



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
PROGRAMA DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA
HOSPITAL DR. MIGUEL PEREZ CARREÑO

**REVERSIÓN CON SUGAMMADEX DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR
INDUCIDO POR BROMURO DE ROCURONIO EN PACIENTES PRETRATADOS
CON SULFATO DE MAGNESIO**

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

Carla Andreína Bortot Rivero
Jesús Eduardo Vivas Labrador

Tutor: Danilo Nava

Caracas, abril del 2016

Dr. Danilo Nava

Tutor

Dr. Mohamed Sánchez

Director del curso

Dr. Danilo Nava

Coordinador del curso

INDICE DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	2
MÉTODOS	12
RESULTADOS	20
DISCUSIÓN	22
REFERENCIAS	27
ANEXOS	30

Reversión con sugammadex de bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio en pacientes pretratados con sulfato de magnesio

Carla A. Bortot R., C.I.15.455.119. Sexo: femenino, E-mail: carlabortot@hotmail.com Telf: 424-44009559. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” Especialización en Anestesiología

Jesús E. Vivas L., C.I.17.646.501. Sexo: masculino, E-mail: jevlmed@gmail.com Telf: 414-2150659. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” Especialización en Anestesiología

Tutor: Danilo Nava, C.I. 16.846.227. Sexo: masculino, E-mail: Danilonava2@gmail.com Telf: 04163680958. Dirección: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” Especialización en Anestesiología.

RESUMEN

Objetivo: comparar el tiempo de reversión (obtención de coeficiente TOF >0,9) con sugammadex en pacientes con bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio, pretratados con sulfato de magnesio vs placebo. Métodos: estudio prospectivo, comparativo, aleatorizado y doble ciego. Incluyo pacientes ASA I-II sometidos a cirugía abdominal. Distribuidos en dos grupos, grupo S (16 pacientes) recibió infusión de sulfato de magnesio de 50mg/kg en 100cc de sol. 0,9% y grupo P (16 pacientes) infusión de 100cc de sol. 0,9% sin agregados, 15 minutos previa inducción. Se utilizó el TOF-WATCH para monitorización de relajación neuromuscular, a dosis recomendadas de Sugammadex para bloqueo moderado/profundo (2mg/kg-4mg/kg). Resultados: grupo S obtuvo tiempo mínimo de 1,7 minutos, tiempo máximo de 3,12 minutos, con DE de 0,55. Grupo P obtuvo tiempo mínimo de 1,80 minutos, tiempo máximo de 3,07 minutos, con DE de 0,54 ($p \geq 0,05$). Aparición de T1 en el grupo S registro tiempo promedio mayor que el grupo P con media y DE de $43,44 \pm 7,69 / 23,44 \pm 7,69$ respectivamente ($p \leq 0,05$). Conclusión: el pretratamiento de dosis endovenosa única de sulfato de magnesio no afecta la eficacia a dosis recomendadas de sugammadex (obtención de coeficiente TOF >0,9) para reversión del bloqueo neuromuscular moderado y profundo inducido por bromuro de rocuronio.

Palabras clave: reversión de bloqueo neuromuscular, bloqueo residual, sulfato de magnesio, sugammadex.

ABSTRACT

Reversal with sugammadex in induced neuromuscular block by rocuronium bromide in patients premedicated with magnesium sulfate

Objective: To compare the reversal time (gathering of coefficient TOF > 0,9) with sugammadex in patients with induced neuromuscular block by rocuronium bromide. These patients have been pretreated with magnesium sulfate vs. placebo. Method: It was a prospective, comparative, randomized and double-blind study. It included ASA I-II patients subjected to abdominal surgery. The patients were distributed in two groups: group S received a 50 mg/kg magnesium sulfate infusion diluted in 100 cc of sol. 0,9 %, while group P received a 100 cc of sol. 0,9 % infusion without aggregates, 15 minutes before the induction. The TOF-WATCH was used to monitor the neuromuscular relaxation and the recommended doses of summagadex for moderate/deep block (2mg/kg-4mg/kg). Results: the group S obtained a minimum time of 1,7 min, a maximum time of 3,12 min, with a standard deviation (SD) of 0,55. On the other hand, the group P obtained a minimum time of 1,80 min, a maximum time of 3,07 min, with a standard deviation (SD) of 0.54 ($p \geq 0,05$). Appearance of T1 in the group S registered a larger average time than the group P with an average and SD of $43,44 - 7,69 / 23,44 - 7,69$ respectively ($p \leq 0,05$). Conclusion: the previous treatment with a unique intravenous dose of magnesium sulfate does not interfere in the efficacy of the recommended dose of sugammadex (gathering of coefficient TOF > 0,9) to reverse the moderate and deep neuromuscular block induced by rocuronium bromide.

Key words: Reversal of neuromuscular blockade, residual block, magnesium sulfate, sugammadex.

INTRODUCCIÓN

El bloqueo neuromuscular residual tiene diversas implicaciones las cuales se ha venido dilucidando en la práctica anestésica de las últimas décadas. Existen nuevos reversiones neuromusculares los cuales cada día han demostrado su efectividad. A continuación se investigara la efectividad del sugammadex en pacientes con sulfato de magnesio.

Planteamiento y delimitación del problema

El bloqueo neuromuscular residual continúa siendo muy frecuente, con una incidencia a la llegada a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA) tan alta como 31% - 64%, que por lo general no es detectado en el período postoperatorio temprano sin monitorización adecuada. La Relajación residual en la UCPA puede contribuir a la morbilidad en pacientes que se recuperan de la anestesia general y es un factor de riesgo postoperatorio con resultados adversos como deterioro de la función faríngea, debilidad de músculos superiores de las vías respiratorias y disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia lo que puede aumentar potencialmente el riesgo de aspiración, obstrucción respiratoria, la necesidad de reintubación y complicaciones pulmonares⁽¹⁻²⁾; siendo los eventos respiratorios los más críticos que ocurren en los pacientes después de la cirugía dentro de los primeros 15 minutos de la entrada a la UCPA ^(1,3), como lo demostró Gomes *et al* en su investigación⁽⁴⁾.

Aunque la seguridad de la anestesia general, ha mejorado notablemente en el último medio siglo, y ha disminuido la mortalidad por causas anestésicas y la morbilidad puede ser importante, incluso en áreas en las que se han logrado avances significativos, como la farmacología de los bloqueadores neuromusculares ⁽³⁾.

Con respecto a la reversión neuromuscular, a diferencia de los inhibidores de la colinesterasa, el sugammadex encapsula relajantes musculares esteroideos causando una inversión rápida y completa del bloqueo neuromuscular mediante la reducción de la acción del relajante muscular en los receptores nicotínicos pre y postsinápticos⁽⁵⁻⁶⁾, independientemente del número de receptores nicotínicos libres y de la acetilcolinesterasa; gracias a ello se ha demostrado reversión del bloqueo neuromuscular intenso por bromuro de rocuronio en 4 minutos a dosis de 16mg/kg, reversión de bloqueo neuromuscular profundo en 2,9 minutos a dosis de 4mg/kg y en el bloqueo neuromuscular moderado en 1,2 minutos a dosis de 2mg/kg, diferencias indiscutibles con respecto a la neostigmina, otra droga de reversión ⁽⁷⁾.

Existen diferentes factores que afectan y modifican la cinética de los relajantes neuromusculares; por ejemplo, factores idiosincráticos como los pacientes ancianos, los cuales por sus cambios fisiológicos característicos del envejecimiento prolongan el bloqueo neuromuscular (disminución de volumen de distribución, disminución de flujo sanguíneo hepático y renal). Dentro de las interacciones farmacológicas relevantes de los relajantes neuromusculares no despolarizantes se ha descrito un efecto aditivo o sinérgico con anestésicos inhalados (principalmente desflurane y sevoflurane), antibióticos (aminoglucósidos, tetraciclina), anestésicos locales, anticonvulsivantes (fenitoína y carbamazepina), el uso de fármacos calcio antagonistas, hipotermia, estados metabólicos como la acidosis y la hipermagnesemia⁽⁸⁾.

El magnesio es el cuarto catión más abundante en el cuerpo, relacionado a múltiples funciones orgánicas y a nivel celular⁽⁹⁻¹¹⁾; en cuanto a su mecanismo de acción sobre la unión neuromuscular tiene al menos 3 efectos distintos. En primer lugar, disminuye la cantidad de acetilcolina (ACh) que se libera en las terminales nerviosas motoras por la inhibición de los canales de calcio voltaje dependiente tipo P/Q. En segundo lugar, disminuye la acción de despolarización de la ACh en la placa terminal. Y en tercer lugar, deprime la excitabilidad de la membrana de la fibra muscular⁽⁵⁾. Es por ello que el primer signo de intoxicación es la pérdida de reflejo patelar y relajación muscular sistemática conforme aumentan los niveles plasmáticos⁽¹⁰⁾. Siendo sus niveles terapéuticos que oscilan entre 4 y 8 mg/dl, lo cual se podría revertir con gluconato de calcio, por su habilidad de desplazar el magnesio desde las membranas celulares por calcio^(10,12).

