El descubrimiento de un nuevo oligosacárido a partir de la degradación enzimática del almidón por Villiers en 1891 marcó el inicio de la era de las ciclodextrinas. Fue Schardinger el primero en describir los detalles acerca de su preparación, identificando la enzima responsable, y su separación en 1904. Este investigador también fue el primero en la estructura cíclica de los nuevos oligómeros de glucosa, aunque la estructura química correcta no fue publicada hasta 1938 por Freudenberg, quién caracterizó el enlace  $\alpha$ 1,4 glucosídico entre las unidades de glucosa<sup>(7)</sup>.

Las bases químicas de las ciclodextrinas quedaron sentadas con la determinación de sus pesos moleculares, fue entonces cuando en 1953 surgió la primera patente referida a las ciclodextrinas y sus complejos de inclusión; sin embargo para esa época, estas moléculas no pasaron a ser mas que una curiosidad científica, gracias a su difícil y costosa preparación, ya que su precio estaba establecido en 2000 dólares por cada kilogramo, y también debido a que fueron consideradas altamente tóxicas en la monografía de Frech.

Gracias a intensas investigaciones, esta situación cambió, y se determinó que la toxicidad de las ciclodextrinas se debía a sus impurezas, inadecuadas formas de administración y dosis extremas. Posteriormente con el avance de la tecnología enzimática se disminuyó significativamente su precio, siendo producida desde hace varios años industrialmente a partir de sepas de bacilos modificadas genéticamente, proceso mediante el cual, se obtienen ciclodextrinas con una pureza superior al 99%.

En los últimos años se ha notado un número creciente de artículos científicos que se ocupan de ellas y se han patentado diversas aplicaciones ya que presentan un exterior hidrofílico y una cavidad interior hidrofóbica donde pueden acoger moléculas orgánicas no polares.

Desde el mes de junio del año 2009, fue aprobado en España, el uso de una nueva molécula conocida como Sugammadex, la cual supone una de las novedades farmacológicas en anestesiología más importantes que se han producido en los últimos 20 años<sup>(8)</sup>.

## Marco Teórico

La unión neuromuscular del mamífero es la sinapsis prototipo y la más extensamente estudiada. Los cuerpos celulares de las neuronas que llegan al músculo esquelético se encuentran en la medula espinal; reciben e integran la información que proviene de las dendritas y de otras células nerviosas que pueden establecer sinapsis con el cuerpo celular. Esta información se transmite hacia partes distantes del cuerpo humano a través de los axones.

Cada motoneurona discurre sin interrupción desde el asta anterior de la médula espinal hasta la unión neuromuscular como un axón largo y mielinizado. En la medida que se aproximan al músculo se ramifican repetidamente, para contactar con muchas células musculares, uniéndose a ellas en un grupo funcional conocido como unidad motora.

La parte terminal de cada axón es una estructura especializada, con una arquitectura bastante diferente al resto del axón, cuya función más importante es la producción y liberación de ACh <sup>(9)</sup>.

Cuando la terminal alcanza la fibra muscular, pierde su capa de mielina para formar una película de ramas terminales contra la superficie muscular y se cubre de células de Schwann. Esta disposición se ajusta a la arquitectura sobre el área sináptica de la membrana muscular. El nervio está separado de la superficie del músculo por una brecha de 20 nanómetros aproximadamente, denominada hendidura sináptica. El nervio y el músculo están sujetos a una alineación rígida por filamentos proteicos denominados lámina basal, los cuales abarcan la hendidura entre el nervio y la placa terminal. Por su parte la superficie muscular tiene grandes ondulaciones con invaginaciones profundas de la hendidura de la unión, llamadas hendiduras primarias y secundarias ubicadas entre los pliegues de la membrana muscular. La profundidad de los pliegues varía según los tipos de músculo y la especie, aunque el significado funcional de estos pliegues no se conoce con exactitud. Las crestas de los pliegues están densamente pobladas con receptores de acetilcolina, alrededor de 5 millones de ellos en cada unión, siendo escasos en las profundidades entre los pliegues, donde en su lugar se encuentran canales de sodio. La superficie total del área de la placa terminal es muy extensa.

La función trófica en el nervio es vital para el desarrollo y mantenimiento de la función neuromuscular normal. Antes del nacimiento, habitualmente cada célula muscular mantiene contacto con varios nervios y tiene varias uniones neuromusculares. En el nacimiento, todos los nervios, salvo uno, se retraen y permanece una única placa terminal. Una vez formado, el contacto entre el nervio y el músculo es duradero; incluso aunque el nervio originario muera, aquel que lo reemplaza inerva exactamente la misma región del músculo<sup>(10)</sup>.

El tejido nervioso por su parte es excitable, lo cual significa que puede llevar impulsos eléctricos cuando la membrana celular se despolariza como reacción a un estímulo químico o eléctrico. En reposo, el potencial eléctrico del interior de la célula nerviosa es negativo respecto al exterior, -90 milivoltios (mV). Con la despolarización, este potencial se torna menos negativo, y se abren los canales de sodio que permiten que el sodio entre a la célula. Esta entrada de iones positivos, hacen que el potencial del interior de la membrana se torne positivo también respecto al exterior, lo que hace que se despolarice el siguiente segmento de la membrana, abriéndose así más canales de sodio y propagándose el potencial de acción. La duración del potencial de acción es aproximadamente igual o menor a 1 milisegundo (mseg), debido a que la inactivación de los canales de sodio ocurre en un período breve y la activación de los canales de potasio hacen que se torne negativo el potencial en el interior de la célula.

Los canales de sodio están formados por tres subunidades proteicas. El canal iónico está rodeado por una proteína que atraviesa la membrana completamente, la cual recibe el nombre de subunidad alfa. Tiene forma de embudo con el extremo más amplio dentro de la membrana. La subunidad alfa conforma la parte central del canal, y su expresión en una célula es suficiente y necesaria para conducir sodio a través de la membrana. La subunidad beta cumple roles de modulación tanto en la activación como en la conducción de iones a través del canal. La subunidad alfa posee cuatro dominios repetidos compuestos de seis segmentos que atraviesan la membrana plasmática nombrados de  $S_1$  a  $S_6$ . En particular la apertura de estos canales está determinada por la presencia de varios aminoácidos cargados positivamente (argininas) en el segmento  $S_4$ , los cuales cumplen la función de "senzar" los cambios en el potencial de membrana. Estos cambios producen el movimiento de

estos motivos aminoácídicos, los cuales transmiten este movimiento al resto de la proteína permitiendo la apertura del canal. Para que se produzca la apertura, los 4 segmentos  $S_4$  presentes en los dominios de la proteína deben estar en la posición activada al mismo tiempo. El poro de conducción del canal se forma entre los segmentos  $S_5$  y  $S_6$  de cada uno de los dominios de la proteína. En la región cercana a la porción extracelular se encuentra el filtro de selectividad, en esta zona el ion es deshidratado y seleccionado para atravesar la membrana plasmática. En la región de unión entre los dominios III y IV se encuentra la “partícula de inactivación” la cual es un motivo aminoacídico que inactiva rápidamente el canal luego de su apertura.

Un nervio periférico está conformado por una gran cantidad de axones de diferentes umbrales, tamaños y distancias desde el lugar del estímulo. Aunque cada axón responde en forma todo-o-nada al estímulo que se aplica, no todos los axones reaccionan a un estímulo determinado. Por tanto existe una relación directamente proporcional entre la amplitud de la contracción y el estímulo aplicado.

Puesto que todas las células musculares en una unidad motora son excitadas por una misma neurona, la estimulación eléctrica del nervio o por un potencial de acción originado desde el asta anterior por cualquier agonista, incluidos los relajantes musculares despolarizantes, hace que todas las células musculares de la unidad motora se contraigan al mismo tiempo; esta contracción simultánea de las células de una unidad motora se denomina fasciculación<sup>(10)</sup>.

La Ach se sintetiza a partir de colina y acetato y se almacena en la terminación nerviosa. Estas vesículas contienen altas concentraciones de acetilcolina, pero una parte de ella es extravesicular. Esta se libera en paquetes denominados “cuantos”, cada uno con alrededor de 5000 a 10000 moléculas.

El contenido de la terminación nerviosa no está dispuesto de manera homogénea, las vesículas son congregadas a la porción hacia la superficie de la unión, mientras que los microtúbulos, mitocondrias y demás estructuras se localizan hacia el lado opuesto.

En ausencia de estimulación nerviosa, los cuantos se liberan de forma espontánea, al azar, estos parecen pequeñas despolarizaciones en la placa terminal que reciben el nombre de potencial miniatura de placa terminal (PMPT). Estos potenciales solo tienen una centésima de la amplitud del potencial evocado en la placa terminal que se produce al ser estimulado el nervio motor. Excepto por la amplitud, estos potenciales son similares al potencial de placa terminal en su curso temporal y en el modo en que son afectados por fármacos. El análisis estadístico llevó a la conclusión de que son respuestas unitarias.

Cuando el potencial de acción invade la terminación nerviosa, se liberan alrededor de 200 a 400 cuantos, lo cual descarga cerca de 1,4 millones de moléculas de ACh en la hendidura sináptica. Las vesículas se descargan al fusionarse con la membrana sináptica; dichas vesículas de ACh están unidas por membranas lipídicas que contienen proteínas especiales, las cuales regulan su función. Cuando un potencial de acción llega a la terminación nerviosa, los canales de calcio se abren, y permiten que los iones de calcio pasen del exterior de la célula al ambiente intracelular pobre en calcio; esto favorece la unión de una proteína de la membrana, la sinaptotagmina, que se proyecta al exterior de la vesícula, con una proteína de acoplamiento en la membrana de la célula nerviosa. La unión produce fusión de las membranas y sobreviene la liberación de ACh. Al disminuir la concentración de calcio, o si el magnesio antagoniza la acción del calcio, se inhibe el proceso de la liberación y puede fallar la transmisión.

La placa terminal tiene de 1 a 10 millones de receptores sensibles a ACh, desde el punto de vista estructural, la molécula de ACh al unirse al receptor, produce un cambio conformacional en su estructura, de esa forma activa la abertura del canal permitiendo el paso de iones, entre los cuales destaca el sodio, ya mencionado, que ingresa a favor de un gradiente de concentración y despolariza la membrana. El potasio tiende a salir de la célula a favor de su gradiente de concentración<sup>(9)</sup>.

Por su parte, la acetilcolina fue el primer neurotransmisor caracterizado tanto en el sistema nervioso periférico (SNP) como en el sistema nervioso central (SNC) de los mamíferos, el cual participa en la regulación de diversas funciones

como fenómenos de activación cortical, el paso de sueño a vigilia y procesos de memoria y asociación.

La ACh se sintetiza a partir de la colina y del acetil CoA, en una reacción catalizada por la colina acetiltransferasa (CAT) existiendo mecanismos que regulan de manera precisa su síntesis y liberación. Las técnicas de clonación molecular han permitido la identificación de dos tipos de receptores: ionotrópicos (nicotínicos) y metabotrópicos (muscarínicos) todos ellos acoplados a proteínas G. Los receptores M1, M2 y M3 están acoplados a la activación de proteínas Gs, con la consecuente producción del segundo mensajero AMPc. Los receptores M2 y M4 inhiben la formación de AMPc, activan canales de K<sup>+</sup> y reducen la entrada de iones de Ca<sup>++</sup> a través de canales dependientes del voltaje, efectos mediados por proteínas G (G<sub>ai</sub> y G<sub>ao</sub>). Los receptores de ACh se encuentran ampliamente distribuidos en diversas áreas del SNC y SNP, donde cada uno de ellos presenta un patrón de expresión temporal y espacial particular, los cuales pueden sobreponerse durante el desarrollo y son responsables de las diversas acciones fisiológicas de la acetilcolina. El estudio de los sistemas y receptores colinérgicos del SNC ha generado gran interés, debido a que diversas alteraciones en la transmisión colinérgica han sido relacionadas, directa o indirectamente, con trastornos severos como la enfermedad de Alzheimer y la de Parkinson.

