



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL CENTRAL NORTE
PETROLEOS MEXICANOS



“DOSIS EFECTIVA DE SUGAMMADEX PARA REVERTIR LOS EFECTOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA ABDOMINAL”

TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

“ANESTESIOLOGÍA”

PRESENTA:
DRA. REGINA ESPINOZA MARIAN

ASESORES:

DR. ARTURO SILVA JIMENEZ; JEFE DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX

DRA. SHEILA PATRICIA VÁZQUEZ ARTEAGA; MÉDICO ADSCRITO ASESORA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN HOSPITAL CENTRAL NORTE DE PEMEX

DR. GABRIEL OLVERA MORALES; MÉDICO ADSCRITO DE ANESTESIOLOGÍA HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX

DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR; MÉDICO ADSCRITO DE ANESTESIOLOGÍA HOSPITAL CENTRAL NORTE PEMEX



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ASESORES:

DR. ARTURO SILVA JIMÉNEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGÍA Y JEFE DE SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DR. GABRIEL OLVERA MORALES

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. NANCY FABIOLA ESCOBAR ESCOBAR

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA

DRA. SHEILA PATRICIA VÁZQUEZ ARTEAGA

MÉDICO ADSCRITO ASESORA DEL COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DEDICATORIA

A mi familia, esposo Federico, mis padres y hermanos por el apoyo, paciencia y comprensión y tiempo durante la estancia en mi residencia médica con todo lo que conlleva incluyendo el proceso de preparación de tesis.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Elizabeth Arteaga que se ha comportado como una amiga, ejemplo de maestra y quien inició con este proyecto. Espero los resultados le gusten, así como todos mis maestros por dejarnos trabajar y crecer.

Dosis efectiva de Sugammadex para reversión neuromuscular en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal

INDICE

Glosario	5
Introducción	6
Antecedentes	7
Marco Teórico	8
Justificación	45
Hipótesis	46
Objetivos	46
Materiales y Métodos	46
Tipo de estudio	46
Ubicación temporal y espacial	46
Criterios de selección de la muestra	46,47
Variables	48
Análisis estadístico	49
Gráficas	49,50
Resultados	51
Discusión	51
Conclusiones	52
Anexo No 1.	53
Bibliografía	54

GLOSARIO

- BNM: Bloqueo Neuromuscular
- BNMND: Bloqueadores Neuromusculares No Despolarizantes
- BNMRPO: Bloqueo Neuromuscular Residual Postoperatorio
- TOF: Train of Four (Tren de Cuatro)
- IMC: Índice de Masa Corporal
- ASA: American Society of Anesthesiologists
- UCPA: Unidad de Cuidados Postanestésicos
- Rocuronio: bloqueante neuromuscular no despolarizante aminoesteroides, indicado como coadyuvante de la anestesia general para facilitar la intubación endotraqueal tanto en rutina y en la inducción de secuencia rápida, así como conseguir la relajación de la musculatura esquelética en cirugía.
- *Sugammadex*: nueva clase de ciclodextrina que funciona como encapsulador específico de relajantes musculares aminoesteroides, utilizado en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio y vecuronio en la anestesia general.
- Tren de Cuatro: patrón de estimulación utilizado en la monitorización del bloqueo neuromuscular que se induce en la práctica clínica de la anestesia, el cual administra 4 estímulos eléctricos de 2Hz (intervalos de 0.5 segundos).
- Cirugía laparoscópica: técnica quirúrgica que se practica a través de pequeñas incisiones, usando neumoperitoneo con CO₂ y la asistencia de una cámara de video que permite al equipo médico ver el campo quirúrgico dentro del paciente y hacer el procedimiento deseado en el mismo. Se llama a estas técnicas mínimamente invasivas, ya que evitan incisiones mayores requeridos por la cirugía abierta o convencional y posibilitan, por lo tanto, un periodo post-operatorio mucho más rápido y confortable.

INTRODUCCIÓN

Actualmente se realiza con mayor frecuencia la anestesia general para el desarrollo de cirugías electivas donde se necesita asegurar la vía aérea. La anestesia es un estado complejo (estado anestésico) que tiene que cumplir con varios objetivos: hipnosis, analgesia, protección neurovegetativa, amnesia, relajación neuromuscular y sobre todo mantener el equilibrio del medio interno “homeostasis”. Como definición es el acto médico controlado donde el médico anesthesiólogo emplea diferentes fármacos por vía intravenosa e inhalatoria, para lograr los objetivos propios del estado anestésico, y de esta forma permitir que el paciente sea intervenido quirúrgicamente.

Para realizar una cirugía electiva, antes se debe de contar con valoración preanestésica integral, donde se destaquen las condiciones individuales del paciente, sus antecedentes, enfermedades coexistentes, tratamientos y todo aquello que pudiera interactuar con el desarrollo del procedimiento anestésico quirúrgico, incluso al detectar problemas agudos que se puedan mejorar reduciendo los riesgos anestésico quirúrgicos. Sabemos que el 85% de los pacientes que serán sometidos a un procedimiento anestésico quirúrgico electivo cursan con ansiedad, por lo que ameritan tratamiento con ansiolíticos previos al procedimiento.

La anestesia general se divide en estos procedimientos: Inducción, Mantenimiento y Emersión.

En la inducción anestésica generalmente se utilizan benzodiazepinas de acción corta, hipnóticos, relajante muscular, así como opioides.

En este ensayo clínico nos enfocamos al momento de la emersión, donde vemos ciertas problemáticas como el bloqueo residual que imposibilita la extubación segura en cirugías electivas. Se desarrolla un estudio investigando la dosis efectiva del fármaco que revierte el efecto del bloqueo neuromuscular de un aminoéster en este caso del Rocuronio.

ANTECEDENTES

La cirugía laparoscópica, ha demostrado en las últimas décadas ser el abordaje de elección en múltiples entidades de las distintas áreas quirúrgicas.

Las consideraciones anestésicas en el paciente sometido a cirugía laparoscópica, incluyen cambios en los volúmenes de ventilatorios y distribución de los distintos fármacos, por lo que el médico debe tener la certeza de que la recuperación en la función neuromuscular tras una cirugía laparoscópica es completa, debido a la influencia que ejerce el Bloqueo Neuromuscular Residual Postoperatorio (BNRPO), también llamado Recurarización sobre la ventilación y función respiratoria en el periodo de recuperación inmediato. Se ha observado una incidencia importante de BNRPO, por lo que es necesario prestar atención a los posibles eventos adversos y complicaciones que esta relajación residual conlleva.

Los pequeños grados de debilidad muscular, pueden alterar potencialmente la recuperación después de la cirugía laparoscópica y producir complicaciones en la fase postoperatoria inmediata, ocasionando una serie de efectos fisiológicos adversos secundarios a un BNMRPO.

El único método con la suficiente sensibilidad y especificidad para ser confiable en la monitorización de la función neuromuscular es la estimulación de un nervio periférico y la medición de la respuesta evocada en el músculo-esquelético inervado por dicho nervio. La introducción en la anestesiología de un nuevo agente para la reversión del bloqueo neuromuscular y la prevención del bloqueo neuromuscular residual postoperatorio, ha demostrado tener un impacto positivo en el actuar del anestesiólogo frente a todos los pacientes. Por eso, en este estudio se realizó una comparación entre la dosis mínima eficaz a usar en una población mexicana y el tiempo de reversión completa del efecto de bloqueo neuromuscular con Rocuronio utilizado para la inducción anestésica en cirugía laparoscópica abdominal.

MARCO TEORICO

ANESTESIA EN LAPAROSCOPIA ABDOMINAL

Los procedimientos Laparoscópicos han revolucionado el campo actual de la cirugía, Ginecología y Urología modernas; de manera tal que los postgrados quirúrgicos de hoy en día incluyen dentro de sus programas la cirugía laparoscópica como parte de la formación del cirujano. La cirugía laparoscópica posee muchas ventajas en relación a la cirugía tradicional "A Cielo Abierto": Se puede hacer de carácter Ambulatorio, hay una recuperación más rápida, y menos trauma de piel por dejar cicatrices muy pequeñas y menos dolor postoperatorio¹.

El concepto de Laparoscopia fue acreditado a Kellig quien en 1920 visualizo los órganos abdominales de un perro utilizando cistoscopia. En 1923, Jacobeus publicó su experiencia en Laparoscopia en sujetos humanos. Originalmente se utilizó aire atmosférico como agente para insuflar la cavidad abdominal para la laparoscopia, a través unas jeringas que atravesaban la cavidad abdominal por unos orificios hechos par este fin. Este método resultó lento y tedioso, por lo que eventualmente fue remplazado por la caja de Maxwell, el cual era un aparato que originalmente era utilizado para la producción de neumotórax artificiales en pacientes tuberculosos. El aire era barato pero lento de absorberse y si era retenido en el peritoneo o inadvertidamente inyectado en el mesenterio, conducía a un prolongado y severo dolor. En 1933, Fereaus recomendó el uso de CO₂ como agente de insuflación. Era económico, fácilmente disponible, no combustible y su absorción muy rápida, por tanto no causaba dolor en el postoperatorio².