Desde 1996 se ha venido estudiando en múltiples estudios las bondades del magnesio en la anestesia clínica por sus beneficios en el campo del dolor, escalofríos, náuseas y vómitos post-operatorios; sin embargo, se ha observado que potencia el bloqueo neuromuscular no despolarizante con el uso simultáneo en quirófano. Algunos autores concluyeron que la administración perioperatoria de sulfato de magnesio, reduce los requerimientos de relajantes musculares no despolarizantes. Esto es debido a sus mecanismos de acción, que pueden potenciar dicho efecto^(9-11,13-14).

La literatura señala que en los pacientes a los que se les administra sulfato de magnesio este provoca una disminución del tiempo de latencia de los relajantes neuromusculares no despolarizantes obteniéndose excelentes condiciones de intubación y un aumento del tiempo de

vida media por una imposibilidad para la adecuada recuperación del efecto de dicho relajante^(5,9,14).

En vista de que no se ha estudiado adecuadamente la eficacia en la reversión del bloqueo neuromuscular por bromuro de rocuronio en pacientes en los que se ha administrado sulfato de magnesio, los investigadores se plantean la siguiente pregunta:

¿Una dosis única intravenosa previa de sulfato de magnesio de 50 miligramos (mg) por kilogramos (kg) de peso disminuirá el tiempo de reversión (obtención de coeficiente TOF >0,9) con sugammadex en pacientes con bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio? Para dar respuesta a dicho problema planteado, se realizará un estudio en el área quirúrgica del Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño” a cargo de residentes y especialistas del Postgrado de Anestesiología, en el período comprendido de abril a octubre de 2015.

Justificación e importancia de la investigación

El bloqueo neuromuscular prolongado y consecuentemente el despertar prolongado es uno de los efectos de la interacción farmacológica del sulfato de magnesio, por lo que es deber del anestesiólogo determinar la magnitud de dicho bloqueo para poder manipular la dosis de sulfato de magnesio y bromuro de rocuronio para evitar complicaciones de relajación residual en UCPA.

El determinar la dosis a la que no se presenta la interacción en la mayoría de los pacientes permite plantear la presente investigación, determinando la eficacia del sugammadex como revertor de bromuro de rocuronio en pacientes pre-tratados con sulfato de magnesio. Por lo tanto, su importancia radica de ser menor la dosis requerida de bromuro de rocuronio, disminuirían las complicaciones de los pacientes, aminoraría los costos para la institución, puesto que se podría aumentar el número de anestesia generales con la misma cantidad de relajante neuromuscular adquirido. Además, de los beneficios que brinda el sulfato de magnesio.

Por otro lado, a nivel institucional y nacional no existen estudios realizados sobre el sugammadex en relación al uso de bromuro de rocuronio y sulfato de magnesio, por lo que el presente estudio servirá para determinar y documentar la interacción farmacológica planteada y brindará la base para estudios subsiguientes, justificándose así la realización de la misma.

Antecedentes

Es de interés el estudio de la interacción farmacológica existente entre el sulfato de magnesio y los relajantes musculares no despolarizantes, y la reversión de éstos con sugammadex, evitando complicaciones inmediatas postanestésicas, razón que ha motivado la realización de diferentes estudios, que sirven de base para la implantación de pautas con respecto al uso de esos fármacos.

Jones et al, compararon sugammadex (4mg/kg) y neostigmina (70mcg/kg) para revertir el bloqueo neuromuscular profundo inducido por bromuro de rocuronio y observó más rápida la obtención del cociente TOF 0.9 del sugammadex (2.9 minutos) que la neostigmina (50.4 minutos) ⁽⁷⁾.

En un estudio realizado por Kussman et al; se evidenció la interacción del sulfato de magnesio y el bromuro de rocuronio estudiada por primera vez, en pacientes de cirugía general, donde mediante un estudio prospectivo aleatorizado, con dosis de sulfato de magnesio a 60 mg/kg, 1 min antes de la dosis de bromuro de rocuronio a 0,6mg/kg, obteniendo como resultado diferencias significativas en el tiempo de recuperación espontanea del bloqueo neuromuscular (T1), incrementándose en un 25% para el grupo premedicado con sulfato de magnesio . Pero no incremento el inicio de acción del relajante muscular ⁽¹⁵⁾.

De Laurent et al, estudiaron el efecto del sulfato de magnesio en el inicio de acción y vida media del bromuro de rocuronio en pacientes ASA I y II bajo anestesia general, obteniendo que aumenta el inicio de acción del relajante neuromuscular no despolarizante en un 90%, lo cual es suficiente para mejorar la calidad de intubación. En cuanto al tiempo de relajación promedio hay diferencia estadísticamente significativa que es mayor para el grupo que uso sulfato de magnesio, en la recuperación espontanea del bloqueo neuromuscular en un 10%, lo cual trae como conclusión que el sulfato de magnesio prolonga la recuperación del bloqueo neuromuscular producido por bromuro de rocuronio ⁽¹⁶⁾.

De acuerdo al estudio de Czarnetzki et al se determinó la eficacia del sugammadex como antagonista del bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio en pacientes previamente tratados con sulfato de magnesio con 60mg/kg, donde asumieron que el tiempo necesario reportado para revertir el bloqueo moderado inducido por bromuro de rocuronio con sugammadex 2 mg / kg al cociente TOF 0.9 está en promedio de 2 minutos y para bloqueo profundo el tiempo de reversión es de 3 minutos; lo esperado es que en los pacientes tratados

previamente con sulfato de magnesio el tiempo se puede prolongar más de 50%. Donde concluyen que la eficacia de la dosis de la gamma ciclodextrina 4mg/kg en la reversión del bloqueo neuromuscular profundo no se disminuye ⁽⁵⁾.

En otro estudio realizado por Czarnetzki et al, se evidencio un aumento del 25% del tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular (T1) en el grupo que uso sulfato de magnesio vs placebo ⁽⁹⁾.

Lemmens *et al*, compararon la eficacia del sugammadex con los anticolinesterásicos como la neostigmina y el edrofonio; demostraron que en sujetos con bloqueo profundo con bromuro de vecuronio un promedio de tiempo de reversión (TOF 0.9) con sugammadex (4mg/kg) de 4.5 minutos versus neostigmina (70/mcg/kg) de 66.5 minutos ⁽¹⁷⁾.

Las investigaciones en los últimos años han pretendido conocer un mejor manejo para la reversión de bloqueo neuromuscular (BNM) no despolarizantes y así prevenir la relajación residual en el postoperatorio. Sin embargo la eficacia del sugammadex no ha sido bien estudiada con fármacos como el sulfato de magnesio que potencian la acción de dichos relajantes neuromusculares no despolarizantes.

Marco Teórico

- Acetilcolina: se considera el neurotransmisor principal del sistema nervioso parasimpático. Se forma en el terminal presináptico mediante acetilación de colina con acetil coenzima A. Esta etapa está catalizada por la acetil colina transferasa. Se almacena en vesículas presinápticas. La liberación de acetilcolina (ACh) a partir de las vesículas depende de la afluencia de calcio (Ca^{2+}) del espacio intersticial. Las drogas que alteran Ca^{2+} vinculante o afluencia pueden disminuir la liberación de ACh y afectar la función de los órganos diana. ACh no se reutiliza como la noradrenalina; Por lo tanto, debe ser sintetizado constantemente ⁽¹⁸⁾.
- Receptores muscarínicos de acetilcolina: la Muscarina activa los receptores colinérgicos en las uniones postganglionares del sistema nervioso parasimpático del músculo cardiaco y liso en todo el cuerpo. Además de encontrarse en la membrana presináptica de los terminales del nervio simpático del miocardio, vasos coronarios y vasos periféricos. Se han identificado tipos M1, M2, M3, M4 y M5 ⁽¹⁸⁾.

- Receptores nicotínicos de acetilcolina: se subdividen en los que se encuentran en el músculo, en las uniones neuromusculares y los que se hallan en los ganglios autonómicos y el sistema nervioso central. Son miembros de una superfamilia de conductos iónicos activados por ligando, que también incluye los receptores para ácido aminobutírico γ A y glicina, así como algunos receptores para glutamato. Cada receptor colinérgico nicotínico está compuesto por cinco subunidades que forman un conducto central el cual, cuando el receptor se activa, permite el paso de iones sodio y otros cationes. Las cinco subunidades provienen de un menú de 16 subunidades conocidas, $\alpha 1$ - $\alpha 9$, $\beta 2$ - $\beta 5$, γ , δ y ϵ , codificadas por 16 genes distintos⁽¹⁹⁾.
- Placa neuromuscular: La placa terminal contiene muchas vesículas pequeñas claras con ACh, el transmisor en estas uniones. Las terminaciones se ajustan en pliegues de la unión, que son depresiones en la placa terminal motora, la porción engrosada de la membrana muscular en la unión. El espacio entre el nervio y la membrana muscular engrosada es comparable con la hendidura sináptica en las sinapsis. Esta estructura completa se conoce como unión neuromuscular o mioneural⁽¹⁹⁾.
- Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND): son relajantes neuromusculares que se unen al receptor postsináptico en una forma competitiva, mediante la unión a una de las subunidades α del receptor⁽¹⁸⁾, con lo cual no puede actuar de inmediato el agonista fisiológico (ACh). Se dividen en varias familias: esteroidea, bencilizoquinolinicos⁽²⁰⁾.
- Bromuro de Rocuronio: es un compuesto aminoesteroide con similitud estructural con bromuro de vecuronio y pancuronio⁽¹⁸⁾. Es de baja potencia, con una DE95 de 0,3mg/kg, propiedad que le confiere su corta latencia al efecto máximo, al necesitar administrar mayor carga molecular respecto a otros BNMND. Después de una dosis de 0,6mg/kg (2 x DE95), la latencia al efecto necesario para intubación es solo 45 a 90 segundos permitiendo la intubación en promedio al minuto. Duración de la acción es de 30 a 40 minutos; con una dosis de mantenimiento de 0,06 a 0,15 mg/kg cada 15 a 20 min y dosis continúa por infusión de 0,3 a 0,6 mg/kg/h⁽²⁰⁾.
- Bloqueo Neuromuscular Intenso: ocurre en los primeros 6 minutos de la aplicación de un relajante neuromuscular dependiendo de la dosis. Esta fase también se conoce como periodo de no respuesta ya que no ocurre ninguna contracción independientemente del

estímulo aplicado. Indica 100% de ocupación de los receptores nicotínicos por los BNM⁽²¹⁾.