La participación de la acetilcolina en multitud de funciones fisiológicas y su carácter de neurotransmisor en la unión neuromuscular, ha propiciado la aparición de una farmacología muy extensa, destinada a bloquear o incrementar la actividad colinérgica en la periferia; sin embargo, existen pocos fármacos con acción selectiva para los sistemas colinérgicos cerebrales.

Todas las regiones de la corteza cerebral están inervadas por acetilcolina, por lo que no es de extrañar que la función cortical esté fuertemente influida por este neurotransmisor. Por ello, varios grupos neuronales están relacionados esencialmente con fenómenos de activación cortical, el paso de sueño a vigilia y también con la memoria. Así, la actividad colinérgica es esencial para mantener el ritmo hipocampal.

Las vías colinérgicas del hipocampo parecen estar también involucradas en procesos de memoria y asociación. En conjunto, la inervación colinérgica de áreas corticales y límbicas, sugiere su participación en procesos de consolidación de la memoria y de componentes emocionales. Finalmente, las neuronas colinérgicas del estriado juegan un papel primordial en el control de la actividad motora. La degeneración selectiva de las neuronas dopaminérgicas en la enfermedad de Parkinson origina un predominio colinérgico, con hipertonia y rigidez. Por el contrario, la degeneración de las neuronas intrínsecas estriatales, características de la corea de Huntington, origina una hiperactividad dopaminérgica que se caracteriza por movimientos estereotipados.

Los receptores muscarínicos están presentes en diversos órganos y tejidos en la periferia (tejido cardiaco, músculo liso y glándulas exocrinas) y dentro del sistema nervioso central. En el cerebro, los receptores muscarínicos están presentes en terminales sinápticas, regulando la liberación de neurotransmisores autorreceptores y heterorreceptores. Poseen, asimismo, una localización somatodendrítica en diversos tipos de neuronas, tanto colinérgicas como de otros tipos. Estos receptores se pueden clasificar, según su afinidad por la pirenzepina, en dos tipos, denominados como M1, que son de alta afinidad y predominantes en el cuerpo estriado, el hipocampo y la corteza cerebral, y los de tipo M2, de baja afinidad y localizados en la corteza cerebral<sup>(11)</sup>.

Los receptores acoplados con proteínas G, entre los que se encuentran los muscarínicos, pueden ejercer gran variedad de acciones intracelulares, según el tipo de proteína G a la que se encuentren acoplados, que incluyen respuestas rápidas o lentas, con activación/inhibición de diversas vías de mensajeros intracelulares o segundos mensajeros. Las cuatro vías principales están mediadas por AMPc, GMPc, iones Ca<sup>++</sup> y por productos de la hidrólisis de fosfato de fosfatidilinositol.

Los receptores que permiten la apertura de canales iónicos, como los nicotínicos para Ach, GABA<sub>A</sub> y los de glicina, que poseen un sitio de unión para el neurotransmisor y contiene el canal iónico responsable de transmitir la señal hacia el interior de la célula.

Los relajantes musculares no despolarizantes, son un grupo de compuestos naturales, semisintéticos y sintéticos a los cuales se les agrega un amonio cuaternario. Se los puede clasificar de acuerdo a su estructura química (esteroides y sustancias benzilisoquinolónicas) o según su duración de acción (corta, intermedia y larga), esta última de mayor importancia en la aplicación clínica. Su *mecanismo de acción* es el bloqueo competitivo de los receptores para Acetilcolina en la unión neuromuscular. A diferencia de la Succinilcolina, no producen la despolarización, sino que bloquean la estimulación del receptor.

La relajación muscular que estas drogas producen comienza por los músculos oculares y de los dedos, se continua en cuello, miembros y tórax para terminar por relajar los músculos intercostales y el diafragma. La recuperación de la fuerza se produce en sentido inverso; por eso, a pesar de haber finalizado el acto anestésico, el individuo puede presentar dificultad para mover los miembros o abrir los ojos.

Su administración es intravenosa, con un comienzo de acción en general relacionado a su duración, es decir, mientras más prolongada la duración, más lento es el comienzo. La vida media también es variable al igual que la metabolización y excreción, por estos motivos se analizarán individualmente.

La duración de acción se relaciona con la metabolización y excreción de los fármacos. Los de acción prolongada presentan una latencia entre 3 y 6 minutos y una duración de acción entre 80 y 120 minutos. Los de duración intermedia, una latencia entre 2 y 3 minutos con una duración de 30 a 60 minutos y los de acción corta con inicio de acción entre 2 y 3 minutos, con una duración de 12 a 15 minutos.

Los derivados esteroides se caracterizan por producir poca o nula liberación de histamina, efecto vagolítico y excreción renal. Los benzilisoquinolónicos, producen liberación de histamina y no son vagolíticos.

La D- tubocurarina también conocido como Curare, fue el primer agente que se utilizó para producir relajación muscular en anestesia. Es un compuesto de

acción prolongada, que como efecto adverso produce liberación de histamina, sobre todo si se lo inyecta en forma rápida. La histamina liberada produce rubefacción, a nivel cardiovascular hipotensión y como no tiene acción vagolítica, no produce taquicardia. La D-tubocurarina no tiene un metabolismo activo, se excreta por riñón y secundariamente por hígado, por ende está contraindicada en pacientes con falla hepática y renal.

El besilato de atracurio es un relajante no despolarizante que se metaboliza mediante la reacción de Hofmann, esta consiste en una transformación química que lo inactiva a un pH y temperatura adecuados. El atracurio se transforma en amonio terciario en la circulación sanguínea. Posee la capacidad de liberar histamina, con la consecuente hipotensión y rubor facial. Las características de su metabolización hacen que sea posible de administrar en individuos con falla hepática y renal graves, sin embargo, su metabolito, que posee estructura de amonio terciario, puede producir excitación del SNC.

El mivacurio (cloruro) es una droga de duración corta que puede ser utilizada para procedimientos cortos e intermedios mediante la infusión continua, sin afectar el tiempo de recuperación del paciente. Su corta duración se debe a que es metabolizada un poco más lentamente que la Succinilcolina por la colinesterasa sérica. También produce liberación de histamina. Sus metabolitos se excretan por riñón y bilis. Es una buena droga para realizar procedimientos de intubación durante la urgencia (90 a 120 segundos).

El bromuro de pancuronio es una droga esteroide de acción prolongada, que se caracteriza por su alta potencia, un leve efecto vagolítico, con taquicardia, aumento de la tensión arterial y del gasto cardiaco, y por no liberar histamina. Sólo 10 a 20 % sufre metabolización hepática y el resto se elimina por riñón. Es ideal para cirugías prolongadas en las que puede ser deseable un leve aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial.

Por su parte el bromuro de vecuronio es una droga de duración intermedia, se caracteriza porque prácticamente no tiene acción vagolítica y al ser esteroide tampoco produce liberación de histamina, de esta manera sus efectos adversos

son poco frecuentes. Su metabolismo hepático y excreción renal tienen la misma importancia, sin embargo es una droga de elección en pacientes con falla renal grave.

En el presente estudio es de vital importancia mencionar el rocuronio, es un nuevo relajante muscular no despolarizante de origen aminoesteroideo que ha sido introducido en clínica a partir de 1993. Su más importante característica es su tiempo de latencia muy rápido que le proporciona un comienzo de acción extraordinariamente corto, obteniendo condiciones de intubación similares a las de la Succinilcolina, con excelente estabilidad cardiovascular<sup>(12)</sup>..

En cuanto a su estructura química el rocuronio es el derivado 2-morfolino, 3-desacetil, 16-N-alil-pirrolidino del vecuronio; difiere de este en tres posiciones del núcleo esteroideo. Una característica interesante de la molécula del rocuronio es que no contiene el fragmento "acetilcolina-like", presente en el anillo A del núcleo esteroideo de pancuronio y vecuronio. La sustitución del grupo acetato unido al anillo A mediante un grupo hidroxilo, ha hecho posible que el rocuronio pueda presentarse en forma de solución estable, lista para su uso.

Para definir su farmacocinética y farmacodinamia, está establecido que es un agente bloqueante neuromuscular no despolarizante de acción intermedia y con un comienzo de acción rápido, que presenta todas las acciones farmacológicas características de esta clase de fármacos (curariforme). Actúa compitiendo por los colinorreceptores nicotínicos de la placa motora terminal. Esta acción se antagoniza por los inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como neostigmina, edrofonio y piridostigmina.

La  $DE_{90}$  (dosis requerida para producir una depresión del 90% de la transmisión neuromuscular del pulgar a la estimulación del nervio ulnar) durante la anestesia intravenosa es de aproximadamente 0.3 mg/kg de peso corporal.

Durante los 60 segundos tras la administración intravenosa de una dosis de bromuro de rocuronio de 0.6 mg/kg de peso corporal (2 veces la  $DE_{90}$ ), se obtienen condiciones de intubación adecuadas y se establece una parálisis muscular general para cualquier tipo de intervención quirúrgica. La duración

clínica (duración hasta la recuperación espontánea del 25% de la transmisión neuromuscular) con esta dosis es de 30 a 40 minutos. La duración total (tiempo hasta la recuperación espontánea del 90% de la transmisión neuromuscular) es de 50 minutos. El tiempo promedio de la recuperación espontánea del 25 al 75% de la transmisión neuromuscular (índice de recuperación), después de una dosis en bolo de bromuro de rocuronio de 0.6 mg/kg de peso corporal es de 14 minutos.

Dosis inferiores de bromuro de rocuronio de 0.3 a 0.45 mg/kg de peso corporal (1v a 11/2 x DE<sub>90</sub>), prolongan el comienzo de acción y acortan la duración de acción. Tras la administración de 0.45 mg/kg de peso corporal de bromuro de rocuronio, se obtienen condiciones de intubación aceptables a los 90 segundos.

Con dosis superiores a 3 veces la DE<sub>90</sub>, las condiciones de intubación no mejoran apreciablemente; sin embargo, la duración de acción se prolonga. Dosis superiores a 4 veces la DE<sub>90</sub> no han sido estudiadas<sup>(12)</sup>.

La duración de acción de las dosis de mantenimiento de bromuro de rocuronio de 0.15 mg/kg de peso corporal puede ser algo más larga bajo anestesia con enflurano e isoflurano en pacientes geriátricos y en pacientes con alteraciones hepáticas y/o renales (aproximadamente 20 minutos) que frente a pacientes sin deterioro de las funciones del órgano excretor bajo anestesia intravenosa (aproximadamente 13 minutos). No se han observado efectos acumulativos (aumento progresivo en la duración de acción) con dosis de mantenimiento repetitivas en el nivel recomendado.