PROCEDIMIENTO LAPAROSCOPICO:

Colocando al paciente en posición de Trendelemburg, se introduce una aguja de "Veress" para laparoscopia en la región infraumbilical hasta llegar a la cavidad abdominal, luego se procede a insuflar CO₂ a través de la aguja hasta alcanzar una presión intra abdominal entre 10 a 15 mm de Hg. Posteriormente, por el sitio de la inserción de la aguja se introduce una cámara de video mediante la cual se visualizan los órganos intra abdominales y que a su vez permitirá ver el sitio de inserción de las diferentes cánulas que se utilizan para los diferentes procedimientos laparoscópicos según el caso.

INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES:

Los procedimientos en los que más se utiliza actualmente la cirugía laparoscópica Incluyen: Colectomía Laparoscópica (que es la cirugía más frecuente por vía laparoscópica), Esterilización quirúrgica, Endometritis, Cura de adherencias intrabdominales y Ginecológicas, Biopsia de ovarios, Histerectomía y algunos otros procedimientos. En el área de emergencia tenemos las Colectitis Agudas, Las apendicitis agudas y obstrucción intestinal por bridas y adherencias³.

Dentro de las contraindicaciones de la cirugía laparoscópica vamos a mencionar: Pacientes con discrasias sanguíneas, o coagulopatías no corregidas, sepsis de punto de partida intrabdominal con peritonitis severa⁴. Patologías cardiorrespiratorias como la insuficiencia cardíaca o respiratoria. Aunque enfermedades crónicas como el asma bronquial, diabetes, hipertensión arterial o insuficiencia vascular sistémica tienen una contraindicación relativa, dependerá del criterio del Anestesiólogo el dar curso a la intervención siempre que se encuentre compensado el paciente⁵.

CAMBIOS FISIOLÓGICOS DURANTE LA ANESTESIA:

Durante la anestesia en cirugía laparoscópica vamos a encontrar una serie de cambios fisiopatológicos que dependerán de la insuflación de CO₂ dentro de la cavidad abdominal, produciéndose alteraciones hemodinámicas, respiratorias, metabólicas y en otros sistemas los cuales debemos tener en cuenta para su manejo y conocer sus probables complicaciones⁶.

1. - Alteraciones Hemodinámicas: Los cambios hemodinámicos que se observan durante la cirugía laparoscópica van a estar determinados por los cambios de posición a que están sometidos los pacientes y por el efecto mecánico que ejerce la compresión del CO₂ dentro de la cavidad peritoneal. Durante la inducción anestésica, las presiones de llenado del ventrículo izquierdo disminuyen provocando a su vez una disminución del índice cardíaco, manteniendo igual la presión arterial media. Estos cambios son debido probablemente a la acción depresora de los fármacos inductores como también por la disminución del retorno venoso por la posición del paciente. Al comenzar la insuflación del peritoneo con CO₂, se va a producir un aumento de la presión arterial tanto sistémica como pulmonar lo cual provoca una disminución del índice cardíaco, manteniendo igual la presión arterial media. La distensión del peritoneo provoca la liberación de catecolaminas que desencadenan una respuesta vasoconstrictora. Hay elevación de presiones de llenado sanguíneo durante el neumoperitoneo, debido a que el aumento de la presión intrabdominal provocará una redistribución del contenido sanguíneo de las vísceras abdominales hacia el sistema venoso, favoreciendo un aumento de las presiones de llenado. También se ha observado una disminución del flujo venoso femoral, cuando aumenta la presión intrabdominal por hiperinsuflación, como consecuencia hay disminución del retorno venoso y la caída de la precarga cardíaca. En resumen, durante el inicio del neumoperitoneo existe un aumento de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares, Otros estudios han demostrado que durante la insuflación del neumoperitoneo habrá un aumento del trabajo cardíaco y consumo miocárdico de oxígeno⁷.

2. - Alteraciones Respiratorias: La insuflación de CO₂ en la cavidad abdominal y el aumento de la presión intrabdominal provocada por el neumoperitoneo son factores que influyen de manera particular en la función pulmonar. Se ha demostrado que durante la laparoscopia se produce una disminución de la compliance pulmonar, del volumen de reserva espiratorio y de la capacidad residual funcional, con el aumento de la presión de pico inspiratoria. Como

consecuencia, se produce una redistribución de flujo a zonas pobremente perfundidas durante la ventilación mecánica, con el aumento del shunt intra pulmonar y del espacio muerto. También se ha observado un aumento en el gradiente de presión arterial de CO₂ (PaCO₂) – presión espirada de CO₂ (PETCO₂), con disminución del pH, esta alteración se puede corregir aumentando el volumen minuto entre 15 y 20% y utilizando PEEP de 5cm de H₂O. Exista también un aumento de la presión pico y la presión meseta que luego se estabilizarán. Cuando se utiliza la posición de Trendelenburg en pacientes con cirugía ginecológica en ventilación espontánea, La presión abdominal así como el desplazamiento de las vísceras en sentido cefálico ejercen presión sobre el diafragma dificultando la respiración, dando como resultado taquipnea e hipercarbia.

Referente a la absorción del CO₂ por el peritoneo, al parecer esta se estabiliza después de los primeros 10 minutos de haber aumentado la presión intrabdominal. Se dice que la presión que ejerce el neumoperitoneo sobre los capilares peritoneales actúa como un mecanismo protector, impidiendo la absorción de CO₂ a través de este. Al final del procedimiento, cuando disminuye la presión intrabdominal por la salida del CO₂, vamos a encontrar una mayor frecuencia de absorción de CO₂ que puede ser registrada mediante la capnografía.

3. - Alteraciones de la función Renal: El aumento de la presión intrabdominal produce una elevación de la presión venosa renal, la cual genera un aumento de la presión capilar intraglomerular. En consecuencia disminuye la presión de perfusión renal. Se ha detectado una disminución del Flujo Plasmático Renal (FPR) y de la tasa de filtración glomerular. En los casos de insuficiencia renal y ante laparoscopias prolongadas, puede haber deterioro de la función renal. El aumento de la presión intrabdominal no afecta la función de los túbulos de intercambio iónico, aclaración y absorción de agua libre.

MANEJO ANESTESICO DE LA CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA:

1. - Medicación Pre Anestésica: Teniendo en cuenta que la Cirugía laparoscópica es un procedimiento que se viene empleando por su abordaje mínimamente invasivo, favoreciendo una pronta recuperación y el reintegro a las actividades diarias del paciente. Debemos entonces utilizar la medicación pre anestésica adecuada que no prolongue la recuperación del paciente. Por lo tanto drogas que puedan prolongar la estadía del paciente en recuperación están relativamente contraindicadas, como por ejemplos opiáceos de larga duración como el fentanil ya que además de prolongar el efecto anestésico puede producir prurito y nauseas en el postoperatorio. Sin embargo queda a criterio del, anesesiólogo su utilización. Para la ansiólisis, es más recomendable utilizar benzodiazepinas, en especial el Midazolam, por su rápido metabolismo y efectos amnésicos. Referente a las nauseas y vómitos postoperatorios se ha revisado una cantidad suficiente de literatura en donde se propone el uso de diferentes drogas para su prevención. El Droperidol sigue siendo un potente antiemético teniendo en cuenta que dosis muy altas producen efectos indeseables como el extrapiramidalismo. El Ondansetron,

que es un antagonista específico de los receptores serotoninérgicos tipo III ha demostrado su eficacia antiemética en cirugía laparoscópica⁸.

2. - Monitoreo: El monitoreo durante la cirugía laparoscópica debe ser lo suficientemente efectivo para detectar los cambios tanto hemodinámicos como respiratorios ya antes descritos, así como también alertar sobre posibles complicaciones. El monitoreo debe incluir cardioscopio para la frecuencia y ritmo cardíaco, Presión arterial con esfigmomanómetro electrónico con ciclos de tiempo ajustables. En lo referente al monitoreo respiratorio es indispensable la observación de las presiones dentro de las vías respiratorias, que por lo general pueden verse en los manómetros de presión de las máquinas de anestesia. De todos los monitores para la cirugía laparoscópica, quizás el más importante sea el capnógrafo, pues medirá la presión espiratoria de CO₂ del paciente, el estado metabólico, nos sirve como monitoreo de desconexión y lo más importante, nos alertará sobre la absorción inadvertida de CO₂. No se justifica el no monitorizar el CO₂ durante la cirugía laparoscópica debido a que al estar insuflando CO₂ al paciente a través de una máquina, el riesgo de embolismo por CO₂ y absorción del mismo estará siempre latente y la única forma de detectarlo es mediante el Capnógrafo. Otros monitores que podemos emplear serán: La oximetría de pulso, monitor de relajación muscular y de gases expirados.