- Bloqueo Neuromuscular Profundo: ocurre posterior al bloqueo intenso y se caracteriza por la ausencia de respuesta al tren de cuatro (TOF) y la aparición del conteo postetánico (PTC). No se puede determinar con exactitud cuánto durara el bloqueo después de este momento; sin embargo, existe una correlación inversa entre el número de respuestas del PTC y el tiempo necesario para que aparezca la primera respuesta del TOF⁽²¹⁾.
- Bloqueo Neuromuscular Moderado: comienza desde la reaparición de la segunda respuesta del TOF (T2) hasta la cuarta respuesta (T4)⁽²²⁾.
- Bloqueo o Relajación Residual: es la condición clínica determinada por la persistencia del efecto relajante producido por los BNMND más allá de la finalización del procedimiento anestésico y durante el periodo de recuperación⁽⁸⁾. A pesar del uso de BNMND de acción corta y reversión farmacológica del bloqueo neuromuscular, la incidencia de bloqueo residual (BR) a la llegada a UCPA puede ser tan alta como 31 % -64 %⁽⁴⁾. En la mayoría de los estudios publicados, el BR se definió como la presencia de una relación menor de 0,7 entre la cuarta y la primera respuesta ($T4/T1 < 0,7$). En 1996, el Consenso Internacional de Copenhagen para la estandarización de la investigación en el área del BNM propuso como nuevo punto de corte una relación $T4/T1$ de 0,8; sin embargo, fue con los estudios de Erickson y col, quien propuso que el retorno a la normalidad de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y de la función muscular requiere la presencia de una relación $T4/T1$ mayor o igual a 0,9, ya que por debajo de este valor, hay alteración de la protección de la vía aérea superior frente a la regurgitación y aspiración del contenido gástrico⁽⁸⁾.
- Aceleromiografía: es una técnica de estimulación basada en la segunda ley de Newton: fuerza es igual a la masa por la aceleración. La masa es constante y si se conoce la aceleración es posible determinar la fuerza de contracción (grado de bloqueo neuromuscular). Se utiliza una pieza de cerámica con electrodos en ambos bordes. La exposición de la pieza a una fuerza de contracción genera un voltaje que es proporcional a la aceleración con la que se mueve la pieza. Esta señal se traslada a una pantalla en términos numéricos que permiten evaluar el grado de bloqueo. En la actualidad existe al menos un monitor para aceleromiografía, el TOF-Watch®⁽²¹⁾.

- **Conteo postetánico (PTC):** método de monitorización instrumental de la relajación neuromuscular que se basa aplicando un estímulo tetánico (50 Hz por 5 segundos) y observando la respuesta postetánica a una estimulación única de 1 Hz aplicada 3 segundos después de terminado el estímulo tetánico. De este modo, se puede observar clínicamente el fenómeno de potenciación post-tetánica, que consiste en que la primera respuesta después de una estimulación tetánica, se amplifica durante un periodo que puede durar hasta 30 segundos después de la estimulación tetánica, debido al aumento de la síntesis y movilización de ACh. Durante el bloqueo intenso, no hay respuesta ni al estímulo tetánico ni al conteo postetánico. Una vez el grado de bloqueo disminuye y se vuelve profundo (antes de que aparezca la primera respuesta del TOF) aparece la primera respuesta del conteo postetánico. Para cada relajante neuromuscular en particular, el tiempo necesario para que reaparezca la primera respuesta del TOF durante un bloqueo profundo se relaciona de manera inversa con el número de respuestas en el conteo postetánico, sirviendo entonces como predictor de la recuperación. De esta manera, para los relajantes de acción intermedia (atracurio, cisatracurio, rocuronio y vecuronio) el tiempo para que aparezca la primera respuesta del TOF después del primer conteo postetánico es en promedio de 10 a 20 minutos ⁽²¹⁾.
- **Tren de cuatro (TOF):** consiste en la aplicación de 4 estímulos supra máximos cada uno de 0.5 Hz (total de 2 Hz) a un nervio periférico de 0,2 segundos de relajación en un tiempo de 2 segundos. Cada estímulo genera una contracción muscular que se desvanece progresivamente entre la primera y la cuarta respuesta. La sensibilidad del TOF para detección de relajación residual es mayor que la del estímulo único y es comparable al estímulo tetánico. Igualmente, al no ser un estímulo tetánico sino de impulsos cortos elimina el fenómeno de facilitación postetánica que puede generar falsos negativos en la evaluación de relajación residual; por esta razón, no debe repetirse en un periodo menor a 12 segundos ⁽²¹⁾.
- **Cociente TOF ratio:** es la relación al dividir la amplitud de la cuarta respuesta por la amplitud de la primera respuesta para expresar el radio T1/T4 o en porcentaje en caso de multiplicar este radio por 100. En el paciente sin bloqueo o con bloqueo despolarizante puro las 4 respuestas deben ser iguales (radio de 1 o 100%). En los pacientes con bloqueo no despolarizante o bloqueo de fase II posterior a la aplicación de

succinilcolina la amplitud de la Cuarta respuesta es menor a la primera y el radio del TOF es menor a 1. La cuarta respuesta (T4) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 75% (altura de la primera respuesta: 25% del control). La tercera respuesta (T3) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 80% (altura de la primera respuesta: 20% del control). La segunda respuesta (T2) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 90% (altura de la primera respuesta: 10% del control). La primera respuesta (T1) desaparece a una profundidad de bloqueo del 100% (altura de la primera respuesta 0%, bloqueo intenso) ⁽²¹⁾.

- Sugammadex: Es una ciclodextrina modificada que presenta una alta capacidad para unirse selectivamente con bloqueantes neuromusculares esteroideos en una proporción de 1:1 (rocuronio>vecuronio>pancuronio). Forma complejos que disminuyen los niveles plasmáticos libres de estos curares, favoreciendo su eliminación renal en las primeras 8 horas, y por tanto, disminuye el tiempo de bloqueo de los receptores nicotínicos de la placa neuromuscular. El sugammadex es biológicamente inactivo, no se une a las proteínas del plasma, es seguro y bien tolerado. Su seguridad ha sido evaluado en estudios de fase I y II. Con algunos efectos adversos más frecuentes ($\geq 5\%$ incidencia) de los cuales se han reportado casos de vómitos, pirexia, dolor de cabeza, boca seca, parosmía, sensación de cambios de temperatura, constipación, mareo y dolor. La habilidad de unión del sugammadex con otros compuestos esteroideos es clínicamente insignificante y es aproximadamente de 120-700 veces menor a su unión con el rocuronio, esta alta afinidad es causada por la unión del grupo carboxilo de la cadena lateral cargado negativamente con el nitrógeno cuaternario cargado positivamente del rocuronio ^(23,24).
- Sulfato de magnesio: el magnesio (Mg) es un catión importante que juega un rol esencial en muchas funciones fisiológicas como: procesos metabólicos que requieren energía, síntesis de proteína, mantenimiento de la integridad de membranas celulares, excitabilidad neuromuscular y, contracción muscular. Actualmente es empleado para fines terapéuticos y se administra en forma de sales, entre las cuales cabe destacar al sulfato de Mg. Esta sal posee una gran variedad de efectos benéficos sobre el organismo, entre los cuales se puede mencionar un efecto antioxidante, propiedades neuro y cardioprotectoras, efecto anticonvulsivante, propiedades broncodilatadoras y efectos

vasodilatadores, entre otras. Así, es administrado para una gran cantidad de desórdenes clínicos, entre los cuales se puede destacar: pre-eclampsia y partos pretérminos, tratamiento de arritmias cardíacas, control de la hipertensión arterial durante la cirugía para feocromocitoma, para prevención de dolor post-operatorio, para acelerar la intubación traqueal o como adyuvante a la intubación traqueal sin relajante muscular, procesos de isquemia cerebral, asma, migrañas, y Síndrome Irukandji entre otros ^(5,12).