Los pacientes que deben someterse a cirugía cardiovascular, las alteraciones cardiovasculares más comunes durante el comienzo de acción del bloqueo máximo, tras una dosis de rocuronio de 0.6 a 0.9 mg/kg de peso corporal, tienen un aumento ligero y clínicamente insignificante de la frecuencia cardiaca de hasta el 9% y un incremento de la presión sanguínea arterial promedio de hasta el 16% respecto a los valores control.

En cuanto a la dosis de rocuronio en pacientes obesos, estudios realizados en el año 2009, demostraron que no existen diferencias estadísticamente

significativas en cuanto a tiempo de latencia y vida media, calculando la dosis a peso ideal y peso magro<sup>(13)</sup>.

Debido a que los relajantes neuromusculares son hidrofílicos, existe una distribución limitada en el tejido adiposo. No se han demostrado ventajas clínicas entre los diferentes relajantes neuromusculares no despolarizantes. El tiempo de recuperación es similar entre pacientes obesos y no obesos con atracurio, vecuronio y rocuronio. La mayoría de los relajantes se administran en dosis ascendentes basándose en el peso corporal ideal (PCI)<sup>(14)</sup>.

Desde hace años el efecto producido por los relajantes musculares no despolarizantes se ha revertido utilizando fármacos anticolinesterásicos, principalmente neostigmina.

La neostigmina es un anticolinesterásico amonio cuaternario que actúa inhibiendo la enzima colinesterasa. La acetilcolinesterasa, o colinesterasa, es una enzima sumamente eficiente que normalmente hidroliza la ACh a colina y ácido acético. En la unión neuromuscular esta enzima actúa fisiológicamente decreciendo la cantidad de ACh presente en la vecindad de la unión. Durante el bloqueo muscular, esta compete con una droga bloqueante neuromuscular por ocupar el receptor colinérgico nicotínico. Algunas drogas bloqueantes neuromusculares también reducen la liberación de ACh presináptica. Ambas acciones dejan a pocas moléculas que puedan actuar sobre los receptores colinérgicos y de esta forma se produce el bloqueo muscular.

La neostigmina produce una inhibición de la acetilcolinesterasa mediante la formación reversible de un complejo éster carbamil en la porción éster de la parte activa de la colinesterasa. Esto aumenta los niveles de acetilcolina en la vecindad, favoreciendo la interacción entre esta y el receptor consecutivamente, revirtiendo el bloqueo neuromuscular.

La neostigmina actúa como un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa mediante un mecanismo de unión similar a la de la misma acetilcolina. Existe una transferencia subsiguiente, sin embargo, del grupo

carbamato de la molécula de neostigmina a la parte éster de la acetilcolinesterasa. Tanto como esta unión se alargue, la acetilcolinesterasa es incapaz de hidrolizar su sustrato natural. La neostigmina también tiene una acción presináptica, produciendo un aumento del nivel de liberación de acetilcolina. Ambas acciones tienen resultados similares, como se ha mencionado arriba. Como la acetilcolina actúa dentro de la unión neuromuscular, el mecanismo competitivo por el receptor colinérgico eventualmente se inclina en favor de ella y no por el relajante muscular no despolarizante. Los efectos muscarínicos cardiovasculares incluyen bradicardia por disminución de la conducción en el nódulo AV. Los vasos sanguíneos se dilatan produciendo una disminución en la resistencia vascular sistémica, acompañándose de un descenso de la presión arterial. Los efectos gastrointestinales incluyen un aumento de la actividad de las células parietales y de la motilidad. Esto puede producir a la vez un aumento de la incidencia de vómitos y náuseas en el postoperatorio, incluso cuando se administran con un anticolinérgico. Los efectos respiratorios incluyen broncoconstricción. igualmente se incrementa la actividad de las glándulas secretoras incluyendo las bronquiales, lacrimales, salivales, sudoríporas y la actividad pancreática. A nivel ocular incluyen miosis y dificultad para enfocar. Siendo un amonio cuaternario pobremente soluble en lípidos, la neostigmina tiene muy limitada la penetración a través de la barrera hematoencefálica, produciendo así muy pocos efectos sobre el SNC.

En la búsqueda de fármacos reversiones del bloqueo neuromuscular, con escasos o nulos efectos adversos, surge una nueva molécula, una ciclodextrina modificada, llamada sugammadex.

Esta molécula es una gamma-ciclo dextrina modificada, diseñada específicamente para unirse selectivamente a los relajantes neuromusculares (RNM) esteroideos, con especial afinidad para el Rocuronio. La interacción Sugammadex-Rocuronio, reduce la cantidad de Rocuronio libre en plasma y en la unión neuromuscular, revirtiendo rápidamente el bloqueo. El Sugammadex abre nuevas perspectivas en el uso clínico del Rocuronio, incluyendo la posibilidad de reversión inmediata del bloqueo producido tras una dosis elevada de Rocuronio.

La introducción del sugammadex en la práctica clínica es uno de los avances más importantes en el manejo clínico de los RNM, permitiendo obtener una reversión rápida desde niveles profundos de bloqueo. Esto puede hacer que el rocuronio sea la alternativa definitiva a la succinilcolina en la secuencia de intubación rápida, permitiendo acción y eficaz reversión del bloqueo en caso de ser necesario<sup>(15)</sup>.

El sugammadex es una ciclodextrina de estructura tridimensional constituida por 8 anillos D-glucosil alfa 1,4 que le confieren el prefijo gamma, tiene un interior lipofílico y su parte externa es hidrofílica, lo que le permite interactuar con la molécula de bromuro de rocuronio. Su mecanismo de acción consiste en encapsulación del rocuronio, con una alta afinidad y estabilidad mediado por las fuerzas de Van Der Waals. Su volumen de distribución es de 11 a 14 litros, vida media de eliminación 1,8 horas, clearance 88 ml/min y excreción renal en el 96% de los pacientes a las 8 horas. Las dosis sugeridas en adultos han sido establecidas de acuerdo a la profundidad del bloqueo, en 2 a 4mg/kg, y en 16mg/kg para reversión de emergencia. En pacientes obesos la dosis ideal no ha sido estudiada.

La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, que ha alcanzado proporciones epidémicas en diferentes sociedades. Por su parte, la OMS describe a la «globesidad» como una epidemia que afecta a por lo menos 300 millones de personas.

En la actualidad, la cirugía bariátrica representa el método más efectivo en el tratamiento de la obesidad; reportes recientes indican que este procedimiento ofrece reducciones sustanciales en el peso corporal y en los factores de riesgo cardiovasculares.

Por lo anterior, la participación del anestesiólogo en el manejo de estos pacientes se incrementa día a día, por ello, éste deberá estar familiarizado con las implicaciones anatómicas, fisiológicas y farmacológicas asociadas con la obesidad.

La obesidad se define por un exceso en la cantidad de grasa corporal, deriva del término *obesus* que en latín significa “engordado por comer”. Un individuo debe ser considerado obeso cuando la cantidad de grasa corporal aumenta a tal punto que su salud mental y física se afectan y la expectativa de vida se disminuye, en promedio la expectativa de vida se disminuye 9 años cuando la obesidad, las alteraciones físicas de ésta así como la sintomatología que conlleva se inician antes de los 40 años.

El promedio de la masa corporal por sexo es de 25-30% en las mujeres y 18-25% en los hombres. La medición de la masa corporal así como del contenido de tejido graso se puede calcular por medio de diversas fórmulas, las tres más comunes son:

- *Peso ideal* (en kg) = Altura (en cm) – X donde X es una constante para el sexo determinado del paciente para masculino X = 100 y para femenino X = 105
- *Índice de masa corporal(IMC)*: peso (en kg)/altura<sup>2</sup> (en cm)
- *Peso magro*: *Peso ideal* + 20%

Un IMC por encima de 30 kg/m<sup>2</sup>, se ha asociado a un incremento en la morbimortalidad, siendo más propensos a desarrollar diabetes mellitus, hipertensión arterial, miocardiopatías, entre otras.

La obesidad se clasifica en base al índice de masa corporal en obesidad grado II (IMC 30-34 Kg/m<sup>2</sup>), obesidad III (35-39 Kg/m<sup>2</sup>) y obesidad mórbida (>40 Kg/m<sup>2</sup>). La más reciente definición publicada por los Institutos Nacionales de Salud (National Institutes of Health, NIH) de EUA provee una mejor definición de la obesidad en base al IMC y su riesgo de enfermedad.

Existen dos tipos de distribución de la masa corporal o del tejido adiposo, el androide; más común en hombres, donde el tejido adiposo se acumula principalmente en el área abdominal y partes superiores y la ginecoide; más común en mujeres, donde el tejido se acumula en las áreas bajas: caderas, piernas, glúteos.

El tipo androide es metabólicamente más activo, ya que se encuentran incrementados los depósitos intraabdominales y viscerales de tejido adiposo, lo

que conlleva una mayor incidencia en complicaciones metabólicas como las dislipidemias, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus así como un mayor riesgo de muerte por enfermedad coronaria.

Se propone que la causa de las alteraciones metabólicas en el obeso tipo androide es que el tejido adiposo visceral envía continuamente productos de su metabolismo hacia la circulación portal y de esa forma desarrollan en mayor número alteraciones metabólicas y sistémicas.

El manejo de la obesidad mórbida es multidisciplinario, en nuestra especialidad el manejo más importante es el quirúrgico; existen diversos procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de la obesidad, dentro de los más comunes se encuentran: 1. Bypass gástrico (anastomosis de Roux en Y) 2. Gastroplastia, 3. Colocación de Banda gástrica (LAPBAND), 4. Bypass bileo-pancreático parcial, y 5. Bypass bileo-pancreático con anastomosis duodenal.

La obesidad representa un reto para el anestesiólogo por las importantes modificaciones fisiológicas, anatómicas así como farmacológicas, que pueden crear alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas importantes para los diversos agentes anestésicos<sup>(14)</sup>.

A nivel cardiovascular las alteraciones más frecuentes en el paciente con obesidad mórbida se presentan en forma de enfermedad isquémica coronaria, hipertensión arterial sistémica y finalmente falla cardíaca. Existe un aumento del volumen sanguíneo de hasta el 20% en comparación con los pacientes no obesos, aproximadamente de 20-30 ml por cada kg de peso extra, distribuyéndose de manera normal en la gran cantidad de tejido adiposo y lecho esplácnico, sin modificar el flujo sanguíneo renal ni cerebral.

A nivel respiratorio se ha descrito el síndrome de apnea obstructiva de sueño y el síndrome de hipoventilación. Los volúmenes pulmonares se encuentran disminuidos, normalmente se alteran la capacidad residual funcional, el volumen de reserva espiratorio y la capacidad vital total. De manera exponencial la distensibilidad del sistema respiratorio disminuye con el aumento de masa corporal.

Así mismo, el consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono se encuentran aumentados, debido al aumento del metabolismo basal compensatorio e incremento en la masa corporal.

A nivel gastrointestinal y metabólico existe un aumento en la frecuencia de enfermedad por reflujo gastroesofágico y hernia hiatal, igualmente se ha descrito la presencia de hígado graso cuya biopsia reporta esteatosis, procesos inflamatorios de predominancia hepatocítica, fibrosis y eventualmente cirrosis, donde se estima que el 50% de los pacientes desarrollará fibrosis hepática severa y el 7 al 16% desarrollará cirrosis como tal.

La existencia del síndrome metabólico es mayor en los pacientes obesos, está caracterizado por alteraciones en los triglicéridos, glicemia, proteínas de baja densidad, hipertensión arterial, estas alteraciones metabólicas podrían afectar la distribución y eliminación de ciertos medicamentos.