3. - Técnica Anestésica: La Técnica anestésica a emplear dependerá de la experiencia del anestesiólogo, el tipo de intervención y siempre tomando en cuenta los cambios fisiopatológicos que se producen durante la introducción de CO₂ para la realización del neumoperitoneo. Para la colecistectomía laparoscópica por ejemplo, la mayoría de los anestesiólogos prefieren la anestesia general inhalatoria con ventilación controlada, de manera tal que si aumenta la presión de CO₂ espiratoria, se pueda hiperventilar al paciente para "barrer" el CO₂. Sin embargo algunos autores tienen experiencia con la máscara laríngea y la ventilación espontánea; en estos casos se sopesará el riesgo de bronco aspiración y retención de CO₂. Otros autores preconizan el uso de bloqueos regionales a niveles altos para este tipo de cirugías, sin embargo las complicaciones de este procedimiento utilizando sedación son mayores debido al riesgo de hipo ventilación, además del dolor reflejo que se produce por distensión frénica. Otras indicaciones de anestesia regional sería en el área ginecológica, como esterilización, bridas, endometriosis, etc. En estos procedimientos el neumoperitoneo no alcanza presiones tan altas que afecten la ventilación y la hemodinamia del paciente.

Referente a las drogas inductoras no existe alguna preferencia ya que se puede utilizar el Tiopental Sódico como el Propofol siempre y cuando no exista contraindicación para alguno de ellos. Se pueden utilizar relajantes musculares de acción intermedia y corta como el Bromuro de Vecuronio, Besilato de Atracurio o bromuro de Rocuronio, sin embargo hay que tener cuidado con el Atracurio por desencadenar liberación de histamina. Si se desea usar opiáceos, deben usarse opiáceos de acción corta como el fentanil. Para el mantenimiento de la anestesia se puede usar los Halogenados recomendables para la Cirugía ambulatoria como

el Isoflurano, Sevoflurano o Desflurano. Hay que tener en cuenta que una vez se intube al paciente colocar una sonda naso gástrica para descomprimir el estómago, pues muchas veces la distensión gástrica dificulta el visualizar las vísceras abdominales.

En relación al Oxido Nitroso N_2O su uso en laparoscopia sigue siendo muy controversial aunque aun no está contraindicado. Se dice que como es más difusible tenderá a aumentar la presión intrabdominal, otros lo relacionan con la persistencia del dolor en el postoperatorio. En la medida de lo posible se tenderá a realizar el mantenimiento de la anestesia con oxígeno y aire para evitar complicaciones.

COMPLICACIONES DE LA CIRUGÍA LAPAROSCOPICA:

Las complicaciones relacionadas a la anestesia ocurren entre 0,016 a un 0,075% de los pacientes y con muy poca frecuencia son fatales. Las complicaciones pueden dividirse debido a la técnica anestésica, debido a la insuflación de CO_2 o a error en las técnicas e instrumental quirúrgico.

1.- Náuseas y Vómitos: La manipulación del peritoneo parietal y de las vísceras abdominales luego del neumoperitoneo, puede producir una estimulación vagal que desencadenara los reflejos de náuseas, diaforesis y bradicardia. Es por este motivo que debemos tener en cuenta la medicación con Ondansetron, Droperidol y Bloqueantes H_2 previo a la cirugía.

2.- Dolor: Aunque una de las ventajas de la cirugía laparoscópica es la disminución del dolor, esta complicación suele presentarse luego de este tipo de procedimiento. Posterior a la cirugía el CO_2 tiende a acumularse en los espacios subdiafragmático irritando el nervio frénico este por metámeros provocará un dolor a nivel de los hombros y la espalda del cual se quejan los pacientes. Este dolor suele calmar espontáneamente luego de varias horas mientras se absorbe el CO_2 sin embargo, para aliviar la queja del paciente se han empleado analgésicos no esteroideos como el Ketoprofeno, el Ketorolac entre otros. Una técnica preconizada por algunos anestesiólogos es la de dar oxígeno 100% media hora después de haberse retirado el neumoperitoneo para así estar seguros que no quede gas carbónico en la cavidad peritoneal.

3.- Traumatismos: Los traumatismos a los cuales nos referiremos depende de la técnica del cirujano: Traumatismos Viscerales, Hemorragias, punciones de vasos o vísceras sólidas etc. Enfisema subcutáneo, Neumoretroperitoneo, neumotórax, neumomediastino y neumopericardio.

4.- Embolismo Gaseoso: El CO_2 Generalmente es absorbido a través de la superficie peritoneal y disuelto en la sangre venosa. Ocasionalmente el gas puede ser introducido en una arteria o vena mediante una punción accidental de un vaso sanguíneo. De esta manera se produce un embolismo gaseoso cuya incidencia es de 0,002 a 0,016%. El gas embolizado rápidamente llega a la vena cava y a la

aurícula derecha obstruyendo el retorno venoso, disminuyendo el gasto cardiaco y la presión arterial sistémica. El embolismo de CO₂ produce cambios bifásicos en la capnografía: Inicialmente hay un aumento de CO₂ porque se está excretando el disuelto en la sangre. Posteriormente se observa una disminución del mismo debido a un aumento del espacio muerto como consecuencia de la obstrucción de las arteriolas por las burbujas de aire. Los signos clínicos del embolismo aéreo durante la laparoscopia incluyen una repentina y profunda hipotensión, cianosis, taquicardia, arritmias y alteraciones de los ruidos cardiacos los cuales se hacen hipo fonéticos además de conseguirse el signo de " Rueda de Molino" a la auscultación mediante estetoscopio esofágico⁹.

Farmacocinética de los fármacos utilizados durante la anestesia

1. Agentes Inductores

Propofol

El Propofol es extensamente utilizado en la inducción y en el mantenimiento de la anestesia general. Su farmacocinética y farmacodinamia permanecen sin cambios en pacientes con ERET. Se metaboliza principalmente en el hígado y sus metabolitos no tienen actividad farmacológica. Además, esto hace que sea seguro para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes con fallo renal^{66,68}. Las dosis requeridas en infusión son similares en pacientes con ERET y pacientes con función renal normal. Se ha visto que el tiempo de despertar está acortado en pacientes con ERET comparados con pacientes con función renal normal. No se han reportado efectos adversos si se administran bolos intermitentes de Propofol.

Tiopental

El Tiopental es metabolizado casi en su totalidad en el hígado. Sus productos de degradación son excretados por el riñón y el tracto gastrointestinal. Algunos restos se excretan inalterados en orina, sin existir constancia de efecto permanente de este agente en la función renal. Hoy en día casi está en desuso.

Agentes Inhalatorios

Todos los agentes inhalatorios potentes causan una disminución del FSR y de la tasa de filtración glomerular (TFG) dosis-dependiente. La asociación entre los productos del metabolismo inorgánico tipo ion flúor y el fallo renal es conocida desde hace años. Se necesitan niveles de flúor en suero de 50 µmol/l para producir nefrotoxicidad. La máxima concentración de flúor aparece en orina cuando sus niveles en suero son del orden de 20 µmol/l.

Enflurano

Es metabolizado en pequeño porcentaje y en ocasiones causa fallo renal. Los niveles máximos de flúor inorgánico con enflurano son del orden de 20 µmol/l, por lo que no debe usarse en pacientes con daño renal.

Isoflurano

Su principal metabolito es el flúor, pero su cantidad es muy pequeña (0,2%) y con ello parece improbable que cause daño renal.

Sevoflurano

Se metaboliza en el fluorometil-2-2-difluoro-1-trifluorometil vinil éter (compuesto A) por los absorbentes de dióxido de carbono utilizados en las máquinas estándar de anestesia. Cuando el Sevoflurano se utiliza a flujos mínimos de gas fresco, el compuesto A se acumula dentro del circuito gaseoso de la máquina de anestesia. El compuesto A se ha demostrado que es neurotóxico en ratas, pero no ha sido reportado un aumento de la disfunción renal en humanos con enfermedad renal preexistente. Se metaboliza por la enzima citocromo P-450 hepática a hexafluoroisopropanolol y flúor orgánico. Los mayores niveles de flúor inorgánico que han sido reportados en anestesia son del orden de 30 $\mu\text{mol/l}$. Aunque estos niveles altos de flúor inorgánico producen daño renal transitorio al utilizar enflurano, no ocurre lo mismo al utilizar sevoflurano, incluso en pacientes con enfermedad renal preexistente. Además se han demostrado efectos antiinflamatorios del Sevoflurano que protegen contra el daño de la isquemia reperusión encuentran efectos antiinflamatorios y antinecróticos en las células tubulares proximales renales.

Desflurano

El Desflurano puede ser utilizado en pacientes con disfunción renal o sin deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal preexistente. Obal et al. examinaron el efecto del desflurano con una concentración alveolar mínima (CAM) de 1 durante la anestesia en la reperusión de trasplantes renales en ratas y encontraron que tenía una función protectora de los tejidos y la función renales.

2.- Opioides

Los analgésicos perioperatorios deben ser administrados con cautela en perioperatorio sobre todo en pacientes con enfermedad renal ya que los metabolitos activos de estos agentes dependen de excreción renal y pueden acumularse.