Un exceso de sulfato de magnesio tiene al menos tres efectos distintos sobre la unión neuromuscular. En primer lugar, disminuye la cantidad de ACh que se libera en las terminales nerviosas motoras por la inhibición de los canales de calcio voltaje dependiente tipo P/Q. En segundo lugar, disminuye la acción de despolarización de la ACh en la placa terminal. Y en tercer lugar, deprime la excitabilidad de la membrana de la fibra muscular. El sulfato de magnesio per se provoca el bloqueo neuromuscular significativo sólo a altas concentraciones plasmáticas (de 5 a 10 mM). Sin embargo, en la presencia de agentes bloqueantes neuromusculares, concentraciones de sulfato de magnesio mucho menores (≥ 1 mM) pueden inhibir la transmisión neuromuscular debido a que en este caso más ACh es necesaria para producir un grado normal de despolarización en la placa terminal. La prolongación de la duración del bloqueo neuromuscular aumenta el riesgo clínico relevante de parálisis post-operatoria y por lo tanto pueden comprometer la sobrevivencia del paciente. Por lo que para evitar el bloqueo neuromuscular residual, la reversión farmacológica fiable debe lograrse antes de la extubación del paciente ⁽⁵⁾.

Los niveles plasmáticos de sulfato de magnesio considerados terapéuticos, basados en la experiencia clínica, oscilan entre 4-8 mg/dl; encontrándose signos y síntomas de toxicidad de acuerdo a los niveles plasmáticos: entre 9-12 mg/dl hay pérdida de reflejos patelares, signos tempranos de intoxicación como náuseas, calentura, somnolencia, visión doble, dificultad para hablar y debilidad; por ≥ 12 mg/dl hay deterioro de los músculos respiratorios, pudiendo causar hipoxia; entre 15-17mg/dl hay parálisis muscular y paro respiratorio; y por ≥ 30 g/dl causa paro cardíaco⁽²⁵⁾. El antídoto ante la intoxicación con SM es el gluconato de Calcio, siendo el tratamiento muy efectivo cuando ocurre compromiso respiratorio; la administración endovenosa de gluconato de calcio 5-10 meq (10-20 ml de gluconato de calcio al 10%), puede revertir

tanto la depresión respiratoria y el bloqueo cardíaco, al menos temporalmente. Tratar la hipotensión con agentes vasopresores tipo dopamina. Puede ser necesario la ventilación mecánica o maniobras de resucitación. La hemodiálisis extrae rápidamente el magnesio, y es el único método de eliminación en pacientes anuricos ⁽¹²⁾.

Objetivo general.

Comparar el tiempo de obtención del cociente TOF mayor a 0.9 posterior a la reversión con sugammadex en pacientes con bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio pretratados con sulfato de magnesio versus placebo.

Objetivos específicos.

1. Determinar el tiempo de aparición de T1 en cada grupo estudiado.
2. Medir las variables hemodinámicas en cada grupo estudiado.
3. Determinar la dosis total de bromuro de rocuronio en cada grupo estudiado.
4. Determinar el tiempo quirúrgico en cada grupo estudiado.
5. Determinar efectos secundarios del uso de sulfato de magnesio.

METODOS

Tipo de estudio: prospectivo, comparativo, aleatorizado, doble ciego.

Población y muestra.

La población total del estudio se representó por todos los pacientes que ameritaron anestesia general en el área quirúrgica del hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño”, que fueron a cirugía abdominal electiva de más de 1 hora de duración. El tiempo necesario para revertir un bloqueo moderado inducido por rocuronio con sugammadex 2 mg / kg al cociente TOF 0.9 está en promedio de 2 minutos, se espera en los pacientes tratados previamente con sulfato de magnesio el tiempo de reversión se prolonga más de 50%, por lo tanto a 3 minutos o más. Para encontrar una diferencia significativa de al menos esta amplitud con un margen de error de 0,05, para un diseño paralelo serían necesarios diecisiete (n=17) pacientes por grupo, para una muestra total de treinta y cuatro (n=34) pacientes. El tipo de muestreo será probabilístico

aleatorizado. De los cuales 1 paciente de cada grupo de estudio se retiró de la investigación (n=2) por prolongación del tiempo quirúrgico.

Variables

Dependiente: Efecto---- Tiempo de reversión (obtención de cociente T4/T1>0.9) en pacientes con bloqueo neuromuscular inducido con bromuro de rocuronio.

Independiente: Causa---- administración de sugammadex.

Intervinientes:

- Edad (años).
- Sexo (M/F).
- Talla (mts).
- Peso (Kg).
- IMC (Kg/mt²).
- Estatus Físico (ASA).
- Dosis total de rocuronio (mgs).
- Frecuencia Cardíaca (pulsaciones x min).
- Presión arterial sistólica (mmHg).
- Presión arterial diastólica (mmHg).
- Presión arterial media (mmHg).
- Tiempo quirúrgico
- Efectos secundarios
- Tiempo de reaparición de T1

Operacionalización de variables.

VARIABLE	DIMENSIÓN	TIPO	INDICADOR	SUBINDICADOR
Sexo	Clínica	Cualitativa nominal	M= masculino F= femenino	
Edad	Clínica	Cuantitativa continua	Años	18-65 años

ASA	Clínica	Cualitativa Ordinal	<p>ASA I: paciente sano, sin patologías sistémicas.</p> <p>ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada.</p> <p>ASA III: Paciente con enfermedad sistémica grave, pero no incapacitante.</p> <p>ASA IV: Paciente con enfermedad sistémica grave e incapacitante, que constituye además amenaza constante para la vida, y que no siempre se puede corregir por medio de la cirugía.</p> <p>ASA V: Se trata del enfermo terminal o moribundo, cuya expectativa de vida no se espera sea mayor de 24 horas, con o sin tratamiento quirúrgico</p>	<p>ASA I: paciente sano, sin patologías sistémicas.</p> <p>ASA II: Paciente con enfermedad sistémica leve, controlada.</p>
Peso	Clínica	Cuantitativa Continua	Kilogramos (kgs)	

Talla	Clínica	Cuantitativa Continua	Metros (mts)	
Índice de masa Corporal	Clínica	Cuantitativa Continua	<18,5 kg/m ² bajo de peso 18,5-24,9 kg/m ² normal 25-29,9kg/m ² sobrepeso 30-34,9 kg/m ² obesidad grado I 35-39,9 kg/m ² obesidad grado II >40 kg/m ² obesidad mórbida	18,5-24,9 kg/m ² normal 25-29,9kg/m ² sobrepeso
Frecuencia cardíaca	Clínica	Cuantitativa discreta	Latidos x minuto (lxmin)	
Presión arterial sistólica	Clínica	Cuantitativa discreta	mmHg	
Presión arterial diastólica	Clínica	Cuantitativa discreta	mmHg	
Presión arterial media	Clínica	Cuantitativa discreta	mmHg	
Temperatura	Clínica	Cuantitativa Continua	Grados centígrados (°C)	>36°C
Dosis total de bromuro de rocuronio	Clínica	Cuantitativa Continua	Miligramos (mgs)	

Tiempo de aparición de T1	Clínica	Cuantitativa Continua	Minutos (min)	
Tiempo quirúrgico	Clínica	Cuantitativa continua	Minutos (min)	>60 min
Efectos adversos	Clínica	Cualitativa nominal	Presencia	

Criterios de Inclusión.

1. ASA I y II
2. Pacientes de 18 a 65 años
3. Cirugía abdominal electiva que requieran anestesia general con relajación neuromuscular mayor a 1 hora de tiempo quirúrgico.

Criterios de Exclusión.

1. Obesidad (IMC mayor a 30 Kg/m²)
2. Insuficiencia renal y hepática
3. Vía aérea y ventilación difícil.
4. Hipersensibilidad al sugammadex y al bromuro de rocuronio
5. Ingesta de calcio antagonista como nifedipina o digitálicos.
6. Distrofias musculares (miastenia gravis).
7. Bloqueos de conducción cardiacos (AV, haz de His).

Procedimientos.

Previa aprobación por el Comité de Ética del Hospital, por la Comisión de Estudios de Postgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela, por la Comisión Académica del Curso de Especialización y firma del consentimiento informado por parte de los pacientes; se incluyó pacientes respetando los criterios de inclusión y exclusión explicados anteriormente. Todos los pacientes cumplieron con el ayuno requerido de 8 horas previas a acto quirúrgico; en el área de pre-anestesia un asistente externo al estudio realizó una asignación aleatoria de los pacientes con sobres cerrado, los pacientes que eligieron el sobre S se le indico

una infusión de sulfato de magnesio de 50 mg/kg diluidos en 100cc de sol. 0.9% a pasar en 15 minutos, y a los que eligieron el sobre P, se les indico 100 de solución 0.9% sin agregados.

A la entrada a quirófano, se utilizó monitorización ASA estándar con pulsioximetría, electrocardiograma de superficie, presión arterial no invasiva, capnografía y capnometría para CO₂ teleexpirado (ETCO₂) (a través de monitor Cardiacap 5, DatexOhmeda) y temperatura central (a través de un termómetro timpánico marca Phillips). Se administró una dosis ansiolítica de midazolam 0,04 mg/kg vía intravenosa.

La monitorización neuromuscular se llevó a cabo con un estimulador de nervios periféricos (TOF-Watch; Organon, Inc., Dublin, Irlanda) y a través de la aceleromiografía se determinó el cociente TOF (T4/T1) de acuerdo a las pautas internacionales de uso. Los electrodos de superficie (3M HealthCare, Neuss, Alemania) se colocaron sobre la piel limpia a nivel del lado cubital del antebrazo proximal a la muñeca de la mano a examinar y un transductor piezoeléctrico en la porción interfalángica distal del dedo pulgar en su lado palmar asegurándolo con un adaptador de mano (Adaptador Mano ®; Organon Ltd.), para estimular el musculo abductor del pulgar. La temperatura central > 36°.