Toda esta gran variedad de alteraciones en los diversos órganos y sistemas en el paciente obeso crean cambios en relación a la distribución, unión a proteínas, transporte y eliminación de los diversos agentes anestésicos.

- *Volumen de distribución:* En términos generales la mayoría de los fármacos que se administran se manejan conforme a un peso, partiendo del principio que la depuración es proporcional al peso corporal y que el volumen de distribución se mantiene constante. En el caso del paciente obeso existen modificaciones a nivel de la composición corporal, en los sistemas renales y hepáticos, que interfieren con la depuración así como en el volumen de distribución.

En estos pacientes se observa una disminución del agua corporal, de la cantidad de masa magra, aumento del tejido adiposo, modificaciones en las proteínas plasmáticas, aumento de la volemia, del gasto cardíaco y de los ácidos grasos, colesterol y triglicéridos entre otros.

- *Proteínas plasmáticas:* No existe aparente modificación de la albúmina en estos pacientes ni su capacidad de fijación, sin embargo existe un aumento de la alfa-1-

glucoproteína ácida e hiperlipidemia, mismas que pueden afectar la fijación proteica y disminuir así la presencia de fármaco libre.

- *Depuración y eliminación de medicamentos:* Existe un incremento de la depuración renal, creada por el aumento del flujo renal, de la filtración glomerular y secreción tubular así como modificaciones en el flujo hepático.

En relación específica a los diversos anestésicos, encontramos que en el caso del propofol no se produce acumulación si se calcula en base al peso ideal y no al real, como lo es en el caso del tiopental en los que el volumen de distribución en estado estable se encuentra aumentado 3 a 4 veces y su eliminación es prolongada.

Entre los relajantes musculares el suxametonio y el pancuronio deben ser utilizados a su dosis por peso real, esto para asegurar un buen bloqueo neuromuscular, no es el caso del rocuronio ni el vecuronio donde sus efectos pueden prolongarse en estos pacientes por lo que se recomienda administrarlos en base al peso ideal. El efecto del atracurio parece no modificarse en el paciente obeso, sin embargo se recomienda su uso en base al peso ideal del paciente.

Los opiodes no parecen modificar ni prolongar su efecto en estos pacientes, pudiendo ser utilizados en base a su peso real en los pacientes obesos.

En relación a los anestésicos inhalados por las alteraciones a nivel pulmonar así como las características físico-químicas de éstos se recomienda el uso de agentes con baja solubilidad y almacenamiento, como lo es el sevoflurano y el desflurano.

El conocimiento de las variaciones farmacocinéticas y farmacodinamias en el paciente obeso nos permitirá implementar un régimen anestésico racional y adecuado en este tipo de pacientes <sup>(12)</sup>.

En cuanto a la monitorización de la relajación neuromuscular, el tren de cuatro estímulos es el más utilizado en la actualidad. Se conoce como train of

four o simplemente TOF. Es una corta serie de estímulos supramáximos a frecuencias bajas de 2 Hertz por segundo. Cada tren se repite con frecuencias no inferiores a 10 segundos de forma continua o intermitente. La estimulación con tren de cuatro, ofrece las siguientes ventajas: la posibilidad de estimar cuantitativamente el grado de bloqueo neuromuscular sin necesidad de una respuesta control previa, simplemente con contar el número de respuestas evocadas por las cuatro estimulaciones. También se puede determinar su profundidad, cuando el bloqueo neuromuscular está establecido, la abolición de la cuarta respuesta del tren de cuatro es equivalente a un bloqueo neuromuscular de 75 %; la presencia de dos respuestas equivale a 80 %, mientras que una sola respuesta equivale aproximadamente al 90 %. Asimismo permite utilizar el coeficiente T4/T1 que es la amplitud de la cuarta respuesta frente a la primera respuesta del mismo tren de cuatro. Este coeficiente proporciona:

- Un método adecuado de expresar la funcionabilidad de la transmisión neuromuscular, en el mismo paciente y en diversos tiempos. Una comparación directa del grado de bloqueo neuromuscular entre un paciente y otro.
- La posibilidad de medir la eficacia de la reversión del bloqueo neuromuscular, con un cociente superior al 60 %, los pacientes son capaces de sostener la cabeza durante 6 segundos, y cuando este es superior al 75 % se correlacionan con signos clínicos de adecuada recuperación<sup>(16)</sup>.

## **Objetivo general**

Identificar la dosis ideal de sugammadex necesaria para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio en pacientes sometidos a cirugía bariátrica en el Hospital Universitario de Caracas en el período agosto 2012 – febrero 2013

## **Objetivos específicos:**

1. Determinar las características demográficas de los pacientes sometidos a cirugía bariátrica
2. Identificar el nivel de bloqueo neuromuscular alcanzado por los pacientes pertenecientes a los grupos de estudio después de la administración de una dosis de inducción de bromuro de rocuronio, mediante el uso del tren de cuatro.
3. Determinar el tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio en pacientes obesos posterior a la administración de diferentes dosis de sugammadex mediante la monitorización con el tren de cuatro.
4. Determinar los valores de frecuencia cardíaca, presión arterial, saturación de oxígeno y capnografía en los dos grupos de pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica posterior a la administración de diferentes dosis de sugammadex.
5. Identificar la aparición de efectos colaterales del sugammadex
6. Establecer la frecuencia de aparición de bloqueo residual posterior a la administración de sugammadex.

## **MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

Previa aprobación del comité de bioética del Hospital Universitario de Caracas, del comité académico de la Cátedra de Anestesiología y de la Comisión de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV) y con el consentimiento por escrito de cada uno de los pacientes; se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, aleatorizado.

### **Población y muestra**

La población en estudio estuvo conformada por los pacientes obesos ingresados en los servicios quirúrgicos del HUC para cirugía bariátrica, desde agosto 2012 hasta febrero de 2013, la cual se estimó que sería de 230 obesos aproximadamente según datos aportados por el departamento de estadística en base a casos ya registrados. Se seleccionó en forma aleatoria una muestra conformada por 40 pacientes con índice de masa corporal mayor a  $30\text{kg/m}^2$  con edades comprendidas entre 20 y 50 años, ASA II-III que fueron sometidos a cirugía bariátrica. Se excluyeron aquellos pacientes que cursen con patología neuromuscular, alergia sospechada o conocida a las drogas a utilizarse y ante la negativa de los mismos.

La muestra fue calculada para que los resultados presentaran significación estadística, obteniéndose un total de 20 pacientes para cada grupo. El grupo G1 estuvo conformado por aquellos pacientes a los que se les administró 2mg/Kg de sugammadex, el grupo G2 por los que recibieron 4 mg/Kg. Los grupos fueron asignados homogéneamente uno a uno mediante muestreo intencional no probabilístico.

### **Procedimientos**

El día antes de la cirugía se realizó la visita pre-anestésica en la cual se evaluó de forma sistémica cada paciente, investigándose antecedentes y hábitos psicobiológicos de importancia, a continuación un examen físico completo de rutina y se analizaron los estudios de laboratorio y paraclínicos pertinentes. Se explicó de forma sencilla, verbal y escrita al paciente en qué consistía el acto

anestésico a fin de establecer una adecuada relación médico paciente. Se solicitó de forma verbal y por escrita el consentimiento informado para la participación en la investigación.

Una vez que el paciente fue llevado al área quirúrgica se registraron los datos demográficos y de identificación del mismo. Previa asepsia y local infiltrativa se procedió a la canulación de dos accesos venosos periféricos con un catéter endovenoso cuyo calibre dependía de las características antropométricas de cada paciente, posteriormente se administró la medicación pre-anestésica 30 minutos antes de entrar a quirófano con Ranitidina 50mg, Metoclopramida 10mg y Dexametasona 8mg vía endovenosa.

Una vez en quirófano, los pacientes se monitorizaron con cardioscopio de tres derivaciones (DII), presión arterial no invasiva, con el brazalete colocado en el brazo izquierdo, oximetría de pulso y capnografía.

A continuación, se realizó la inducción anestésica endovenosa con: fentanyl a 1µg/Kg de peso ideal, lidocaína a 1,5 mg /Kg peso ideal, propofol a 2 mg/Kg peso real y bromuro de rocuronio a dosis de 0,6 mg/Kg de peso magro, el mantenimiento fue con sevoflurano a 1.5 volumen%, y remifentanyl en infusión a dosis de 0,1-1 µg/Kg/min peso ideal.

Posterior a administrar el hipnótico y alcanzar la pérdida de la conciencia se hizo medición o monitorización de la relajación neuromuscular mediante el tren de cuatro estímulos en el músculo aductor del pulgar del brazo derecho antes de la administración del rocuronio, esto se realizó previa limpieza de piel con alcohol, inmovilización de la mano, colocación de dos electrodos de superficie de tamaño acorde sobre el trayecto del nervio ulnar (uno en la superficie anterior interna de la muñeca a 1-2 centímetros (cm) por arriba del pliegue de flexión y el otro en posición más lateral, con una distancia entre sí no menor a 2 cm ni mayor a 5 cm), localizando el clip positivo o clavija blanca en el electrodo proximal y en el electrodo distal el clip negativo o de clavija negro y se colocó el transductor de aceleración o sensor piezoeléctrico, el cual se fijó con el lado plano sobre el pulpejo del pulgar en la cara palmar de la falange distal; procediéndose a calibrar el equipo en aras de prefijar el estímulo supramáximo, para luego seguir con la estabilización del TOF y el inicio de la estimulación. Al obtener la respuesta

porcentual correspondiente a la relación T4/T1 (cociente entre la amplitud de la cuarta respuesta y la amplitud de la primera) se administró bromuro de rocuronio, evidenciándose en la pantalla del TOF-Watch la disminución numérica, hasta la desaparición de la tercera respuesta (T3) y registro de la segunda, primera o ninguna (T2, T1 o T0), momento en el cual se realizó la intubación orotraqueal. Estímulos repetitivos mediante el TOF-Watch se aplicaron al nervio ulnar cada 10 minutos hasta el final del tiempo anestésico, con la finalidad de precisar la necesidad de administrar dosis adicionales de relajante muscular. Las dosis de mantenimiento de bromuro de rocuronio a 0,06 mg/Kg se administraron ante la reaparición de la segunda respuesta (T2).

Una vez finalizada la cirugía, después de la última dosis de bromuro de rocuronio y en el momento de la reaparición del T2, se administró un bolo vía endovenosa de sugammadex a una dosis inicial de 2 o 4 mg/Kg peso real según correspondía para los grupos previamente mencionados. La reversión del bloqueo neuromuscular fue el tiempo necesario para alcanzar una relación T4/T1 de 0,9, definido como el primer momento de tres lecturas consecutivas de 0,9 o superior a esta razón. Los investigadores definen dosis ideal como la cantidad de sugammadex necesaria para revertir el bloqueo neuromuscular causado por bromuro de rocuronio en T2, en un tiempo menor a 3 minutos, sin efectos adversos y sin bloqueo residual.