Morfina

El efecto de la morfina se prolonga en pacientes con enfermedad renal crónica como resultado de la acumulación de su metabolito activo, la morfina 6-glucoronido.

Meperidina

La administración de dosis altas o repetidas de Meperidina en estos pacientes, provoca la acumulación de su metabolito normeperidina.

Fentanilo, Alfentanilo y Sulfentanilo

La farmacocinética de estos fármacos no se altera porque sus metabolitos son inactivos y es improbable que contribuyan al efecto opioide incluso aunque se acumulasen.

Remifentanilo

El remifentanilo es un opioide de muy corta acción metabolizado en tejidos periféricos por enzimas esterases y no requiere modificar su dosis comparándolo

con pacientes con función renal normal. Su principal metabolito GR90291, posee cerca de 1/46000 veces la potencia del remifentanilo y se elimina principalmente en el riñón y su máxima concentración y su vida media en plasma están aumentadas en insuficiencia renal.

El control del dolor postoperatorio es esencial para evitar agitación, taquicardia, hipertensión y complicaciones pulmonares. Para su manejo se puede utilizar anestesia epidural o analgesia controlada por el paciente con fentanilo, morfina o hidromorfona. Con la anestesia epidural existe un mayor control de la analgesia que con el tramadol intravenoso, pero puede ocasionar episodios de hipotensión con disminución de la perfusión renal.

3.- Bloqueantes neuromusculares

3.1.- Bloqueantes neuromusculares despolarizantes

Succinilcolina

La Succinilcolina se utiliza en anestesia general para facilitar la intubación ya que tiene un inicio de acción muy rápido y una corta duración de acción. Se metaboliza por la enzima acetilcolinesterasa. El fallo renal y hepático está asociado con una disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa en plasma; con la posibilidad de prolongar el bloqueo neuromuscular. La administración de Succinilcolina provoca un leve y transitorio incremento de la concentración de potasio en sangre; que en individuos con función renal normal, es de 0,5-1 mmol.l-1 a los 3-5 minutos de la administración del mismo, volviendo a niveles normales de potasio tras 10-15 minutos. En los pacientes con ERC no se ha demostrado una respuesta exagerada de hiperkalemia tras su administración y en ausencia de miopatía, neuropatía e hiperkalemia preoperatorias se considera segura su administración. Aunque Succinilcolina cause mioglobinemia en estos pacientes, raramente ha provocado un fallo renal agudo por rhabdomiolisis. En enfermos renales y hepáticos crónicos existe el riesgo de desarrollar un fallo renal agudo en el periodo perioperatorio; por lo que es prudente el evitar fármacos nefrotóxicos que puedan provocar dicha posibilidad; sin embargo si existe la posibilidad de vía aérea difícil y el potasio en sangre es normal, la Succinilcolina puede utilizarse en estos Pacientes^{11,12}.

3.2.- Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes

En pacientes con ERC, así como en cirrosis hepática, la dosis inicial de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNM ND) requerida provoca un bloqueo de mayor duración que en pacientes normales. Cuando consideramos el impacto de la disfunción hepática o renal en la farmacodinamia de los BNM ND, es importante apreciar que el recobro de un bolo único se debe a la distribución intercompartimental. Para estos fármacos que son órgano dependiente para su eliminación, el bloqueo neuromuscular prolongado sólo aparece en dosis bolo repetidas, sobredosificaciones o en infusiones continuas de BNM^{12,13}.

3.3.- Benzilisoquinolinas

La larga actividad de las Benzilisoquinolinas, d-tubocuranina, metocurina, alcuronio, y doxacurio, son dependientes de la excreción renal para su

eliminación. Cuando éstas se utilizan en enfermos renales pueden tener una duración de acción menos predecible que en pacientes sano, además de posibilidad de recurarizaciones tras la administración de neostigmina para antagonizar dicho bloqueo³⁰. Todo ello, impulsa a utilizar BNM con eliminación órgano-independiente como Atracurio, cisatracurio y mivacurio que sufren degradación plasmática y enzimática^{23,25}.

Atracurio

El Atracurio sufre degradación tipo Hofmann (45%), proceso espontáneo bajo condiciones de temperatura corporal y pH normales y metabolismo de hidrólisis por esterasas plasmáticas inespecíficas (45%)²⁹. Solamente alrededor del 10% de la dosis del bolo inicial es excretado en orina a las 24h en pacientes sanos. La farmacocinética y farmacodinamia del Atracurio no está alterada en enfermedad renal crónica¹³.

Cisatracurio

El isómero 1R *cis*-1' R de Atracurio, el cisatracurio, es cuatro veces más potente y produce menos liberación de histamina que el Atracurio. Debido a su estereoquímica, sufre mayor degradación vía Hofmann (80%) y menos hidrólisis por esterasas (15%). Alrededor de un 15% de la dosis bolo inicial es excretada en orina a las 24h en pacientes sanos. En pacientes con fallo renal, el CI de cisatracurio está reducido en un 13%, la vida media de eliminación está prolongada en 4,2 min y se incrementa ligeramente su duración de acción. El inicio de acción (onset) es menor, la media de tiempo de la depresión al 90% de la primera respuesta del tren de cuatro (TOF) (T1/T0) es de 3,7 min vs 2,4 min en controles, mientras que las variables de recuperación no cambian^{13,21}.

Mivacurio

El mivacurio consiste en tres isómeros: *cis-trans* (37%), *trans-trans* (57%), y *cis-cis* (6%). El CI del isómero *cis-cis*, el cual contribuye ligeramente al bloqueo neuromuscular, está significativamente reducido en pacientes con fallo renal y éste puede acumularse²⁷. Es eliminado por hidrólisis por la enzima colinesterasa plasmática. La proporción de eliminación del mivacurio por el riñón es mínima. La ERC está asociada con disminución de la actividad plasmática de la acetilcolinesterasa, debido a la terapia con diálisis y esto está correlacionado con el tiempo de recobro mayor del bloqueo inducido por el mivacurio. El recobro espontáneo es menor, por lo que se requieren menores velocidades de infusión¹⁸.

3.4.- Aminoesteroides

La insuficiencia renal (IR) condiciona las características farmacológicas de los BNM no despolarizantes, ya sea por una menor eliminación del fármaco o sus metabolitos o bien por una reducción de la actividad de la butilcolinesterasa. En consecuencia, la duración de acción de los BNM se puede prolongar en pacientes con insuficiencia renal¹⁹.

Pancuronio

El Pancuronio es excretado principalmente en orina, aunque el 35% sufre metabolismo hepático con excreción biliar de metabolitos. Uno de sus metabolitos, el 3-hidroxi-pancuronio, tiene la mitad de potencia de bloqueo neuromuscular que el compuesto original. Del 5 al 10% de la dosis de Pancuronio es metabolizada a 3-hidroxi-pancuronio. El CI del Pancuronio es reducido y su vida media se prolonga en enfermedad renal crónica. Existen numerosos casos reportados que describen el bloqueo neuromuscular prolongado tras el uso de Pancuronio en enfermos con fallo renal^{14,20}.

Vecuronio

El vecuronio sufre predominantemente excreción biliar., aunque el 30% puede ser excretado en orina. Solamente una pequeña fracción del fármaco sufre metabolismo hepático a 3-hidroxi-vecuronio, el cual tiene actividad de bloqueo neuromuscular. En pacientes con fallo renal, el CI está disminuido, su vida media de eliminación está aumentada, y su duración de acción está prolongada. Su acumulación aparece en dosis bolo repetidas o en infusión continua¹⁵.

Rocuronio

La IR no altera la sensibilidad (relación dosis-respuesta) de los pacientes ante la acción bloqueante de rocuronio. La eliminación del rocuronio depende de la excreción biliar del fármaco inalterado, y un 33% es eliminado en las primeras 24h en orina. El 77% de sugammadex unido a rocuronio se excreta por orina en las primeras 16 horas²⁶. Una pequeña fracción se metaboliza por el hígado produciendo un metabolito con actividad BNM insignificante¹²⁷. El CI plasmático de rocuronio puede estar reducido en un 39% (2,9 ml/kg/min) en pacientes con IR y el Vd aumentado (264 ml/kg). El tiempo hasta la recuperación de un TOF ratio T4/T1 0,7 aumenta en pacientes con fallo renal comparado con los controles: 88 vs 54 min, y existe una mayor variabilidad interindividual, resultando en una duración de acción menos predecible^{16,23}.

3.5.- Reversores neuromusculares

Anticolinesterásicos

La inhibición de la acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular prolonga la vida media de la acetilcolina y potencia su acción en los receptores nicotínicos, superando de esta manera, el efecto antagonista competitivo residual de los BNM. Sin embargo, la inhibición de la acetilcolinesterasa también da lugar a efectos muscarínicos tales como, bradicardia, vómitos, y broncoconstricción²⁴. Los anticolinesterásicos son combinados con agentes antimuscarínicos como atropina o glicopirrolato para contrarrestar estos efectos. El uso de glicopirrolato tiene mejor control de las secreciones y menores incidencias de arritmias que la atropina. El 50% del CI plasmático de la neostigmina es dependiente de la excreción renal; aunque también sufre degradación por esterasas plasmáticas¹³². La neostigmina tiene una vida media prolongada y una disminución del CI en pacientes con fallo renal; precipitando bradicardia o bloqueo auriculoventricular, especialmente cuando se combina con atropina. La ausencia de función renal también significa la reducción del CI del edrofonio. Su vida media de eliminación es significativamente prolongada: 206 min en pacientes anéfricos comparados con 114 min en controles^{16,19}.