La inducción anestésica se realizó con Fentanyl 3mcg/kg, lidocaína 1% 1mg/kg, propofol 1,5 – 2,5 mg/kg; posterior a la perdida de la conciencia se ventilo al paciente a través de una máscara facial administrando una fiO₂ de 100%. Luego se hizo la calibración de la aceleromiografía, para medir la altura de la primera y cuarta respuesta del TOF (T1 – T4), posterior a esto, se administró la dosis intravenosa de bromuro de rocuronio 0,6 mg / kg a todos los pacientes, procediendo con la intubación orotraqueal cuando se comprobó la ausencia de respuesta al TOF. El paciente se conectó a ventilación mecánica modo volumen control, administrando 5 a 6 cc/kg de volumen tidal, manteniendo los niveles de CO₂ normocapnicos. En el transoperatorio, se utilizó anestesia total intravenosa (TIVA) utilizando una bomba de infusión volumétrica. (Infusomat ®; Braun Medical SA, Sempach, Suiza), administrando dosis hipnóticas de propofol de 75 a 150 mcg/Kg/min y dosis de remifentanyl de 0.1 a 0.3 mcg/kg/min, la monitorización de la relajación neuromuscular se hizo cada 15 minutos y se midió el tiempo de aparición de la primera respuesta al TOF en ambos grupos de estudio, cuando se observó por medio del TOF más de dos respuestas se administró dosis de mantenimiento de bromuro de rocuronio a 0,15 mg/kg para mantener el grado de relajación entre una y dos respuestas del tren de cuatro.

La infusión de propofol se discontinuó 15 minutos previos, y la infusión de remifentanyl se disminuyó al 50% diez minutos previos a la finalización del procedimiento quirúrgico, adicionalmente se colocó una dosis analgésica de morfina a 0.01 mg/ kg quince minutos previos al final de la cirugía.

El tiempo necesario reportado por la bibliografía para revertir el bloqueo moderado inducido por rocuronio con sugammadex 2 mg / kg al cociente TOF 0.9 está en promedio de 2 minutos, para bloqueo profundo el tiempo de reversión es de 3 minutos; además, lo esperado es que en los pacientes tratados previamente con sulfato de magnesio el tiempo se puede prolongar más de 50%. Para la reversión neuromuscular si el paciente presentó un bloqueo moderado por TOF se administró sugammadex 2mg/kg, y si el paciente presentó bloqueo profundo se administró sugammadex a 4 mg/kg; a partir de ese momento se midió el tiempo total de recuperación del bloqueo moderado o profundo que iría desde la administración del reversionador hasta la obtención de un cociente TOF > 0.9; la extubación de los pacientes se siguió de acuerdo a la recuperación del bloqueo neuromuscular y por los indicadores clínicos de reversión recomendados (sostén cefálico > 5 segundos, presión manual, apertura ocular a la orden, fuerza inspiratoria -20 cmH₂O, capacidad vital > 15 cc/kg).

Las variables hemodinámicas se midieron y anotaron previo a la inducción, 2 minutos posterior a la intubación, 1 minuto posterior a la incisión quirúrgica, 2 minutos previo a la reversión y 2 minutos posterior a la extubación. En la unidad de cuidados postanestésicos se interrogaron a los pacientes los efectos secundarios de los fármacos. Los datos del estudio fueron recolectados en un cuestionario que completaron los investigadores, con la información del paciente, la cirugía y las variables de dicho estudio.

Tratamiento estadístico adecuado.

Una vez recolectados los datos, fueron vaciados en una tabla maestra realizada en Microsoft®Excel y posteriormente presentados en tablas de distribución de frecuencias (absolutas y relativas) según los grupos en estudio (pacientes bajo anestesia general pretratados con sulfato de magnesio y grupo placebo), todo sobre la base de los objetivos específicos inicialmente planteados. Se compararon los promedios de los indicadores hemodinámicos en los diferentes momentos de la investigación según los grupos en estudio a través de la prueba de hipótesis para diferencia entre medias (t student) y para las variables intragrupal se utilizó

una prueba t para muestras relacionadas. También se asoció la presencia de efectos secundarios según los grupos de estudio a través del análisis no paramétrico de Chi cuadrado para independencia entre variables; Se adoptó como nivel de significancia estadística P valores inferiores a 0,05 ($P < 0,05$) y para tales fines se utilizó el procesador estadístico Statgraphics Plus 5.1.

ASPECTOS ADMINISTRATIVOS

Institucionales: Hospital “Dr. Miguel Pérez Carreño.

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

Equipos: Estimulador de nervios periféricos TOF-Watch; marca Organon, Monitor CARDIOCAP 5 DátexOhmeda, bomba de infusión volumétrica. Marca Infusomat, Termómetro timpánico, Sugammadex ampollas de 100 mg/cc (200 mg c/u).

Instrumentos: Sobres, instrumento de recolección de datos, consentimiento informado del paciente.

Presupuesto de gastos: Autofinanciado por los autores.

RESULTADOS

Dentro de las características demográficas de la muestra en estudio se observó que en el grupo placebo el género masculino (9 casos) predominó levemente por encima del femenino (7 casos), mientras que el grupo pretratado con sulfato de magnesio registró similar proporción en cuanto al género (8 casos por igual). El riesgo quirúrgico más frecuente en ambos grupos estudiados fue el ASA I (9 casos por igual). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los promedios de edad, peso, talla, IMC y tiempo quirúrgico según los grupos en estudio ($p > 0,05$), por lo que puede decirse que son equiparables (Tabla 1).

De los 32 pacientes se registró un tiempo promedio para la obtención del cociente TOF mayor a 0,9 posterior a la reversión con sugammadex de 2,44 minutos \pm 0,10, donde el grupo de sulfato de magnesio obtuvo un tiempo mínimo de 1,7 minutos, un tiempo máximo de 3,12 minutos, con una media y desviación estándar de $2,37 \pm 0,55$ respectivamente. Por su contraparte el grupo placebo obtuvo un tiempo mínimo de 1,80 minutos, un tiempo máximo de 3,07 minutos, con una media y desviación estándar de $2,51 \pm 0,54$ respectivamente. Donde aquellos pacientes que fueron pretratados con sulfato de magnesio registraron un tiempo promedio menor que el grupo placebo, sin embargo tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) por lo que puede decirse que ambos promedios fueron similares (Tabla 2).

En relación al número total de pacientes se registró un tiempo promedio de aparición de T1 de 33,44 minutos \pm 2,24, con una variabilidad promedio de 12,66 minutos, un tiempo mínimo de 15 minutos (registrado por el grupo placebo), un tiempo máximo de 60 minutos (registrado por el grupo de sulfato de magnesio). Donde los pacientes que fueron pretratados con sulfato de magnesio registraron un tiempo promedio mayor que el grupo placebo con una media y desviación estándar de $43,44 \pm 7,69$ y $23,44 \pm 7,69$ respectivamente, siendo tal diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabla 2).

Con referente a la dosis total de bromuro de rocuronio entre los grupos, en el grupo de sulfato de magnesio sólo 12 pacientes (37,5%) requirió de dosis adicional de bromuro de rocuronio y del grupo placebo todos la ameritaron (16 casos= 50%). Por lo que se registró un promedio de dosis total de dicho relajante neuromuscular de 11,72 mg \pm 1,23, con una variabilidad promedio de 7,01 mg, evidenciándose en el grupo sulfato de magnesio una media de 8,19 mg \pm 5,51 y en el grupo placebo una media de 15,25 mg \pm 6,67. Siendo aquellos pacientes que fueron pretratados con sulfato de magnesio quienes registraron un promedio de

dosis de bromuro de rocuronio total menor que el grupo placebo, tal diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Tabla 2).

Al evaluar los indicadores hemodinámicos se registraron promedios superiores en todos los momentos entre los pacientes que conformaron el grupo placebo. En la frecuencia cardiaca tales diferencias se vieron mayormente acentuadas al momento de la reversión y en la extubación ($p < 0,05$). Con respecto a la tensión arterial sistólica la única diferencia estadísticamente significativa fue al momento de la extubación ($p < 0,05$). En la tensión arterial diastólica en todos los momentos de la investigación las diferencias entre los promedios fueron significativas ($p < 0,05$), lo mismo que en la tensión arterial media, donde el comportamiento del grupo placebo fue al aumento, mientras que en el grupo que recibió sulfato de magnesio la tendencia fue a la disminución desde el inicio hasta la extubación, siendo todas diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) (Tabla 3). Por otro lado, se aplicó una prueba t para muestras relacionadas, donde se comparó cada grupo en estudio a través del “proceso”, tomando la primera variable hemodinámica como variable basal, observando que durante el mismo no ocurrió variación en los registros con el inicial, por lo que no hubo diferencia significativa ($p < 0,05$) (Tabla 4).