Al mismo tiempo que se administró la reversión del bloqueo neuromuscular la infusión de remifentanil se suspendió, y se disminuyó progresivamente la concentración del halogenado hasta discontinuarse para la extubación orotraqueal. Se continuó con la monitorización del bloqueo neuromuscular realizando la estimulación cada 30 segundos durante los 5 primeros minutos, posterior a la administración endovenosa de sugammadex (T30", T60", T90", T120", T150", T180", T210", T240", T270", T300") y luego cada minuto hasta alcanzar la recuperación del TOF con una razón de 0,9 mantenida hasta 15 minutos posteriores a la administración de sugammadex en caso de ser posible, de manera de monitorizar alguna evidencia de reversión inadecuada o recurrencia del bloqueo neuromuscular, definida como la tercera lectura consecutiva menor a una razón de 0,8 después de haber alcanzado la reversión.

Los signos vitales frecuencia cardíaca (FC), presión arterial no invasiva PANI (sistólica, diastólica y media) y saturación de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) también se registraron junto con la monitorización de la relajación neuromuscular. Se vigiló el nivel de conciencia, así como la aparición de efectos adversos durante el postoperatorio inmediato en la sala de cuidados post anestésicos (SCPA). De igual manera, los signos clínicos de recuperación del bloqueo neuromuscular (apertura ocular, reflejos laríngeos y rechazo al tubo orotraqueal, deglución, fuerza al apretar la mano durante 10 a 15 segundos, capacidad para levantar activamente la cabeza por más de 5 segundos, profundidad de la inspiración forzada, calidad de los movimientos ventilatorios y de las extremidades) fueron registrados.

Recursos humanos y materiales:

1. Materiales:

Quirófanos, equipos de monitorización, máquinas de anestesia y equipos médicos del HUC.

Drogas pertenecientes al Servicio de Unidosis del Servicio de Anestesiología del HUC.

Laptop.

Equipo de TOF-Watch

2. Humanos:

Pacientes sometidos a cirugía bariátrica en el HUC.

Residentes y adjuntos de los servicios quirúrgicos del HUC (Cirugía general y bariátrica). Residentes y adjuntos de la Cátedra-Servicio de Anestesiología.

Personal de enfermería perteneciente al área de quirófano. Personal de enfermería perteneciente al área de SCPA.

Personal del servicio de Unidosis.

3. Financiamiento:

Propio e institucional.

### **Tratamiento estadístico adecuado**

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales, se calculó sus frecuencias y porcentajes.

Los contrastes de las variables continuas en el seguimiento y las dosis se basó en un modelo lineal general de medidas repetidas; en el caso de las variables nominales, se aplicó un modelo logit de tipo loglineal totalmente saturado.

Las comparaciones bivariadas según las variables continuas, se basaron en la prueba t de Student para muestras independientes. En el caso de las variables nominales, se aplicó la prueba chi-cuadrado de Pearson.

Considerándose un valor significativo de contraste de  $p < 0,05$ . Los datos fueron analizados con JMP-SAS 11.

## RESULTADOS

En este estudio fueron incluidos cuarenta (40) pacientes. En relación a las características demográficas, la edad promedio para el grupo G1 fue de  $35 \pm 6$  años, y para el grupo G2  $41 \pm 9$  años ( $p= 0,013$ ). El IMC para el grupo G1 fue  $50,0 \pm 7,0$  Kg/m<sup>2</sup>, mientras que para el grupo G2 fue de  $43,5 \pm 4,0$  Kg/m<sup>2</sup> ( $p=0,002$ ), encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

Para la distribución por sexo, los dos grupos presentaron mayor proporción de pacientes del sexo femenino, en el grupo G1 (femenino 85%, masculino 15%) y para el grupo G2 (femenino 95%, masculino 5%) no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0.560$ ). **(Ver tabla 1)**

Tal como se muestra en la **tabla 1** en la clasificación ASA, para el grupo G1 75% de los pacientes correspondieron a la categoría ASA II y el 25% a la categoría ASA III, para el grupo G2 el 73,7% de los pacientes pertenecieron a la categoría ASA II mientras que el 31,6% de los pacientes a la categoría ASA III, sin representar estos porcentajes diferencias intergrupales significativas desde el punto de vista estadístico ( $p=1,000$ ).

Con respecto a la dosis de rocuronio administrada durante la inducción anestésica, para el grupo G1 fue de  $57 \pm 9$  mg, y para los pacientes del grupo G2 fue de  $48 \pm 8$  mg, diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.003$ ). En cuanto a la dosis adicional de rocuronio durante el intraoperatorio, fueron administrados  $15 \pm 13$  mg para el grupo G1, mientras que para grupo G2 fueron  $27 \pm 15$  mg, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0,01$ ). **(Ver tabla 1)**

La dosis de sugammadex fue 1,84 veces menor en el grupo G1 ( $252 \pm 17$  mg) con respecto al grupo G2 ( $464 \pm 65$  mg), lo cual obtuvo significancia estadística ( $p=0,000$ ).

Desde el punto de vista hemodinámico, en la **tabla 2**, se muestra el comportamiento de la frecuencia cardíaca durante la inducción anestésica. Partiendo de una frecuencia cardíaca basal media de 74 latidos por minuto (lpm) para el grupo G1, de 75 lpm para el grupo G2, comparando intergrupalmente las modificaciones de las mismas en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente relevantes ( $p=0,221$ ). Al realizar el análisis intragrupal si se

encontraron cambios significativos estadísticamente para ambos grupos ( $p=0,000$ ). Los cambios en la frecuencia cardíaca en cuanto al tiempo y seguimiento no tuvieron significancia estadística ( $p=0,317$ )

En la **tabla 3** se muestra la tendencia de la presión arterial sistólica (PAS), durante la inducción anestésica. Partiendo de una PAS basal 118 mmHg (Grupo G1), 114 mmHg (Grupo G2) y al realizar comparación intergrupar en el tiempo no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,211$ ). Sin embargo en el análisis intragrupal se registró un ascenso similar de las cifras con respecto a la basal en ambos, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p=0,000$ ).

El comportamiento de la presión arterial diastólica (PAD) se muestra en la **tabla 4**, partiendo de una PAD basal 69 mmHg para ambos grupos (G1 y G2), se encontraron diferencias estadísticas en el análisis intergrupar, específicamente a los 120, 150, 180, 240, 270 y 300 segundos, donde la PAD estuvo aumentada en los pacientes del grupo G1 en comparación con el grupo G2 ( $P = 0,019$ ). De forma similar en el análisis intragrupal también se evidenciaron diferencias significativas desde el punto de vista estadístico, reflejadas en aumento de las cifras de PAD tanto para el grupo G1 como para el grupo G2 ( $p = 0,001$ ).

En la **tabla 5** se representan las variaciones de la presión arterial media (PAM), partiendo de una PAM basal 79 mmHg (Grupo G1), 84 mmHg (Grupo G2), al realizar la comparación intergrupar de las modificaciones en el tiempo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p = 0,930$ ). Por el contrario, para el análisis intragrupal, en los dos grupos la PAM mostró cambios estadísticamente significativos, aumentando en relación al valor basal ( $p = 0,000$ ).

El comportamiento de la saturación de oxígeno durante el período de inducción anestésica se muestra en la **tabla 6**. Partiendo de una saturación de oxígeno basal de 97,5% (Grupo G1), y 99,3% (Grupo G2), comparando intergrupalmente, se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,01$ ) los 30, 60, 120, 150, 210, 240, 270 segundos, en los cuales la saturación de oxígeno fue mayor en el grupo G2 con respecto al grupo G1. Al realizar el análisis intragrupal, la saturación de oxígeno mostró cambios estadísticamente significativos en relación al valor basal en los dos grupos ( $p < 0,05$ ).

En la **tabla 7** se representan las variaciones en el tiempo del CO<sub>2</sub> tele-expirado (ETCO<sub>2</sub>) con respecto a la dosis de sugammadex, en el análisis intergrupar se observaron cifras mayores en el grupo G1 comparado con el grupo G2, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p= 0,006$ ). En el análisis intragrupal no se encontraron diferencias significativas.

En cuanto a los signos clínicos de reversión neuromuscular, la aparición de la apertura ocular se representa en la **tabla 8**, registrándose este parámetro por primera vez a los 120 seg en el grupo G1 y a los 30 seg en el grupo G2, asimismo a los 300 seg este parámetro se registró en el 10% de los pacientes pertenecientes al grupo G1, y en el 45% de los pacientes asignados al grupo G2, lo cual constituyó diferencias estadísticamente significativas ( $p= 0,002$ ). El análisis intragrupal no aportó datos significativos desde el punto de vista estadístico.

La aparición del reflejo laríngeo según la dosis de sugammadex está representada en la **tabla 9**, presentándose por primera vez en el grupo G1 a los 90 seg (5 %) y para el grupo G2 a los 60 seg (5%), sin embargo, en el análisis inter e intragrupal no se encontraron diferencias ni variaciones en el tiempo estadísticamente significativas ( $p> 0,05$ ).

Continuando con los signos clínicos de reversión neuromuscular, la aparición de la deglución según la dosis de sugammadex está representada en la **tabla 10**, registrándose por primera vez a los 120 seg para el grupo G1, y a los 60 seg para el grupo G2, sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en los análisis inter e intragrupales ( $p> 0,05$ ).

En la **tabla 11** se representa el momento de aparición de la elevación de la cabeza según la dosis de sugammadex, evidenciándose por primera vez a los 120 seg para ambos grupos (G1 y G2), sin presentar variaciones con respecto al tiempo, ni diferencias intergrupales ( $p= 0,872$ ) e intragrupales ( $p=0,524$ ) significativas desde el punto de vista estadístico.

La aparición de los movimientos en la extremidades se encuentra representada en la **tabla 12**, encontrándose diferencias estadísticamente significativas en el análisis intragrupal ( $p=0,002$ ), al compararse ambos grupos,

este signo clínico de reversión neuromuscular apareció por primera vez a los 150 seg para el grupo G1 y a los 120 seg para el grupo G2, lo cual no representa diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,096$ ).

En la **tabla 13** se expresan las variables de eficacia y seguridad de sugammadex, el tiempo en alcanzar TOF  $\geq 90\%$  fue más temprano en quienes recibieron mayor dosis de sugammadex (grupo G2) respecto a los que recibieron menor dosis (grupo G1) ( $p = 0,000$ ). El momento del despertar fue similar en ambos grupos ( $p = 0,582$ ). Así como la dosis adicional de sugammadex fue similar en ambos grupos ( $p = 1,000$ ). No se presentaron efectos adversos y el TOF al intubar no varió estadísticamente ( $p = 0,197$ ).

## DISCUSION

Actualmente, la anestesia es considerada una práctica segura debido a las pocas complicaciones graves que se presentan durante el postoperatorio. Desde la introducción de los agentes bloqueantes neuromusculares a la práctica de la anestesia general, se ha hecho rutinario su empleo; sin embargo, es necesario el reestablecimiento de la función neuromuscular, el cual se alcanza una vez que cesa la actividad de estas moléculas bloqueantes sobre los receptores nicotínicos de la placa motora. Este es el fundamento fisiológico y farmacológico de la reversión del bloqueo neuromuscular. Tanto la evolución de la monitorización así como el descubrimiento y desarrollo de nuevas drogas que permitan respuestas más eficaces y seguras han permitido el avance en la reversión del bloqueo neuromuscular, por lo que recientemente ha sido aprobado el empleo de sugammadex para tal fin.

En este estudio se comparó la reversión del bloqueo neuromuscular con sugammadex inducido por bromuro de rocuronio a diferentes dosis en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica, con la finalidad de determinar la dosis ideal en estos pacientes.