Sugammadex

Sugammadex encapsula al rocuronio formando un complejo en equilibrio con una velocidad muy lenta de disociación. El complejo es tan fuerte que con dosis adecuadas, la recurarización es impredecible y no ha sido reportada. Un caso de disminución temporal del TOF ha sido observado en pacientes obesos pero se debe al resultado de una inadecuada y pequeña dosis de sugammadex (0,5 mg.kg-1) para revertir el bloqueo inducido por rocuronio. El TOF ratio inicial entre 0,6-0,7 disminuyó a 0,3 aumentando después gradualmente hasta > 0,9. Esto puede haber ocurrido por una redistribución de rocuronio libre sin unir desde los compartimentos periféricos con insuficiente sugammadex disponible para la formación de complejos adicionales. Esto no es debido a la disociación del rocuronio encapsulado. Similarmente una reversión incompleta ha sido reportada en 2 pacientes sanos que recibieron pequeñas dosis de sugammadex 0,5 mg. kg-1 durante un bloqueo neuromuscular profundo inducido por rocuronio. El tiempo de recobro disminuye al aumentar la dosis de sugammadex en al menos 2 mg. kg-1 aumentando a altas dosis si el bloqueo es profundo a la hora de revertir. En el contexto de órgano enfermo, la ventaja de sugammadex es que es capaz de revertir incluso el bloqueo neuromuscular profundo, con acción rápida y menor variabilidad interindividual que la neostigmina.

PROCEDIMIENTOS DE VALORACION DEL GRADO DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Tradicionalmente, el grado de relajación muscular durante y después de la anestesia se ha evaluado solamente con criterios clínicos, sin embargo numerosos estudios han documentado que esta rutina de evaluación del recobro de la función neuromuscular no excluye la incidencia de recurarización o de parálisis residual con repercusiones clínicas significativas, situación que todavía persiste al día de hoy. Griffith HR et al. utilizaron por primera vez la d-tubocurarina de forma controlada durante la anestesia. Fue gracias a los trabajos de Beecher et al., que publicaron la toxicidad y la mortalidad de los pacientes que recibían BNM, cuando Christie et al. sugirieron el uso de un neuroestimulador (Block- Aid Monitor) como herramienta en el diagnóstico de la apnea prolongada después del uso de un BNM. Éstos popularizaron la observación de la respuesta del abductor del pulgar estimulado por el nervio cubital en la muñeca.

En los pacientes despiertos la fuerza muscular puede evaluarse por medio de test de fuerza de músculos voluntarios, pero durante la anestesia y en el recobro de la misma esto no es posible; en la práctica, ante cierto grado de conciencia, utilizamos test clínicos para medir la fuerza muscular directamente (capacidad de mantener elevada la cabeza durante cinco segundos, sostener la mano cogida fuertemente, abrir y cerrar los ojos, respiración suave sin jadeos ni movimientos bruscos torácicos) y para estimar la función neuromuscular indirectamente (tono muscular, la sensación en la bolsa de anestesia como medida indirecta de la compliance pulmonar, volumen corriente y fuerza inspiratoria). Sin embargo todos estos test pueden estar influenciados por factores diferentes al grado de bloqueo Neuromuscular¹⁷.

Por consiguiente cuando se desee una información más precisa sobre el estado de la función neuromuscular debe medirse la respuesta del musculo a una

estimulación del nervio correspondiente:” El único método satisfactorio de determinar un grado de bloqueo neuromuscular es estimular un nervio motor con una corriente eléctrica y observar el grado de contracción de los músculos inervados por ese nervio”.

Los métodos instrumentales son los más apropiados para monitorizar la función neuromuscular afectada durante la anestesia con BNM y, accesoriamente, por los demás fármacos empleados en aquélla. Con medios relativamente simples (sólo un estimulador portátil), puede hacerse un uso más adecuado de los BNM, brindando mayor margen de seguridad en el postoperatorio inmediato. Si bien, ello es evidente en el manejo de los BNM ND clásicos o la Succinilcolina, lo es más aun con los agentes de duración corta o intermedia (vecuronio, rocuronio, mivacurio, Atracurio y cisatracurio), ya que permite indicar el momento justo de la reinyección. La monitorización instrumental es imprescindible cuando termina el acto anestésico, para decidir la dosis de reversar para evitar los efectos residuales del BNM.

En presencia de estados patológicos o fármacos que alteren la normal respuesta a los BNM (miastenia gravis, síndrome miasténico, miopatía tirotóxica, propanolol etc.), la monitorización de la función neuromuscular permite un manejo más adecuado de los BNM. La detección de una recuperación adecuada permite, a su vez, hacer un diagnóstico diferencial con respecto a depresiones postanestésicas originadas por otros fármacos e implementar el tratamiento específico.

Con objeto de lograr un aprovechamiento integral del método de monitorización, deben considerarse sus elementos constitutivos y la interpretación correcta de las respuestas a la neuroestimulación observadas. Para ello, es necesario un breve recuerdo de las bases fisiológicas que permitan comprender esta metodología.

Bases fisiológicas de la actividad de los BNM

El tono muscular es mantenido, principalmente, por un reflejo monosináptico medular, con origen en el huso neuromuscular, y reconoce influencias espinales y supraespinales que lo modulan (sueño, vigilia, acción de diversos fármacos anestésicos o no anestésicos). La vía final común es la descarga de impulsos nerviosos por parte de las finas terminales nerviosas de los axones de motoneuronas en la unión o sinapsis neuromuscular. La liberación espontánea del neurotransmisor acetilcolina (Ach), si bien esencial para mantener el trofismo de la unión neuromuscular, no es importante respecto del tono muscular; pero sí lo son las descargas que se hacen sincronizadamente tanto a nivel medular como en todas las terminales nerviosas que corresponden a una unidad motora y la cantidad de Ach liberada como resultado de dicha activación. Cuando el impulso nervioso llega al terminal presináptico, el potencial de acción nervioso ocasiona la liberación sincronizada de grandes cantidades de Ach a la hendidura sináptica. Con el estimulador de nervios periféricos se puede provocar, artificialmente, la llegada de solo un impulso (o uno cada 10 segundos o más tiempo) al terminal nervioso, y solamente se libera de forma sincronizada la Ach almacenada en los sinaptosomas (vesículas) situados en las cercanías de la membrana de dicho terminal. Esa fracción se conoce como «Ach fácilmente liberable». La Ach difunde en los elementos de la unión neuromuscular, y gran parte se fija a dos subunidades α de los receptores colinérgicos situados en la hendidura

postsináptica de la placa motora muscular, teniéndose, además, evidencia indirecta de que también lo hace en el nivel de los receptores localizados en la misma terminal nerviosa¹⁷.

A nivel postsináptico, ocasiona un potencial de acción de la placa motora correspondiente, que si es superior a cierto umbral en el mamífero, se propaga como potencial de acción muscular en el sarcolema de la miofibrilla. Debido a un proceso de acoplamiento con intervención fundamental del Ca^{++} del retículo sarcoplásmico, el potencial de acción muscular es seguido de la contracción de la miofibrilla; cuantas más miofibrillas se contraigan, mayor será la fuerza desarrollada por el músculo en una sacudida (twitch). Como con esta frecuencia lenta de estimulación se libera gran cantidad del transmisor químico, toda disminución en sucesivas contracciones musculares con estímulos aislados o provocados con intervalos de 10 segundos o más (0.1 Hz o menos) se considera que es originada exclusivamente por ocupación de receptores colinérgicos postsináptico (en la placa motora muscular) por parte del BNM. La ocupación de receptores presináptico por parte de la Ach liberada con cada impulso nervioso constituye un mecanismo de retroalimentación positiva, Ca^{++} dependiente, que resulta en la aceleración de la movilización de Ach desde depósitos secundarios de diferente nivel hacia la fracción fácilmente liberable de los sinaptosomas cercanos a la membrana del terminal nervioso. Este fenómeno permite que, a frecuencias fisiológicas de estimulación que son mayores (30 a 50 Hz) o con el TOF a 2 Hz, se logre una contracción muscular sostenida o bien se efectúe un movimiento coordinado, pues la fracción fácilmente liberable del transmisor químico no se agota después de los primeros estímulos. Varios agentes anestésicos, además de los BNM ND, y otros tipos de fármacos pueden afectar esa función de retroalimentación, interfiriendo con la fijación de la Ach al receptor colinérgico presináptico o bien disminuyendo la sensibilidad de la membrana presináptico al alterar su balance electrolítico. En dichas circunstancias, se observa fallo para mantener igual fuerza de contracción ante estímulos de mayor frecuencia (50 Hz), con caída paulatina de la fuerza de contracción o del potencial de acción muscular. Este fenómeno se conoce con el nombre de «fatiga» (tetánica o al TOF), y suele ser de más lenta instauración y recuperación que el bloqueo postsináptico.