Sólo 3 pacientes presentaron efectos secundarios, todos del grupo que recibió sulfato de magnesio, de los cuales 2 pacientes presentaron náuseas y sólo uno presentó vómito. Sin embargo tal diferencia no fue estadísticamente significativa ($p > 0,05$) por lo que se puede decir que ambos promedios fueron similares (Tabla 5).

DISCUSIÓN

En la presente investigación se había planteado la hipótesis sobre la eficacia del Sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por Bromuro de Rocuronio en pacientes que recibieron una dosis intravenosa previa de sulfato de magnesio a 50 mg/kg de peso. El uso de sulfato de magnesio demostró que el empleo de este fármaco comparado con el uso de placebo no modificó significativamente el tiempo de reversión para la obtención del cociente TOF mayor a 0,9, a pesar de que dicho tiempo fue menor en el grupo de sulfato de magnesio. Sin embargo, se evidenció un aumento estadísticamente significativo a la aparición de T1, por lo que requirió menor dosis de bromuro de rocuronio, con disminución de valores de presión arterial media y presión arterial diastólica principalmente.

Tanto el Sulfato de Magnesio y el Bromuro de Rocuronio, se utilizan ampliamente en la práctica clínica. Una mejor comprensión de la interacción significativa entre los RNMND y otros medicamentos puede permitir que los anestesiólogos puedan predecir la adecuada dosis de intubación y estimar su duración de acción. La capacidad de sugammadex a la rápida reversión de bloqueo neuromuscular es probable que tenga importantes implicaciones clínicas, resultando especialmente útil durante la cirugía prolongada en pacientes que requieran mantenimiento de bloqueo neuromuscular en todo el procedimiento, y también resulta beneficioso cuando la cirugía termina prematuramente ^(5, 7, 9,12).

Por lo que una dosis intravenosa de sulfato de magnesio administrado 15 minutos antes de la inducción de la anestesia en infusión no tuvo ningún efecto sobre la capacidad de las dosis recomendadas de sugammadex para revertir bloqueo neuromuscular producido por una dosis de intubación de rocuronio (0.6mg/kg) después de la recuperación espontánea a moderada (2mg/kg) y niveles profundos de bloqueo (4mg/kg). A pesar de este efecto obvio de Sulfato de Magnesio en la unión neuromuscular, este no afecta a la eficacia de la reversión con sugammadex. De igual manera, no hubo diferencia en la inversión promedio momentos después de la reversión de un bloqueo moderado o profundo entre los pacientes que había sido tratado previamente con sulfato de magnesio y los que recibieron placebo ⁽⁵⁾.

Existe un acuerdo general de que una relación TOF de 0,9 o mayor debe lograrse antes de la extubación traqueal. Aunque estudios recientes sugieren que una relación TOF de 0.9 puede no representar una recuperación completa de la función neuromuscular cuando se mide

por aceleromiografía, ningún paciente incluido en un ensayo de sugammadex hasta la fecha que hayan alcanzado una relación TOF de 0.9 usando esta técnica tiene signos o síntomas de bloqueo neuromuscular residual mostrados. Para mejorar la fiabilidad de la detección de bloqueo residual neuromuscular, el dispositivo se calibró al inicio del estudio, como se ha recomendado en las últimas publicaciones ^(5, 7, 9,12).

El tiempo promedio de recuperación espontánea T1 definitiva fueron consistentemente más larga en el grupo S en comparación con T1 del grupo P. Sin embargo, no hubo una reducción en las amplitudes de T1 inmediatamente después de la infusión de sulfato de magnesio en comparación con el placebo. El magnesio reduce la altura de todas las contracciones de la respuesta al TOF y por lo tanto no tiene mucho efecto en la relación TOF. Por tanto, se analizó la evolución en el tiempo de los cambios en la altura de la primera contracción del complejo TOF (T1) en la administración previa de sulfato de magnesio, bajo las condiciones del estudio, prolonga el bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio, pero no aumentó la velocidad de inicio. Obteniendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el tiempo de recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular (T1), que es mayor para el grupo que uso sulfato de magnesio ^(9, 15,16).

Además de la atenuación de la relación TOF. Se midió el tiempo de intervalos necesarios para la recuperación T1 final después de sugammadex. Las comparaciones de los tiempos medios necesarios para la recuperación final de T1 entre los pacientes que habían recibido sulfato de magnesio o placebo no revelaron ninguna diferencia. Si aceptamos la premisa de que solo la transmisión neuromuscular debe superar el valor de 90% del control para la recuperación neuromuscular que se considera aceptable.

En cuanto a los resultados sobre la dosis total requerida de Bromuro de Rocuronio utilizada en cada grupo de estudio, se evidencio al igual que otras publicaciones realizadas, resultados similares a la duración del bloqueo neuromuscular, en los que se demostró que la administración previa de sulfato de magnesio prolongo consistentemente el bloqueo neuromuscular inducida por bloqueantes neuromusculares de acción intermedia, requiriendo menor dosis de mantenimiento de dicho relajante neuromuscular en el grupo de sulfato de magnesio. En contraste, con otros estudios se prescindió el uso de agentes anestésicos volátiles porque se consideran un factor de confusión en este contexto; todos los pacientes fueron

anestesiados utilizando anestesia total intravenosa con propofol y remifentanil. En general, la acción de los RNMND es potenciado por el sulfato de magnesio, es decir que ésta interacción prolonga consistentemente el bloqueo neuromuscular inducido por agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes^(9, 12,15).

El magnesio hace más lentos los impulsos del nodo senoauricular y prolonga el tiempo de conducción. El fármaco produce vasodilatación y a altas dosis disminuye las resistencias sistémicas periféricas, corrigiendo además las arritmias y la insuficiencia cardiaca congestiva; por lo que es un sedante cardiaco que disminuye la excitabilidad del miocardio. Por tanto al ser aplicado en dosis terapéuticas (bajas) como en el presente estudio se evidencio en dicho grupo, valores de variables hemodinámicas por debajo de los pacientes en los que se utilizó cloruro de sodio (placebo), sin implicaciones clínicas, teniendo mayor significancia estadística la presión arterial media y presión arterial diastólica. En relación con otras investigaciones realizadas, quienes refieren que a pesar de la acción hipotensora que se produce a la administración de sulfato de magnesio no se aprecian variaciones significativas. De este modo se confirma su acción favorable en este tipo de pacientes, desestimando las opiniones de otros autores sobre la posibilidad de eventos hemodinámicos importantes, cabe resaltar que no se presentaron eventos arrítmicos en ninguno de los pacientes ^(9, 12,15-17).

Para evaluar el uso potencial de la combinación de magnesio-bromuro de rocuronio en la práctica clínica diaria, efectos adversos relacionados con el magnesio es necesario considerar. Entre éstos los reportados se encontró náuseas y vómitos principalmente. Todos eran menores y de corta duración. Estos efectos adversos son poco probable que ponga el riesgo del uso de pretratamiento de sulfato de magnesio antes de la administración del RNMND en la práctica clínica. La administración del fármaco del estudio no tiene que ser interrumpido en cualquier paciente, y ninguno necesita un tratamiento en ningún momento. El magnesio relacionado a efectos adversos probablemente son dosis dependiente. Una revisión sistemática aleatorizada de ensayos que evalúan las posibles propiedades analgésicas de una variedad de regímenes de magnesio en pacientes quirúrgicos (Incluyendo dosis total de sulfato de magnesio de hasta 16 g) no reportaron sobre efectos adversos graves ^(9, 17,26).

Los autores de este estudio plantearon como posibles limitaciones:

- a. Se puede especular la eficacia del sugammadex si se utiliza la infusión endovenosa de sulfato de magnesio de manera continua durante el transoperatorio.
- b. Se desconoce si la administración repetida de bromuro de rocuronio o infusión continúa, pueden debilitar la eficacia de las dosis recomendadas de sugammadex en la reversión del bloqueo neuro-muscular.
- c. Solo se tomaron como muestra pacientes electivos para cirugía abdominal de ginecología y cirugía general del Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño".
- d. La falta de disponibilidad de sistema TIVA-TCI en el centro donde se realizó el estudio.

En conclusión, basándose en los datos previos del efecto del Sulfato de Magnesio en la unión neuromuscular, éste no afecta la eficacia del sugammadex en la reversión del bloqueo neuromuscular (obtención de coeficiente TOF >0,9) a una dosis previa de 50 mg/kg de peso, usando las dosis recomendadas como fármaco revertor (2mg/kg-4mg/kg). Sin embargo, la aparición de T1 se evidencio de forma tardía en el grupo en que se administró sulfato de magnesio. Además, de presentar cambios hemodinámicos menores significativos, sin repercusión clínica, a predominio de la presión arterial media y diastólica, sin eventos adversos y secundarios.

Para futuras investigaciones se recomienda:

- a. Se sugiere utilizar Sugammadex como fármaco revertor, usando como medicamento adicional el sulfato de magnesio a dosis de 50 mg/kg de peso, por ser económico, seguro y efectivo en la anestesia clínica por sus múltiples beneficios estudiados, a pesar de su efecto en la prolongación del bloqueo neuromuscular inducidos por BNMND de acción intermedia.
- b. Usar rutinariamente la monitorización de la relajación neuromuscular, en pacientes sometidos a anestesia general, para precisar el momento de la intubación, la dosis adecuada de mantenimiento de BNMND, mantener las condiciones óptimas durante la cirugía y aplicar las dosis recomendadas de sugammadex según el tipo de bloqueo al final de la intervención quirúrgica.