Las características demográficas de los pacientes obesos fueron homogéneas en ambos grupos; hecho que coincide con la información recopilada de varios estudios <sup>(17,18)</sup>, en los cuales no se observaron diferencias entre ambos sexos, edad y categoría ASA.

En el presente estudio se observó el nivel de bloqueo neuromuscular posterior a la administración de bromuro de rocuronio a una dosis de inducción de 0,6 mg/Kg magro y medido según el TOF-Watch alcanzara una respuesta de T0 a T2, como se ha descrito en la literatura <sup>(19)</sup>, se registró esta respuesta en el 100% de los pacientes como el valor del TOF post-rocuronio. En el mismo orden de ideas, diversos estudios han recomendado realizar la reversión del bloqueo neuromuscular de rutina una vez que la recuperación espontánea ha ocurrido al menos hasta la reaparición de T2 <sup>(18)</sup>, por consiguiente, se estableció esta respuesta en el total de la muestra como el valor del TOF pre-sugammadex, señalando el inicio de la reversión; de igual forma la literatura recomienda en pacientes obesos la reversión del bloqueo neuromuscular con sugammadex a

dosis calculadas a peso corporal real <sup>(20)</sup>, el cual fue utilizado para calcular dosis del revertor en el presente estudio

Las dosis de sugammadex utilizadas en esta investigación fueron 2 y 4 mg/Kg de peso real, las cuales han sido empleadas por Plaud y col., en un estudio realizado en adultos y niños sometidos a anestesia general donde se utiliza el sugammadex para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en el momento de la reaparición del T2, encontrando que el tiempo de recuperación del TOF disminuye a medida que se incrementa la dosis de sugammadex. El tiempo medio de recuperación fue menor a los 3 minutos con sugammadex a dosis de 1, 2 y 4 mg/Kg en todos los grupos, a diferencia de los resultados obtenidos en esta investigación, donde el tiempo medio de recuperación de bloqueo neuromuscular por TOF fue de 3.9 min en el grupo G1 y 2.6 minutos para el grupo G2 <sup>(21)</sup>. Así mismo, Duvaldestin y col., emplean en su estudio dosis de 0,5, 1, 2, 4 y 8 mg/Kg de sugammadex en pacientes adultos sometidos a anestesia general, los autores encontraron que dosis iguales o mayores a 4 mg/Kg permite la reversión del bloqueo neuromuscular profundo en menos de 3 minutos y se reportó bloqueo neuromuscular recurrente en aquellos pacientes que recibieron bajas dosis de sugammadex: 0,5 y 1 mg/Kg <sup>(22)</sup>. En este estudio se emplearon dosis similares a los trabajos reportados, resultando satisfactorias.

En este trabajo hubo variaciones significativas intragrupal de la frecuencia cardíaca con respecto al valor basal en ambos grupos de estudio, sin diferencias a nivel intergrupar; sin embargo, estos valores no presentaron variaciones del 20% del valor basal, por lo que no se consideraron clínicamente relevantes. En concordancia, la presión arterial sistólica, diastólica y media aumentó en comparación con los valores basales en los dos grupos durante el análisis intragrupal. La PAD a nivel intergrupar tubo variaciones significativas en los segundos 120, 150, 180, 240, 270, y 300, estos resultados presentaron significancia estadística mas no clínica, evidencia encontrada en otras publicaciones, que han reportado una adecuada estabilidad hemodinámica posterior a la administración de sugammadex, ya que esta droga en particular no afecta la frecuencia cardíaca, el tiempo QT corregido y la presión arterial, tanto sistólica como diastólica <sup>(2,23,24)</sup>.

En el caso de la saturación de oxígeno los valores alcanzados fueron estadísticamente representativos. Las alteraciones en el sistema respiratorio secundarias a la administración de sugammadex son raras<sup>(2)</sup>, tal y como lo demuestran Amao y col., en un estudio realizado en pacientes con patología pulmonar, cuya finalidad fue la de examinar los posibles efectos respiratorios del sugammadex, 2 pacientes presentaron episodio de broncoespasmo a dosis de 4 mg/Kg, ambos pacientes eran asmáticos y no se observaron alteraciones en la frecuencia respiratoria o en la saturación de oxígeno. Los autores concluyen que el sugammadex fue bien tolerado y efectivo para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en pacientes con enfermedad pulmonar<sup>(25)</sup>.

En la literatura actual no existen reportes que relacionen los niveles de  $\text{ETCO}_2$  con dosis de sugammadex, en esta investigación, se evidenciaron valores inferiores en los pacientes que recibieron dosis mayores de la droga, ya que hubo recuperación de la función ventilatoria en menor tiempo.

Pocos efectos adversos han sido atribuidos al sugammadex. Entre los reportados por la literatura, se encuentran: dolor abdominal, eritema o rash cutáneo, disgeusia, alteraciones del olfato, boca seca, taquicardia, bradicardia, mareos, vómitos, hipotensión y prolongación del intervalo QT corregido; efectos posiblemente relacionados mas no confirmados<sup>(2)</sup>. Molina y col. reportó en un estudio clínico la sobredosis accidental con sugammadex a 40 mg/Kg en vez de 4 mg/Kg, pero esto no se asoció con ningún efecto adverso<sup>(26)</sup>, lo que coincide con la presente investigación.

El bloqueo residual, también se considera un efecto adverso cuando se administran dosis sub-óptimas. El bloqueo neuromuscular residual puede observarse incluso en los pacientes en la sala de recuperación después de la cirugía y se ha demostrado que se asocia con una morbilidad significativa. Para determinar si la reversión neuromuscular fue completa o si existe parálisis neuromuscular residual posterior a la administración de relajantes musculares no despolarizantes, se hace obligatoria e indispensable la monitorización objetiva de la función neuromuscular, tomando en consideración que los criterios clínicos son altamente subjetivos y dependientes del observador. La recuperación de la razón del TOF de al menos 0,9 es considerado actualmente como el "gold standar"

para la reversión del bloqueo neuromuscular posterior a la administración del relajante muscular no despolarizante <sup>(27)</sup>. Por esta razón, el tiempo para lograr una relación T4/T1 del TOF mayor o igual a 0,9 fue seleccionado como el método de mayor eficacia de este estudio.

En la base de datos de los estudios combinados de fase I-III con un grupo placebo, la incidencia de reaparición del bloqueo, determinada mediante monitorización neuromuscular fue del 2% después del sugammadex <sup>(28)</sup>. En este trabajo, los resultados no arrojaron diferencia significativa en cuanto a la ocurrencia de bloqueo residual después de la reversión del bloqueo neuromuscular, a pesar de presentarse en un paciente de cada grupo. Esto puede ser explicado debido a que dosis de sugammadex mayores a 2 mg/Kg, son suficientes para lograr una adecuada reversión del bloqueo.

Como es bien sabido, la recuperación de la función normal de los músculos estriados después de un bloqueo neuromuscular es variable. Hay pacientes en los cuales el tiempo de recuperación es mayor al esperado. Estudios afirman que se desconoce si se trata de una recuperación prolongada del bloqueo neuromuscular o el efecto del sevoflurano <sup>(27)</sup>. A diferencia del propofol, el sevoflurano potencia el bloqueo neuromuscular del rocuronio; sin embargo, resultados de estudios anteriores sugieren que este halogenado, no tiene efecto sobre la acción de sugammadex cuando se administra para la reversión del bloqueo neuromuscular en T2 <sup>(27,29)</sup>. El estudio realizado por Vanacker y col. demuestra que el sugammadex, a dosis de 2 mg/Kg, es igual de eficaz en revertir el bloqueo inducido por rocuronio, independientemente de si el mantenimiento anestésico se realiza con propofol o sevoflurano <sup>(27)</sup>. Esto es consistente con el mecanismo de acción directo del sugammadex, el cual, al encapsular la molécula de relajante muscular no despolarizante, bloquea su acción produciendo la reversión.

El sugammadex forma un complejo de unión prácticamente indisoluble con el rocuronio, por lo que era considerado que una disminución en la fuerza muscular posterior a su uso no era posible; sin embargo, hay casos reportados, como el que publicó Eleveld y col. en el cual hubo una disminución temporal de la respuesta del TOF posterior a la reversión de la relajación muscular inducida por

rocuronio a 0,9 mg/Kg con bajas dosis de sugammadex (0,5 mg/Kg). Los autores describen este fenómeno como el “rebote de la relajación muscular” y la hipótesis se plantea sobre una redistribución de las moléculas libres de relajante muscular desde el compartimiento periférico hacia el compartimiento central y efector. Posterior a la administración del sugammadex, la concentración del rocuronio libre en el compartimiento central cae rápidamente y, por ende disminuye la relajación muscular; esto causa un desplazamiento de moléculas de rocuronio del compartimiento periférico al central y si la concentración del sugammadex no es suficiente, el rocuronio libre actuará sobre el sitio efector hasta ser eliminado. Dosis superiores a 1 mg/Kg de sugammadex proporcionan una reversión del bloqueo neuromuscular eficaz, estable y rápida; mientras que, dosis inferiores a 0,25 mg/Kg puede dar lugar a variaciones en la respuesta del TOF <sup>(30)</sup>. Es poco común que se vea este efecto ya que la mayoría de los estudios, al igual que la presente investigación, han sido realizados con rocuronio a 0,6 mg/Kg y con dosis mayores de sugammadex.

Se requirió dosis adicionales de sugammadex en 1 (5%) paciente incluido en el grupo G1 y en 1 (5%) paciente del grupo G2). Estos resultados carecieron de significancia estadística. Está previamente descrita la readministración de sugammadex en la situación excepcional de reaparición de bloqueo durante el postoperatorio después de una dosis inicial de 2 mg/Kg o 4 mg/Kg, se recomienda repetir la dosis de 4 mg/Kg y seguir con la monitorización cuidadosa del paciente para determinar la recuperación sostenida de la función neuromuscular <sup>(28)</sup>.

Diferentes líneas de investigación han demostrado que el sugammadex es eficaz y seguro en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio en los pacientes quirúrgicos sometidos a anestesia general. El presente estudio confirma los resultados previamente mencionados y demuestra que el sugammadex a dosis de 2 o 4 mg/Kg, administrado en la reaparición del T2 según la monitorización del bloqueo neuromuscular mediante el tren de cuatro estímulos, es seguro y eficaz en revertir rápidamente el bloqueo inducido por rocuronio en los pacientes quirúrgicos bajo anestesia general.

Se prevé que se realicen a futuro estudios con la finalidad de evaluar más detalladamente la eficacia y seguridad del sugammadex en las diferentes

poblaciones de pacientes y en los diversos momentos o circunstancias de reversión, para dilucidar plenamente el papel de este agente en la reversión del bloqueo neuromuscular.