Monitorización de la función neuromuscular

La reacción de una fibra muscular a un estímulo sigue la ley del todo o nada, en contraste la respuesta de todo el musculo depende del número de fibras activadas. Si un nervio se estimula con suficiente intensidad, todas las fibras musculares deben reaccionar, y se dispara una respuesta máxima (la fuerza de la contracción muscular aumenta conforme se incrementa la intensidad del estímulo hasta alcanzarse una fase de meseta cuando el estímulo es lo suficientemente intenso para conseguir la activación de todos sus axones). Se obtiene entonces la intensidad supra máxima y la respuesta muscular no aumenta más aunque se incremente la intensidad del estímulo (esta intensidad varía dependiendo de los nervios y de los pacientes).

Después de administrar un BNM, la respuesta del musculo disminuye en paralelo con el número de fibras bloqueadas. La reducción en la respuesta durante la

estimulación continuada, refleja el grado de bloqueo neuromuscular. Los estimuladores deben asegurar suficiente cantidad de corriente como para estimular simultáneamente todas las fibras del tronco nervioso escogido, cuando los electrodos son aplicados sobre la piel cercana a dicho tronco. Esto implica que las variaciones normales de resistencia eléctrica de la piel y demás tejidos no deben ser capaces de influir en la intensidad (mA) de corriente que llega al tronco nervioso, para lo cual la resistencia interna del aparato debe ser bastante superior a los valores de los tejidos antedichos¹⁷.

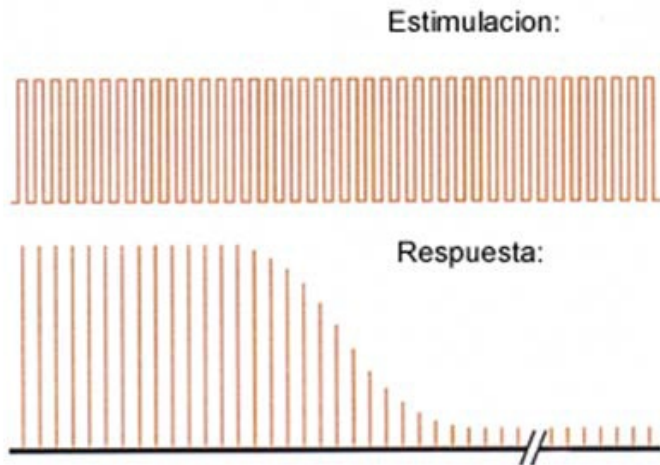
Esta condición se presenta en la gran mayoría de los estimuladores específicamente diseñados para monitoreo de los BNM (impedancia superior a los 200 kOhm). El pulso de estimulación también debe tener ciertas características respecto del tiempo, la fase y la frecuencia. El estímulo eléctrico debe ser supramáximo, de 40 a 60 mA en el nervio cubital y ser monofásico y rectangular (onda cuadrada, continua y sostenida), ya que los bifásicos producen potenciales de acción repetitivos en el nervio motor, de duración inferior a 0.3 mseg (habitualmente 0,2 mseg), pues si excede de 0,5 mseg puede ocasionar doble estimulación: una en el cambio de potencial dado por la fase ascendente del impulso y otra durante su fase descendente (en fisiología se lo denomina «fenómeno de cierre y apertura catódica»). La cantidad mínima de frecuencias disponibles para uso del operador deben ser las clásicamente utilizadas en la monitorización clínica de: 0.1 Hz (1 estímulo cada 10 segundos), 1 Hz (1 por segundo), 2 Hz (TOF), 50 Hz (tétanos) y estimulación de doble ráfaga (DBS), que son dos pulsos muy cortos (60 mseg c/u) de trenes tetánicos a frecuencia de 50 Hz, separados entre sí por 0.75 segundos.

Es importante que la resistencia sea la mínima posible y que no varíe durante la monitorización; dependerá fundamentalmente de una correcta colocación de los electrodos. Se asume que el electrodo distal es el negativo. La temperatura del lugar donde se colocan los electrodos del neuroestimulador debe ser lo más cercana a la central, no debiendo ser menor de 32°C, ya que la hipotermia aumenta notablemente la resistencia de la piel y además produce alteraciones en la función pre y postsináptica.

Patrones de estimulación

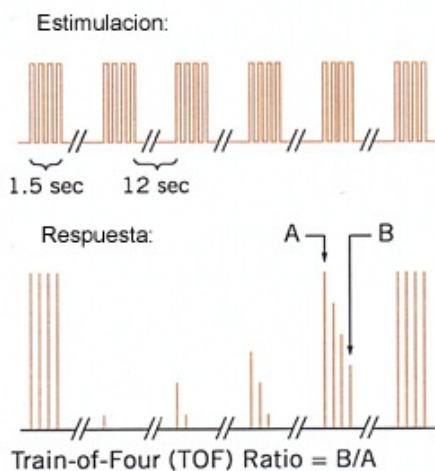
A.- Estimulo simple (TWITCH):

En el modo de estimulación con estímulo simple (twitch), un estímulo eléctrico supramaxima se aplica a un nervio motor periférico a frecuencias de 1 Hz (un estímulo cada segundo). La amplitud de la respuesta en este tipo de estimulación solo puede medirse en comparación con un valor de referencia previo a la administración de un BNM. En la práctica clínica se utiliza solo como un componente del TOF o del PTC.



B.- Tren de cuatro estímulos (TOF)

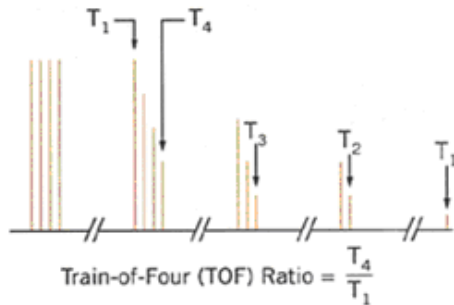
A partir de 1969 el grupo de trabajo liderado por Gray en Liverpool desarrollo e introdujo en clínica, el modo de estimulación con trenes de cuatro estímulos (TOF)¹⁴⁷. Son cuatro estímulos individuales que estimulan el nervio motor cada 0.5 segundos, por ello la frecuencia del estímulo es de 2 por segundo o su equivalente 2 Hz.



Después de una estimulación con TOF, en el paciente sin relajar, las cuatro respuestas son detectadas individualmente y con la misma intensidad. Si se establece un intervalo mínimo entre cada TOF de diez segundos, el debilitamiento iatrogénico de la sucesión de trenes se evita completamente. La estimulación TOF se considera el "gold estándar" y es el modo de estimulación más empleado siendo especialmente útil para monitorizar los BNM ND.

Dividendo la amplitud de la cuarta respuesta del TOF por la primera respuesta del TOF, obtenemos el **TOF ratio**. En la respuesta control (la obtenida antes de administrar el BNM) las cuatro respuestas son iguales: es decir el TOF ratio = 1.

Durante un BNM ND parcial, el TOF ratio disminuye (fade) y es inversamente proporcional al grado de bloqueo. Al usar BNM despolarizantes (Succinilcolina), en el bloqueo parcial no existe debilitamiento de las cuatro respuestas del TOF, si ocurriera debilitamiento sería señal del desarrollo de un bloqueo en fase II.



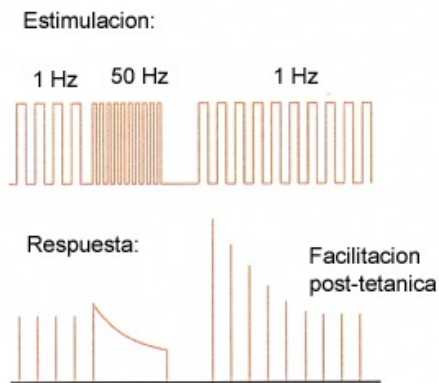
Dependiendo de la profundidad de bloqueo deseado, la reaparición de una o dos respuestas del TOF nos indicarían la necesidad de nuevas reinyecciones de BNM. El conteo de respuestas del TOF puede establecer el inicio del recobro espontáneo, momento en que tendríamos que aplicar un anticolinesterásico para acelerar el proceso de recobro.

Después de una dosis de intubación de un BNM ND y dependiendo del tipo de BNM utilizado transcurren entre 20 y 40 minutos antes de que se pueda observar alguna respuesta a la estimulación TOF. Durante este periodo no podemos obtener información sobre la profundidad del bloqueo con la estimulación TOF.