- c. Realizar nuevos trabajos de investigación relacionados con el empleo de sugammadex y sulfato de magnesio; en diversos esquemas, dosis, vías y formas de administración, y su empleo en diversas cirugías y otro tipo de paciente con el fin de buscar nuevas implicaciones clínicas en relación con esta gamma ciclodextrina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Fabregat J, Candia CA, Castillo CG. La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares. *Revista Colombiana de Anestesiología* 2012; 40(4):293–303.
2. Simao E, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanaesthesia care unit. *Eur J Anaesthesiol* 2013; 30:243–249.
3. Brull SJ, Naguib M, Miller RD, Residual Neuromuscular Block: Rediscovering the Obvious. *International. Anesthesia & Analgesia* 2008; 107: 11-14.
4. Gomes Barbosa MM, *Residual neuromuscular block in a post-anaesthesia care unit: a prospective study*. Trabajo especial de grado. Universidade do porto; 2012.
5. Czarnetzki C, Tassonyi E, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR. Efficacy of Sugammadex for the Reversal of Moderate and Deep Rocuronium-induced Neuromuscular Block in Patients Pretreated Magnesium. *Anesthesiology* 2014; 121(1):59-67.
6. Yang LP, Keam SJ. Sugammadex A Review of its Use in Anaesthetic Practice. *Drugs* 2009; 69 (7): 919-942.
7. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto R. Faster reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex vs neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109 (5): 816-24.
8. Garcia MP, Sergi N, Finkel DM. Incidencia de bloqueo neuromuscular residual al ingreso en la unidad de recuperación. *Revista Argentina de Anestesiología*. 2006; 64(3): 121-129.
9. Czarnetzki C, Lysakowski C, Elia N, Tramer MR. Time course of rocuronium-induced neuromuscular block after pre-treatment with magnesium sulphate: a randomised study. *AnaesthesiolScand* 2010; 54: 299–306.
10. Abad C, Piñero S, Proverbio T, Proverbio F, Marín R. Sulfato De Magnesio: ¿Una Panacea?. *Revista de ciencia y tecnología de América* 2005; 30 (9): 543-549.
11. Hwan Do S. Magnesium: a versatile drug for anesthesiologists. *Korean J Anesthesiol* 2013; 65(1): 4-8.
12. Francisco M, *Bloqueo neuromuscular producido por bromuro de rocuronio en pacientes con hipertensión arterial inducida por el embarazo tratadas con sulfato de magnesio*. Trabajo especial de grado. Universidad Centrooccidental “Lisandro Alvarado”; 2010.

13. Tramer MR, Schneider J, Marti RA, Rifat K. Role of magnesium sulfate in postoperative analgesia. *Anesthesiology* 1996; 84: 340-7.
14. Telci L, Esen F, Akcora D, Erden T, Canbolat AT, Akpir K. Evaluation of effects of magnesium sulphate in reducing intraoperative anaesthetic requirements. *British Journal of Anaesthesia* 2002; 89 (4): 594-8.
15. Kussman B, Shorten G, Uppington J, Comunale ME. Administration of magnesium sulphate before rocuronio: effects on speed of onset and duration of neuromuscular block. *British journal of anaesthesia* 1997; 79:122-124.
16. De Luren LE. *Acción del sulfato de magnesio sobre el inicio de acción y vida media del rocuronio en pacientes intervenidos con anestesia general. Hospital arzobispo Loayza en el 2002.* Tesis especial de grado. Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2002.
17. Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, Martin G. Sugammadex reverses profound vecuronium blockade more rapidly than neostigmine. *Anesthesiology* 2010; 10(1): 15.
18. Lawson NW, Johnson JO, Autonomic nervous system: physiology and pharmacology. En: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK (eds.) *Clinical Anesthesia*. 5th ed. 2006. p. 564-686.
19. Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H. transmisión sináptica y de la unión En: Barrett K, Barman S, Boitano S, Brooks H (Eds.) *Ganong Fisiología Médica*. 23^a edición 2010. p 115-128.
20. Bustamante R. Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes en: Aldrete J, Guevara U, Capmourteres E. *Texto de Anestesiología Teórico-Práctica*. 2^a edición 2004. p. 287-320.
21. Rojas Sierra JI. *Evaluación del rocuronio mediante aceleromiografía en pacientes con sobrepeso u obesidad*. Trabajo especial de grado. Universidad del Rosario; 2013.
22. FuchsBuder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamics studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Actaanaesthesiologiascandinava* 2007; 51:789-808.
23. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesthesia and analgesia*. 2007; 104: 575-81.

24. Martinez N. Sugammadex. Informe para la comisión de farmacia y terapéutica del CHUVI. 2009
25. Sibai BM. Magnesium sulfate is the ideal anticonvulsant in preeclampsia-eclampsia. *American journal of Obstetrics and Gynecology* 1990; 162: 1141-1145.
26. Lysakowski C, Dumont L, Czarnetzki C, Tramer MR. Magnesium as an adjuvant to postoperative analgesia: a systematic review of randomized trials. *Anesthesia and analgesia* 2007; 104: 1532–9.

Anexo 1: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ CI: _____ de _____ años de edad, acepto voluntariamente a participar en el estudio de investigación titulado: reversión con sugammadex en bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio en pacientes pretratados con sulfato de magnesio, realizado por los investigadores: Bortot Carla y Vivas Jesús. Tutorado por el Dr. Nava Danilo se ha solicitado que participe en un estudio que incluye pacientes con el objetivo de comparar el tiempo de reversión (obtención de coeficiente TOF >0,9) con sugammadex en pacientes con bloqueo neuromuscular inducido con bromuro de rocuronio y tratados con sulfato de magnesio y placebo en pacientes sometidos a anestesia general. Esto permitirá al anestesiólogo utilizar una droga ya comprobada para tal uso, representando este hecho una ventaja para usted ya que se espera con dicha droga mejore la calidad de la anestesia con menos complicaciones comparadas con otras. Me han sido explicados los posibles efectos indeseables y los recursos y preparación de los residentes para tratarlos.

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

Además, los datos que me identifican no podrán ser divulgados por los investigadores, a menos que la ley los exija y solo se utilizaran con fines científicos.

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

Firma del paciente: _____ Testigo: _____

Jesús Vivas: _____ Carla Bortot: _____

Teléfono: 414-2150659 Teléfonos: 424-44009559

Fecha: _____

Anexo 2: Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____ CI: _____ de _____ años de edad, acepto voluntariamente a participar en el estudio de investigación: “Reversión con sugammadex en bloqueo neuromuscular inducido por bromuro de rocuronio en pacientes pretratados con sulfato de magnesio”, realizado por los investigadores: Bortot Carla y Vivas Jesús.

Solicitando mi participación una vez administrado una droga como es el sulfato de magnesio antes de la cirugía, para evaluar el tiempo de despertar finalizada la misma, usando como droga revertora el sugammadex que haga posible los movimientos musculares y así poder respirar. Esto permitirá a los anesthesiólogos utilizar dicha droga ya compraba para tal uso, con la ventaja de que la misma mejore la calidad de la anestesia y tener menos complicaciones que ya me han sido explicadas comparadas con otros agentes anestésicos. De igual manera me han descrito los posibles riesgos del uso de la droga como son nauseas, vómitos, tensión arterial baja, dificultad respiratoria, palpitaciones, entre los principales.

Acepto que al firmar este consentimiento no renuncio a mis derechos legales como participante en un estudio de investigación, y, estoy, consciente de interrumpir mi participación en cualquier momento sin que esta decisión me perjudique; así como también, mis datos aportados no podrán ser divulgados por los investigadores.

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

Firma del paciente: _____ Testigo: _____

Jesús Vivas: _____ Carla Bortot: _____

Teléfono: 414-2150659 Teléfonos: 424-44009559

Fecha: _____

Anexo 3.Recolección de Datos

HISTORIA CLÍNICA: _____ **FECHA:** _____

EDAD: _____ **GENERO:** _____ **ASA:** _____

IMC: _____ **TIPO DE GRUPO:** _____

DIAGNOSTICO: _____

PROCEDIMIENTO: _____

PATOLOGIAS ASOCIADAS: _____

DURACIÓN DE LA CIRUGÍA: _____

TIEMPO DE REPARACIÓN DE T1

Tiempo(min)	15'	30'	45'	60'	75'	90'	105'	120'	135'
T1									

DOSIS DE MANTENIMIENTO DE BROMURO DE ROCURONIO (T2)

TOF	Dosis total (mg)
T2	

TIEMPO TOTAL DE RECUPERACIÓN (TOF>0,9) DE BLOQUEO

NEUROMUSCULAR MODERADO/PROFUNDO

TOF	Tipo de bloqueo	Tiempo en llegar a TOF>0,9 (min)
<0,9		

VARIABLES HEMODINÁMICAS

Variables	Inducción	2min posterior de la IOT	1min posterior a la incisión QX	2min previo a la reversión neuromuscular	2min posterior a la extubación
Frecuencia cardiaca (FC)					
Tensión arterial sistólica (TAS)					
Tensión arterial diastólica (TAD)					
Tensión arterial media (TAM)					