## CONCLUSIONES

La realización de este trabajo de investigación y las observaciones obtenidas, documentadas y corroboradas clínica y estadísticamente, en los pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica y en los cuales se compararon las dosis de sugammadex como agente revertor del rocuronio, permitió concluir que:

1. No se observó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en las variables demográficas.
2. Todos los pacientes alcanzaron una respuesta de T2 o menor a la misma por TOF posterior a la administración de una dosis de inducción de bromuro de rocuronio y mediante un esquema de dosificación de mantenimiento de la relajación muscular en bolo, se mantuvo un T2 como respuesta hasta la administración de sugammadex.
3. El tiempo de recuperación de la función neuromuscular, al comparar los dos grupos de estudio, fue más rápido en el grupo G2 al cual se le administró una dosis de sugammadex de 4 mg/Kg; lo cual fue estadísticamente significativo al compararlo con el grupo G1 el cual recibió la mitad de la dosis, sin embargo quedó evidenciado que la dosis de 2 mg/Kg permite de igual manera una reversión del bloqueo neuromuscular adecuada.
4. Todos los pacientes en estudio, presentaron estabilidad hemodinámica, sin alteraciones clínicamente significativas posterior a la administración del sugammadex.
5. Se evidenció diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la oximetría de pulso entre los grupos de estudio.
6. No se registraron efectos adversos
7. Un paciente de cada grupo (G1 y G2) ameritaron la administración de 1 mg/Kg como dosis adicional de sugammadex debido a la reaparición del bloqueo, sin embargo no tuvo significancia estadística.

Por todo lo anterior, este estudio concluye que el sugammadex es una droga de gran utilidad en la práctica anestésica diaria, que permite la reversión del bloqueo neuromuscular de manera eficaz, rápida y segura en los pacientes

obesos cuando se administra a dosis mayores o iguales a 2 mg/Kg, brindando estabilidad hemodinámica y escasos efectos adversos.

Sin embargo, los resultados obtenidos se inclinan hacia la utilización de dosis de 4 mg/Kg, por tener un tiempo de recuperación más rápido y ausencia total de efectos secundarios, perfilándose como la dosis ideal de sugammadex para la reversión del rocuronio en pacientes obesos sometidos a cirugía bariátrica.

## RECOMENDACIONES

Para el desarrollo de próximos estudios inherentes a esta línea de investigación, se recomienda:

1. Ampliar la muestra seleccionada.
2. Comparar otros esquemas de dosificación con sugammadex en pacientes obesos.
3. Determinar el tiempo quirúrgico con la finalidad de determinar la dosis total recibida de rocuronio.
4. Realizar el mantenimiento de la relajación con rocuronio en infusión continua.
5. Determinar la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio.
6. Determinar la dosis de sugammadex para revertir bloqueo profundo y para reversión inmediata en pacientes obesos.
7. Determinar la dosis ideal de sugammadex, siendo administrado independientemente del tipo de bloqueo y respuesta del TOF al finalizar la cirugía, en aras de establecer la verdadera dosis ideal de esta droga en pacientes obesos.
8. Realizar la recolección de datos en tiempo real con un acelerómetro conectado a una laptop.

Finalmente, se sugiere emplear este revertor en pacientes obesos, en virtud de ofrecer una recuperación eficaz, rápida y segura, acortando el tiempo de educación anestésica, disminuyendo la permanencia del paciente dentro del quirófano y garantizando una menor estancia en la sala de cuidados postanestésicos.

## REFERENCIAS

1. Boer HD, Egmond JV, Driessen JJ, Booij JH. Update on the management of neuromuscular block: focus on sugammadex. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2007;3(5) 539–544
2. Wellive M, McDonough J, Kalynych N, Redfern R. Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drug Design, Development and Therapy* 2008;2 49–59
3. Circus W, Wharf C, London E.. Informe público europeo de evaluación (epar) bridion. European Medicines Agency, 2008 <http://www.emea.europa.eu>
4. Jones RK, James MD, Caldwell E, M.B., Brull, JS, Soto RG. Reversal of Profound Rocuronium-induced Blockade with Sugammadex. *Anesthesiology* 2008; 109:816–24.
5. Arteaga M. Unión neuromuscular y relajantes musculares. <http://www.anestesianet.com/unal/rnm.htm>
6. Castillejo J. Evaluación de secuencia inversa con vecuronio en pacientes sometidos a cirugía general. [http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/Tesis/Salud/castillejo\\_cj/Cap1.pdf](http://sisbib.unmsm.edu.pe/bibvirtualdata/Tesis/Salud/castillejo_cj/Cap1.pdf)
7. Antelo A. Arquitecturas supramoleculares generadas por nuevos derivados de ciclodextrinas y ácidos biliares.2007 [http://books.google.co.ve/books?id=UXBx\\_u2luyEC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs\\_ge\\_summary\\_r&cad=0#v=onepage&q&f=false](http://books.google.co.ve/books?id=UXBx_u2luyEC&printsec=frontcover&hl=es&source=gbs_ge_summary_r&cad=0#v=onepage&q&f=false)
8. Nagui M. Sugammadex: Another ilestone in Clinical Neuromuscular Pharmacology. *ANESTHESIA & ANALGESIA* Vol. 104, No. 3, March 2007
9. Barash P. Cullen B. Stoelting R. *ANESTESIA CLINICA*, Quinta Edición, 2005.
10. Miller R. *Miller Anestesia*, Sexta Edición, 2005.
11. Flores S. Segura T. Estructura y función de los receptores acetilcolina de tipo muscarínico y nicotínico. <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2005/rmn054f.pdf>

12. FARMACOLOGÍA DE AGENTES ANESTÉSICOS. Revista mexicana de anestesiología Vol. 29. Supl. 1, Abril-Junio 2006. pp S128-S130
13. Christian S. ed col. Should Dosing of Rocuronium in Obese Patients Be Based on Ideal or Corrected Body Weight?. *Anesth Analg* 2009;109:787-92
14. Montoya D., Borunda D., Domínguez G. Manejo anestésico en el paciente obeso mórbido sometido a cirugía bariátrica. Artículo de revisión, Vol.9 No.4 Oct.-Dic. 2008
15. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Larsen PB, Prins ME, Eikermann M, Khuenl-Brady KS. Reversal of Profound, High-dose Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade by Sugammadex at Two Different Time Points. *Anesthesiology* 2008; 109: 188-97
16. Cordero-Escobar I. Controversias entre relajantes musculares. Capítulo 4. [http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/controversias\\_entre\\_r\\_el\\_musc.pdf](http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/anestesiologia/controversias_entre_r_el_musc.pdf).
17. Koen S, Karl M, Guy C, Hans P, Wilbert G, Duijnhoven, Marten H, Demeyer I. Effective Reversal of Moderate Rocuronium- or Vecuronium-induced Neuromuscular Block with Sugammadex, a Selective Relaxant Binding Agent. *Anesthesiology* 2007; 106:283–8
18. Iben F, Sorgenfre, Norrild K, Per Bo L, Stensballe J, Østergaard D, Martine E, Viby-Mogensen. Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Block by the Selective Relaxant Binding Agent Sugammadex. *Anesthesiology* 2006; 104:667–74.
19. Colmenares, A. Valero A. Monitoreo del bloqueo neuromuscular. *Revista Venezolana de Anestesiología*. 2009;14(2):25-34.
20. Frederico-Avendaño C. Cirugía bariátrica: ¿Por qué es de utilidad la anestesia total intravenosa?. *Revista Mexicana de Anestesiología*. Conferencias magistrales. Abril-junio 2013; Vol.36. supl1. S4-S6.
21. Plaud, B.; Meretoja, O.; Hofmockel, R.; Rafi, J.; Stoddart, P.; Hermens, Y. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Survey of Anesthesiology*. 2009; 110:284-294
22. Duvaldestin, P.; Kuizenga, K.; Saldien, V.; Claudius, C.; Servin, F.; Klein, J. a randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110:74-82.
23. Sacan, O.; White, P.; Tufanogullari, B.; Klein, K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104:569-74.

24. Meretoja, O. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Pediatric Anesthesia*. 2010;20:591-604.
25. Amapo, R.; Zornow, M.; Cowan, M., et al. Sugammadex safely reverses rocuronium-induced blockade in patients with pulmonary disease. *Anesthesiology*. 2007;107:A1582.
26. Molina, A.; de Boer, H.; Klimek, M.; et al. Reversal of rocuronium-induced (1,2 mg/Kg) profound neuromuscular block by accidental high dose of sugammadex (40 mg/Kg). *British Journal of Anaesthesia*. 2007;98:624-7.
27. Khuenl-Brady, K.; Wattwil, M.; Vanacker, B.; Lora-Tamayo, J.; Rietbergen, H.; Álvarez-Gómez, J. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*. 2010;110:64-73.
28. Bridion. Información del producto para Latinoamérica. 2008.
29. Vanacker, B.; Vermeyen, K.; Stuys, M.; Rietbergen, H.; Vandermeersch, E.; Saldien, V.; Kalmar, A.; Prins, M. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. *Anesthesia & Analgesia*. 2007;104:563-8.
30. Eleveld, D.; Kuizenga, K.; Proost, J.; Wierda, J. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 104: 582-4.

## ANEXO 1

Caracas: \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ 201\_

Consentimiento informado

Yo, \_\_\_\_\_,  
mayor de edad y titular de la cédula de identidad Nro.  
\_\_\_\_\_, por medio de la presente hago constar he sido  
invitado por Angela Del Carmen Capote Orozco y Carolina Gonzalez residentes  
del postgrado de anestesiología del Hospital Universitario de Caracas a participar  
en el estudio clínico correspondiente a su trabajo especial de grado titulado:  
**CIRUGÍA BARIÁTRICA: DOSIS IDEAL DE SUGAMMADEX COMO AGENTE  
REVERTOR DEL ROCURONIO EN PACIENTES OBESOS**

Me han sido explicados y entiendo los riesgos y beneficios que conlleva mi  
participación en dicho estudio. Entiendo igualmente que la autorización del mismo  
en la presente investigación es voluntaria y que puedo manifestar en cualquier  
momento mi decisión de retirarme del estudio sin que esto afecte de ninguna  
manera la calidad del tratamiento médico-quirúrgico al cual seré sometido.

Los datos recogidos serán tratados con la más absoluta confidencialidad y  
no podrán ser divulgados fuera del contexto científico para el cual fue diseñado el  
presente estudio.

\_\_\_\_\_  
Paciente

Cédula de Identidad

\_\_\_\_\_  
Testigo

Cédula de Identidad

\_\_\_\_\_  
Testigo

Cédula de Identidad

## ANEXO 2

### Formulario o instrumento de recolección de datos

#### CIRUGÍA BARIÁTRICA: DOSIS IDEAL DE SUGAMMADEX COMO AGENTE REVERTOR DEL ROCURONIO EN PACIENTES OBESOS

Edad	Sexo	Peso	Talla	IMC	ASA
------	------	------	-------	-----	-----

Dosis de Bromuro de Rocuronio:
Dosis adicionales de Bromuro de Rocuronio
Dosis de Sugammadex:

Parámetros	T30	T60 1´	T90	T120 2´	T150	T180 3´	T210	T240 4´	T270	T300 5´
FC										
TAS/TAD (TAM)										
SO <sub>2</sub> ETCO <sub>2</sub>										
TOF										
<b>Signos clínicos de reversión del bloqueo neuromuscular</b>										
Apertura ocular										
Reflejo laríngeo										
Deglución										
Levantar cabeza > 5 seg										
Ventilación										
Movimiento de extremidades										

Dosis adicionales de sugammadex

Efectos Adversos		
Si	No	¿Cuál?