C.- Estimulación tetánica

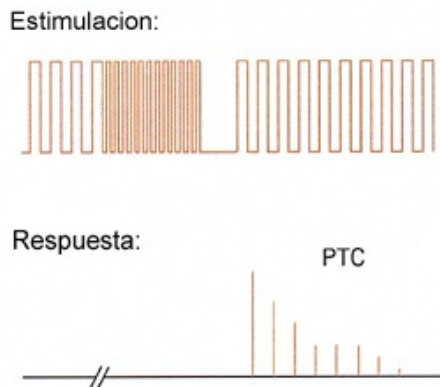
La estimulación tetánica consiste en la entrega muy rápida de estímulos eléctricos (30-50-100 Hz). El patrón más comúnmente usado en clínica es el de 50 Hz durante cinco segundos. El concepto de utilizar estímulos tetánicos de alta frecuencia para detectar recobro neuromuscular incompleto se introdujo en 1975 y posteriormente se ha propuesto como una nueva forma de predecir el bloqueo residual.

Si el recobro de un BNM ND es incompleto, al aplicar estimulación tetánica se observa un aumento en la fuerza muscular inicialmente (facilitación post-tetánica), seguida de un marcado debilitamiento (fade). Esta estimulación es muy dolorosa y solo debe utilizarse en pacientes dormidos, se utiliza como un componente fundamental del denominado conteo post-tetánico para detectar grados profundos de bloqueo. El principal problema de este tipo de estimulación es su baja especificidad, particularmente después de anestesia inhalatoria se observa muy frecuentemente un debilitamiento muy pronunciado a pesar de un adecuado recobro neuromuscular e incluso en pacientes en los que no se han utilizado BNM. Por ello independientemente de la acción del BNM utilizado, el debilitamiento debe ser atribuido al efecto de los anestésicos volátiles directamente sobre la placa motora.



D.- Cuenta post-tetánica (PTC)

Surge a partir de los trabajos del grupo de Viby-Mogensen para encontrar una alternativa más potente a la monitorización TOF con objeto de evaluar el bloqueo profundo. Se basa en el fenómeno denominado “potenciación post-tetánica”: la estimulación tetánica induce una liberación exagerada y transitoria de Ach, que brevemente desplaza el ratio entre Ach y BNM en la unión neuromuscular a favor de la Ach.



Combina un tétanos a 50Hz aplicado durante cinco segundos con 10 a 15 estímulos de 1 Hz cada uno (el número de estímulos simples varía según el tipo de estimulador utilizado). El primero de estos estímulos simples comienza a los tres segundos de acabar el tétanos. Dos estimulaciones PTC deben estar separadas por un intervalo de al menos tres minutos. Su principal aplicación es para monitorizar el bloqueo intenso y profundo. Conforme se va disipando el bloqueo intenso, más y más respuestas del PTC van apareciendo. El hecho de que aparezcan de 12 a 15 respuestas después de un PTC significa la inmediata aparición de la primera respuesta del TOF. Para un BNM determinado, el tiempo hasta que aparece la primera respuesta del TOF se relaciona con el número de respuestas simples post tetánicas en un momento dado. (cuenta post-tetánica).

Sitio de estimulación

El electrodo negativo (cátodo) es el más activo en la estimulación y la latencia de la respuesta buscada siempre es menor que con el ánodo (positivo). La mejor

colocación de los electrodos estimulantes es con un polo a cada lado del tronco nervioso, para poder cambiar la polaridad de los mismos en el momento en que sea necesario, sin afectar la distancia del electrodo más activo (cátodo) hasta el músculo cuya respuesta se desea observar. Esto es particularmente más útil cuando la detección de la respuesta muscular se hace por electromiografía (EMG) que cuando se observa la fuerza de la contracción o la aceleración. Si los electrodos estimulantes son agujas introducidas en el tejido celular, puede ocurrir que la estimulación repetida provoque, al cabo de cierto tiempo, un fenómeno de polarización de dichos electrodos, con lo cual la corriente entregada es cada vez menor; para evitar este fenómeno, se cambia la polaridad. La función neuromuscular debe ser medida estimulando un nervio motor periférico y observar la respuesta evocada del músculo correspondiente (diafragma, abductor de las cuerdas vocales, musculatura respiratoria, musculatura abdominal, etc.). Lamentablemente todos estos músculos son de muy difícil acceso a la hora de ser estudiados, ya que para su valoración in situ la técnica es invasiva; por ello y por razones de localización anatómica de la intervención quirúrgica, así como de facilidad para los diversos medios de detección empleados, han consagrado pocos lugares donde desarrollar ese procedimiento. Es deseable que la respuesta observada corresponda a un solo músculo, sin intervención de movimientos y/o potenciales de acción ocasionados por músculos vecinos, que pueden dificultar la interpretación de lo detectado; en consecuencia, el conjunto preferido es el nervio cubital-músculo aductor corto del pulgar. Los electrodos se colocan en la superficie de la piel a lo largo del trayecto del nervio cubital en la muñeca. Otros sitios factibles de utilización clínica son el nervio facial-músculos de la cara, y el nervio tibial posterior-músculos extensores (flexión plantar) del pie.

Detección de las respuestas

La detección de las respuestas a la neuroestimulación puede ser respecto de la actividad mecánica del músculo o bien del fenómeno eléctrico asociado a la misma (EMG).

Fuerza desplazamiento. Mecano miografía (MMG)

Es la medida de la tensión muscular evocada o fuerza isométrica generada por un estímulo nervioso indirecto. Los componentes necesarios para registrar este tipo de respuesta son: un estimulador de nervio periférico, un transductor de fuerza desplazamiento, un polígrafo de registro. Para obtener un registro adecuado la mano debe ser inmovilizada y se debe colocar una precarga de 200-300 g en el dedo pulgar para asegurar que la contracción al estimular el nervio cubital sea isométrica, condición indispensable para una correcta medición. El transductor debe ser orientado en la dirección del movimiento del pulgar. Figura 1. Se ha considerado el "gold estándar" en los procedimientos farmacológicos experimentales por ello su utilidad es mayor en investigación, ya que permite discriminar rápidamente diferencias en la fuerza de contracción, aún en presencia de alteraciones leves de la tensión basal del músculo, que por sí mismas son insuficientes para alterar el punto de inotropismo fijado. Es difícil su utilización rutinaria en el entorno clínico.



Figura 1. Colocación del mecanomiógrafo en pulgar de mano derecha.

Electromiografía (EMG)

Método que consiste en la observación de los fenómenos eléctricos asociados a la contracción muscular que corresponde al grupo de miofibrillas cuya área esté cubierta por la superficie o longitud del electrodo usado, en contraposición a los métodos de observación de la fuerza o la aceleración, en la cual se ve el promedio de la actividad de todas las miofibrillas del músculo entero.

El EMG crudo consiste en la observación directa del potencial de acción muscular tal cual es recogido por los electrodos, mientras que en el EMG procesado, dicha señal es sometida a un proceso de transformación analógica-digital que permite integrar en forma definida el total de su área (negativa + positiva) y luego registrarla como una barra vertical proporcional al área total del potencial de acción muscular. Los equipos usados en esta modalidad (Relaxograph NMT, Datex Instrumentarium Oy, Helsinki, Finlandia (*Figura 2*) permiten una de dos velocidades de registro en papel: expandida y comprimida (o tendencia). En la modalidad expandida, se registran cuatro picos fusionados correspondientes a cada uno de los elementos que constituyen el TOF, mientras que en la modalidad comprimida se inscriben sólo la primera y la cuarta respuestas del TOF. Así, al finalizar el efecto del BNM, se observa directamente cómo crece la amplitud de la cuarta respuesta al TOF respecto de la primera, que es el dato que interesa a fin de tener una apreciación visual rápida y certera de la recuperación espontánea o provocada del BNM, sin la innecesaria presencia de la segunda y la tercera respuestas. El valor del número fruto del cálculo del TOF se muestra, entretanto, en una pequeña pantalla del equipo.

El electrodo activo para registrar la señal puede colocarse en el dorso de la mano en el nivel del primer espacio interóseo, lateral a la mitad de la longitud del primer metacarpiano (primer músculo interóseo dorsal), y el electrodo de referencia, en zona de proyección tendinosa de la falange proximal del pulgar o del índice. El electrodo de masa se coloca entre los electrodos de estimulación y los electrodos de registro, para disminuir el artefacto del estímulo. Pueden usarse electrodos de superficie de buena calidad o bien agujas colocadas en el celular subcutáneo.

La inmovilización del músculo no es esencial. Se artefacto con bisturí eléctrico, colocación inadecuada de electrodos, hipotermia y cambios de temperatura. Un aspecto visible en ocasiones con EMG es que la primera respuesta no alcanza los niveles basales (no llega al 100%). Según Kopman et al. el aumento de la temperatura en la musculatura periférica de hasta 5 grados por vasodilatación periférica después de la inducción anestésica explicaría estos cambios.



Figura 2 . Electromiógrafo. Relaxograph NMT (Datex Instrumentarium Oy, Helsinki, Finlandia). Se observa papel de registro en tiempo real del TOF.