EFECTOS ADVERSOS DEL SULFATO DE MAGNESIO

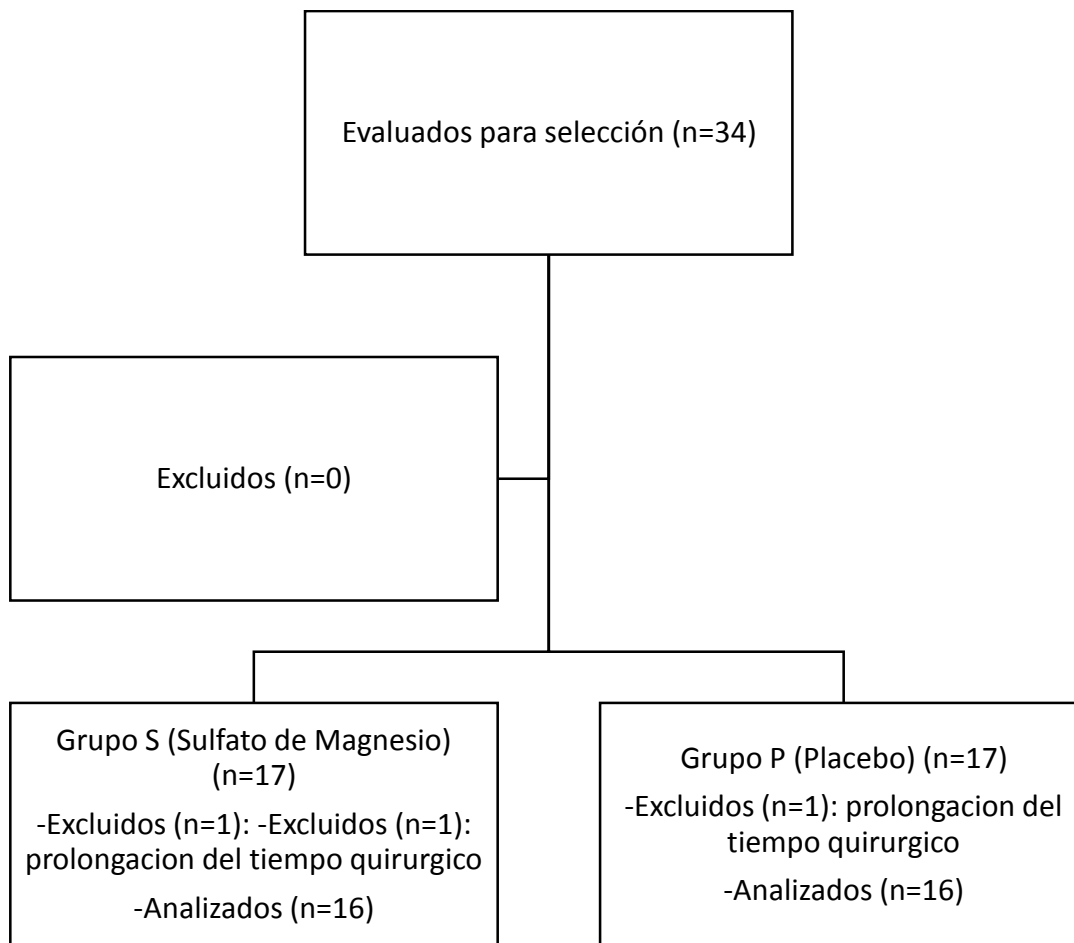
Efecto Adversos	Presente	No Presente
Nauseas		
Vómitos		
Hipotensión		
Depresión respiratoria		
Arritmias		
Otros		

Observaciones:

Anestesiólogo

Paciente

Grafico 1: diagrama de flujo.



Hospital General "Dr. Miguel Pérez Carreño: HMPC

Tabla 1. Características demográficas de la muestra según grupos.

Variable	Grupo S		Grupo P	
n	16		16	
Edad	39,94 ± 13,81		38,75 ± 10,31	
IMC	25,92 ± 2,10		25,66 ± 1,93	
Sexo:				
Masculino	8	50%	9	56,3%
Femenina	8	50%	7	43,7%
ASA:				
I	9	56,3%	9	56,3%
II	7	43,7%	7	43,7%
Tiempo quirúrgico	90,63 ± 19,65		86,88 ± 17,21	

Edad: p = 0,785

IMC: p = 0,712

Tiempo quirúrgico: p = 0,570

ASA: p = 1,000

Sexo: p = 0,723

(*)Media ± Desviación Estándar

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

Tabla 2. Tiempo de obtención del cociente TOF mayor a 0,9, Aparición de T1 y Dosis Total de Bromuro de Rocuronio de la muestra según grupos

Variable	General	Grupo S	Grupo P
Tiempo TOF (minutos)	2,44 ± 0,10	2,37 ± 0,55	2,51 ± 0,54
Aparición de T1 (minutos)	33,44 ± 2,24	43,44 ± 7,69	23,44 ± 7,69
Dosis Total de Bromuro de Rocuronio (miligramos)	11,72 ± 1,23	8,19 ± 5,51	15,25 ± 6,67

Tiempo TOF p=0,483

Aparición de T1 p=0,0000

Dosis Total de Bromuro de Rocuronio p=0,003

(*)Media ± Desviación Estándar

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

Tabla 3. Comparación de los indicadores hemodinámicos según los grupos de estudio en los diferentes intervalos de tiempo mediante prueba de t-student.

Variables	Momento	Grupo S	Grupo P	P
FC	Tiempo 1	74,25 +/- 7,04	80,69 +/- 11,98	0,076
	Tiempo 2	76,44 +/- 7,29	82,69 +/- 12,2	0,091
	Tiempo 3	73,63 +/- 6,6	80,5 +/- 12,44	0,06
	Tiempo 4	70,5 +/- 5,28	85,38 +/- 10,2	0,000*
	Tiempo 5	71,94 +/- 4,86	84,56 +/- 7,62	0,000*
TAS	Tiempo 1	115,81 +/- 10,28	123,94 +/- 19,05	0,147
	Tiempo 2	117,63 +/- 10,68	124,94 +/- 14,97	0,122
	Tiempo 3	115,0 +/- 8,11	119,0 +/- 15,97	0,381
	Tiempo 4	114,38 +/- 8,10	122,69 +/- 14,23	0,054
	Tiempo 5	114,63 +/- 9,29	124,38 +/- 13,81	0,026*
TAD	Tiempo 1	67,25 +/- 10,31	77,44 +/- 10,99	0,011*
	Tiempo 2	67,5 +/- 7,79	78,69 +/- 10,57	0,002*
	Tiempo 3	67,25 +/- 8,12	77,31 +/- 10,71	0,005*
	Tiempo 4	60,0 +/- 6,89	78,38 +/- 6,87	0,000*
	Tiempo 5	60,63 +/- 4,90	81,0 +/- 7,66	0,000*
TAM	Tiempo 1	87,81 +/- 10,19	96,63 +/- 12,16	0,034*
	Tiempo 2	87,19 +/- 7,21	98,31 +/- 9,99	0,001*
	Tiempo 3	86,56 +/- 7,19	95,06 +/- 11,80	0,02*
	Tiempo 4	80,88 +/- 5,48	97,69 +/- 9,71	0,000*
	Tiempo 5	82,06 +/- 4,91	99,13 +/- 9,65	0,000*

FC (frecuencia cardiaca), TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), TAM (tensión arterial media), Tiempo 1 (previo a la inducción), Tiempo 2 (2 minutos posterior a la intubación traqueal), Tiempo 3 (1 minuto posterior a la incisión quirúrgica), Tiempo 4 (2 minutos previo a la reversión neuromuscular), Tiempo 5 (2 minutos posterior a la extubación traqueal).

*Diferencia estadísticamente significativa intergrupala ($P < 0,05$)

(x)Media \pm Desviación Estándar

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

Tabla 4. . Comparación de los indicadores hemodinámicos según los grupos de estudio en los diferentes intervalos de tiempo mediante prueba de t para muestras relacionadas.

	Basal	1	2	3	4
Grupo S	FC	0,570	0,265	0,107	0,165
	TAS	0,464	0,377	0,275	0,367
	TAD	0,393	0,342	0,050	0,066
	TAM	0,336	0,302	0,063	0,124
Grupo P	FC	0,539	0,951	0,162	0,230
	TAS	0,771	0,245	0,773	0,906
	TAD	0,684	0,962	0,747	0,178
	TAM	0,451	0,565	0,700	0,370

FC (frecuencia cardiaca), TAS (tensión arterial sistólica), TAD (tensión arterial diastólica), TAM (tensión arterial media), Tiempo 1 (2 minutos posterior a la intubación traqueal), Tiempo 2 (1 minuto posterior a la incisión quirúrgica), Tiempo 3 (2 minutos previo a la reversión neuromuscular), Tiempo 4 (2 minutos posterior a la extubación traqueal).

*Diferencia estadísticamente significativa intragrupal (P < 0,05)

FUENTE: Instrumento de recolección de datos

Tabla 5. Efectos adversos de la muestra según grupos

Variable	Grupo S		Grupo P		P
Si	3	20%	0	0%	0,069
No	13	80%	16	100%	
Tipo de efecto adverso:					0,191
-Nauseas	2	12,5%	0	0%	
-Vómitos	1	6,3%	0	0%	

FUENTE: Instrumento de recolección de datos