Observaciones

---

---

---

---

---

**Tabla 1.**

COMPARACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DOSIS DE ROCURONIO Y SUGAMMADEX SEGÚN GRUPO DE PACIENTE OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 – FEBRERO 2013

Variables	Grupos			
	2 mg/kg		4 mg/kg	
N	20		20	
Edad	35 ± 6		41 ± 9	
Sexo				
Hombre	3	15,0%	1	5,0%
Mujer	17	85,0%	19	95,0%
IMC	50,0 ± 7,0		43,5 ± 4,0	
ASA				
II	15	75,0%	14	73,7%
III	5	25,0%	6	31,6%
Dosis de rocuronio	57 ± 9		48 ± 8	
Dosis adicional de rocuronio	15 ± 13		27 ± 15	
Dosis de sugammadex	252 ± 17		464 ± 65	

Edad:  $t = 2,631$  ( $p = 0,013$ )

Sexo:  $\chi^2 = 0,339$  ( $p = 0,560$ )

IMC:  $t = 3,247$  ( $p = 0,002$ )

ASA:  $\chi^2 = 0,000$  ( $p = 1,000$ )

Dosis de rocuronio:  $t = 3,211$  ( $p = 0,003$ )

Dosis adicional de rocuronio:  $t = 2,709$  ( $p = 0,010$ )

Dosis de summagadex:  $t = 14,062$  ( $p = 0,000$ )

**Tabla 2.**

COMPARACIÓN DE LA FRECUENCIA CARDIACA SEGÚN DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO 2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.
30	74	13	75	14
60	75	12	76	16
90	75	11	77	18
120	76	12	77	19
150	78	11	78	19
180	76	10	77	17
210	80	10	84	35
240	79	11	76	13
270	80	12	73	13
300	80	12	77	10

Prueba de efectos intersujetos:  $F = 1,561$  ( $p = 0,221$ )

Prueba de efectos intrasujetos:  $F = 10,428$  ( $p = 0,000$ )

Prueba de efectos intrasujetos x intersujetos:  $F = 1,167$  ( $p = 0,317$ )

**Tabla 3.**

COMPARACIÓN DE LA TAS SEGÚN DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO 2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.
30	118	10	114	21
60	118	10	114	21
90	124	12	117	21
120	127	9	117	21
150	126	8	117	18
180	125	12	116	19
210	128	12	120	17
240	128	13	120	17
270	131	15	123	20
300	131	15	123	20

Prueba de efectos intersujetos:  $F = 1,634$  ( $p = 0,211$ )

Prueba de efectos intrasujetos:  $F = 7,302$  ( $p = 0,000$ )

Prueba de efectos intrasujetos x intersujetos:  $F = 0,659$  ( $p = 0,746$ )

**Tabla 4.**

COMPARACIÓN DE LA PAD SEGÚN DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO 2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.
30	69	6	69	12
60	70	3	69	12
90	80	11	73	12
120	81	10	73 (*)	12
150	81	9	71 (*)	11
180	81	14	71 (*)	11
210	81	14	75	7
240	89	19	77 (*)	11
270	85	12	74 (*)	12
300	87	11	74 (*)	12

Prueba de efectos intersujetos:  $F = 6,109$  ( $p = 0,019$ )

Prueba de efectos intrasujetos:  $F = 9,764$  ( $p = 0,001$ )

Prueba de efectos intrasujetos x intersujetos:  $F = 2,451$  ( $p = 0,011$ )

(\*): Diferencias estadísticas entre grupos con  $p < 0,05$

**Tabla 5.**

COMPARACIÓN DE LA PAM SEGÚN DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO 2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.
30	79	11	84	18
60	81	10	84	18
90	89	15	86	15
120	87	15	86	15
150	84	12	84	12
180	83	11	84	12
210	86	13	87	9
240	91	19	88	12
270	96	16	90	15
300	97	15	90	15

Prueba de efectos intersujetos:  $F = 0,008$  ( $p = 0,930$ )

Prueba de efectos intrasujetos:  $F = 6,672$  ( $p = 0,000$ )

Prueba de efectos intrasujetos x intersujetos:  $F = 1,866$  ( $p = 0,057$ )

**Tabla 6.**

COMPARACIÓN DE LA SO<sub>2</sub> SEGÚN DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO 2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.
30	97,5	3,3	99,3 <sup>(*)</sup>	1,1
60	97,5	3,3	99,5 <sup>(*)</sup>	0,8
90	97,3	3,8	99,0	1,1
120	96,7	3,4	98,7 <sup>(*)</sup>	1,9
150	96,8	2,4	98,2 <sup>(*)</sup>	1,9
180	97,9	0,9	98,5	1,8
210	96,8	3,3	99,2 <sup>(*)</sup>	0,7
240	96,2	3,5	99,2 <sup>(*)</sup>	0,6
270	96,5	3,6	98,8 <sup>(*)</sup>	0,9
300	97,2	3,0	98,5	0,9

Prueba de efectos intersujetos:  $F = 6,142$  ( $p = 0,019$ )

Prueba de efectos intrasujetos:  $F = 2,245$  ( $p = 0,020$ )

Prueba de efectos intrasujetos x intersujetos:  $F = 2,105$  ( $p = 0,029$ )

(\*): Diferencias estadísticas entre grupos con  $p < 0,05$

**Tabla 7.**

COMPARACIÓN DE LA ETCO<sub>2</sub> SEGÚN DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO 2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	Media	Desv. típ.	Media	Desv. típ.
30	42,1	5,4	40,1	6,4
60	42,9	5,5	40,6	6,3
90	43,2	5,7	40,0	6,1
120	43,8	5,9	39,1 (*)	5,5
150	45,6	6,8	39,8 (*)	4,8
180	44,2	6,3	39,7 (*)	4,4
210	43,4	4,2	39,4 (*)	3,9
240	44,1	2,9	39,6 (*)	3,3
270	45,0	4,3	39,1 (*)	3,4
300	42,6	3,0	39,1 (*)	3,3

Prueba de efectos intersujetos:  $F = 8,872$  ( $p = 0,006$ )

Prueba de efectos intrasujetos:  $F = 1,232$  ( $p = 0,275$ )

Prueba de efectos intrasujetos x intersujetos:  $F = 2,866$  ( $p = 0,003$ )

(\*): Diferencias estadísticas entre grupos con  $p < 0,05$

**Tabla 8.**

MODELO LOGIT DE LA APARICIÓN DE APERTURA OCULAR SEGÚN DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO 2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	n	%	N	%
30	0	0,0	1	5,0
60	0	0,0	0	0,0
90	0	0,0	0	0,0
120	1	5,0	0	0,0
150	0	0,0	0	0,0
180	1	5,0	0	0,0
210	3	15,0	1	5,0
240	5	25,0	3	15,0
270	6	30,0	5	25,0
300	2	10,0	9 (*)	45,0

Logit (intrasujetos):  $\chi^2 = 6,332$  (p = 0,002)

Logit (intersujetos):  $\chi^2 = 1,112$  (p = 0,412)

Logit (intersujetos x intrasujetos):  $\chi^2 = 1,021$  (p = 0,332)

(\*): Diferencias estadísticas entre grupos con p < 0,05

**Tabla 9.**

MODELO LOGIT DE LA APARICIÓN DE REFLEJO LARÍNGEO SEGÚN DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO 2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	n	%	N	%
30	0	0,0	0	0,0
60	0	0,0	1	5,0
90	1	5,0	2	10,0
120	1	5,0	2	10,0
150	5	25,0	0	0,0
180	4	20,0	2	10,0
210	3	15,0	1	5,0
240	3	15,0	5	25,0
270	0	0,0	3	15,0
300	2	10,0	3	15,0

Logit (intrasujetos):  $\chi^2 = 1,821$  (p = 0,332)

Logit (intersujetos):  $\chi^2 = 2,112$  (p = 0,098)

Logit (intersujetos x intrasujetos):  $\chi^2 = 2,221$  (p = 0,344)

**Tabla 10.**

MODELO LOGIT DE LA APARICIÓN DE DEGLUCIÓN SEGÚN DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO 2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	n	%	N	%
30	0	0,0	0	0,0
60	0	0,0	1	5,0
90	0	0,0	0	0,0
120	1	5,0	1	5,0
150	1	5,0	3	15,0
180	3	15,0	1	5,0
210	4	20,0	4	20,0
240	8	40,0	4	20,0
270	2	10,0	3	15,0
300	1	5,0	2	10,0

Logit (intrasujetos):  $\chi^2 = 1,992$  (p = 0,466)

Logit (intersujetos):  $\chi^2 = 1,716$  (p = 0,112)

Logit (intersujetos x intrasujetos):  $\chi^2 = 2,002$  (p = 0,192)

**Tabla 11**

MODELO LOGIT DE LA APARICIÓN DE ELEVACIÓN DE LA CABEZA SEGÚN  
DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES OBESOS  
SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE  
CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO 2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	n	%	N	%
30	0	0,0	0	0,0
60	0	0,0	0	0,0
90	0	0,0	0	0,0
120	1	5,0	1	5,0
150	1	5,0	1	5,0
180	1	5,0	0	0,0
210	0	0,0	3	15,0
240	3	15,0	4	20,0
270	6	30,0	6	30,0
300	8	40,0	4	20,0

Logit (intrasujetos):  $\chi^2 = 1,221$  (p = 0,524)

Logit (intersujetos):  $\chi^2 = 0,271$  (p = 0,872)

Logit (intersujetos x intrasujetos):  $\chi^2 = 0,566$  (p = 0,766)

**Tabla 12.**

MODELO LOGIT DE LA APARICIÓN DE MOVIMIENTOS DE EXTREMIDADES  
SEGÚN DOSIS DE SUGAMMADEX Y SEGUIMIENTO DE PACIENTES  
OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL  
UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 - FEBRERO  
2013

Seguimiento (seg)	2 mg/kg		4 mg/kg	
	n	%	N	%
30	0	0,0	0	0,0
60	0	0,0	0	0,0
90	0	0,0	0	0,0
120	0	0,0	2	10,0
150	1	5,0	0	0,0
180	1	5,0	0	0,0
210	2	10,0	1	5,0
240	6	30,0	5	25,0
270	1	5,0	6	30,0
300	8	40,0	5	25,0

Logit (intrasujetos):  $\chi^2 = 6,221$  (p = 0,002)

Logit (intersujetos):  $\chi^2 = 2,221$  (p = 0,096)

Logit (intersujetos x intrasujetos):  $\chi^2 = 2,112$  (p = 0,100)

## ANEXO 16

Tabla 13.

### Variables de eficacia y seguridad de sugammadex.

VARIABLES DE EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUGAMMADEX SEGÚN GRUPO EN PACIENTES OBESOS SOMETIDOS A CIRUGÍA BARIÁTRICA EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS EN EL PERÍODO AGOSTO 2012 – FEBRERO 2013

Variables	Grupos			
	2 mg/kg		4 mg/kg	
N	20		20	
TOF $\geq$ 90%	234 $\pm$ 62		156 $\pm$ 65	
Momento al despertar	4,8 $\pm$ 1,0		4,7 $\pm$ 0,7	
Dosis adicionales de summagadex				
Si	1	5,0%	1	5,0%
No	19	95,0%	19	95,0%
Efectos adversos				
Si	0	0,0%	0	0,0%
No	20	100,0%	20	100,0%
TOF al intubar				
1	14	70,0%	10	50,0%
2	6	30,0%	10	50,0%

TOF  $\geq$  90%:  $t = 3,883$  ( $p = 0,000$ ) con diferencia media de 78 segundos

Momento al despertar:  $t = 0,555$  ( $p = 0,582$ )

Dosis adicionales de summagadex:  $c2 = 0,000$  ( $p = 1,000$ )

Efectos adversos:  $\chi^2 =$  no se puede calcular

TOF al intubar:  $\chi^2 = 1,667$  ( $p = 0,197$ )

---