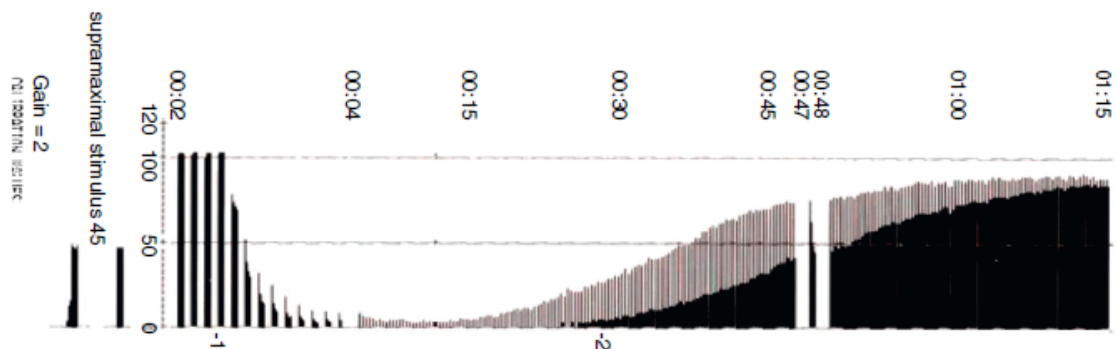
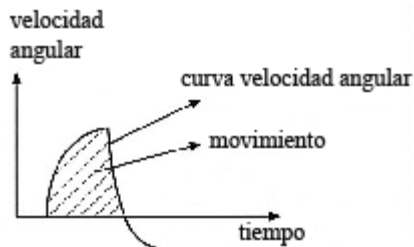


Figura 2 . Registro electromiográfico de un BNM no despolarizante inducido por rocuronio. El punto 1 coincide con la administración de una dosis de intubación (0,6 mg/kg). Puede verse la recuperación espontánea del mismo hasta valores de TOF ratio 1 cercanos a la unidad.

Aceleromiografía isotónica (ACM)

Medida de la aceleración isotónica de un músculo sin limitar el movimiento (p.ej., el pulgar), que excursiona libremente en respuesta al estímulo de un nervio motor periférico. El método se basa en la segunda ley de Newton, que establece que la aceleración es proporcional a la fuerza que la ocasiona, siempre que la masa (en este caso, la del pulgar) se mantenga constante. Para ello, se aplica un transductor piezoeléctrico, sensible a pequeñas deformaciones cinéticas por aceleración, sobre la falange distal del pulgar, y su señal de salida se aplica a los medios de amplificación y registro de corriente. El transductor es un polímero piezoeléctrico que cuando cambia de forma (flexión), la carga eléctrica en el material se distribuye y origina un flujo de electrones para equilibrar las cargas. Este flujo de electrones se puede medir como cambio de potencial, que es

proporcional a la cantidad de polímero deformado (flexionado). Al estimular el nervio cubital, el pulgar se mueve y dobla el sensor, la señal es proporcional a la aceleración angular (cambio que experimenta la velocidad angular (ω) del movimiento del pulgar por unidad de tiempo). El área bajo la curva de la velocidad angular cuantifica el movimiento del pulgar dentro de un cierto intervalo de tiempo.



La colocación y fijación del transductor requiere especial cuidado, pues debe sufrir el desplazamiento en la misma línea de dirección que el movimiento del pulgar. Su empleo en investigación es válido siempre que se respeten sus limitaciones. El modelo TOF-Watch®-SX (Organon Ireland Ltd. a division of Merck and Co. Inc. Swords, Co. Dublín, Irlanda) permite la captura en un ordenador de las respuestas evocadas mediante un cable de fibra óptica y un software específico (TOF-Watch®-SX Monitor, versión 2.2) (Figura 3) que permite valorar tanto los datos en tiempo real como almacenarlos para su posterior estudio. La aceleromiografía (ACM) tiende a sobreestimar la recuperación del BNM si la comparamos con la mecanomiografía (MMG) y EMG. A diferencia de la MMG y EMG en donde previamente a la administración de un BNM el valor del TOF ratio basal es 1 (T4 es del 100% de T1), el valor control de la AMG tiende ser superior a 110%. Este fenómeno muy común con la ACM ha sugerido que el TOF ratio deben ser normalizado. En otras versiones del mismo, fabricante, simplemente se muestra un número que corresponde al TOF o el twitch.



Figura 3. Monitorización cuantitativa ACM en el músculo abductor; los electrodos estimulan el nervio cubital, con el electrodo negativo negro distal y el transductor de aceleración fijado con cinta adhesiva en la cara interna distal del dedo pulgar. En la pantalla del monitor se aprecia un TOF ratio del 100%.

La monitorización del TOF es, en realidad, la vigilancia de un número que expresa la relación entre la amplitud de la cuarta respuesta y la primera ($4a/1a \times 100$), y no una magnitud física en sí misma. Recordando que los cambios, en todo sentido, de la cuarta respuesta del TOF son más lentos que los de la primera respuesta

(twitch), es fácil apreciar que, en la fase inicial de la recuperación espontánea o provocada del BNM ND, el número del TOF, o su gráfica, pueden mostrar un descenso en vez de un ascenso (Figura 4)¹⁷.

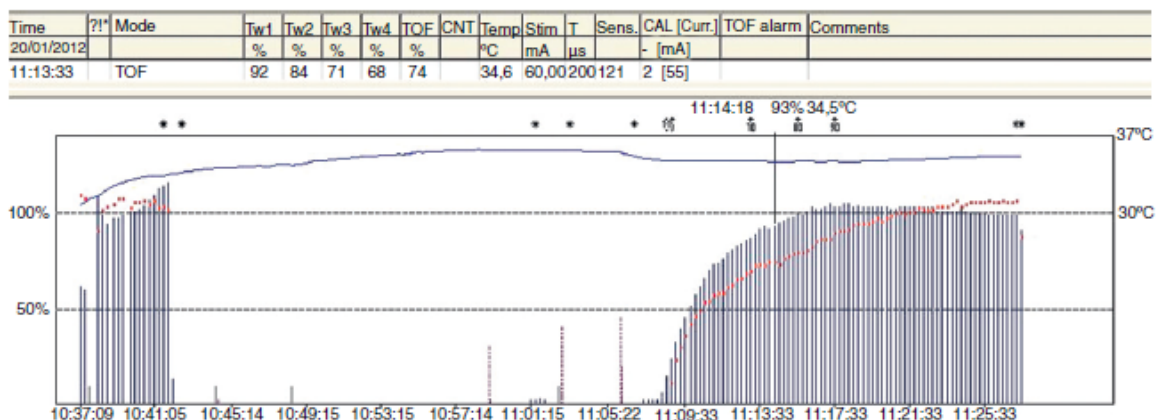


Figura 4. Trazado típico de ACM. Reversión evocada con neostigmina después de un BNM ND inducido por rocuronio. Cuando la 1ª respuesta del TOF alcanza un valor del 92%, el TOF ratio alcanza un valor del 74% (línea de puntos rojos).

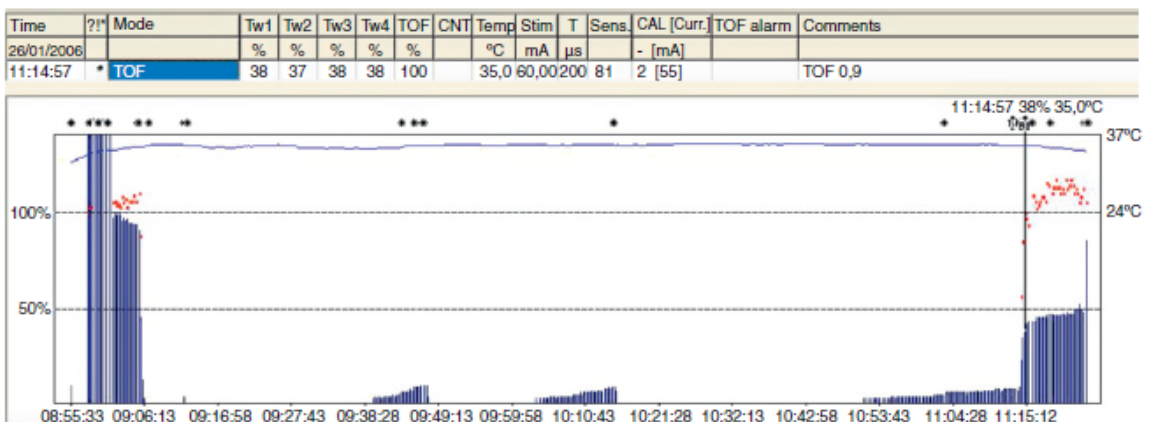


Figura 4.1 . Trazado típico de ACM. Relación temporal de la recuperación del T1 y TOF ratio después de la reversión con sugammadex. La recuperación del TOF ratio (90%) precede a la recuperación de T1.

Cinemiografía

La cinemiografía (KMG) mide el movimiento mediante un transductor piezoeléctrico (un mecanosensor) incluido en una lámina de polímero flexible colocada entre el pulgar y el índice, que genera una señal eléctrica proporcional al grado de estiramiento o dobladura que registra el transductor en respuesta a la estimulación cubital¹⁵⁹. Aunque basados en el mismo principio físico, a diferencia de la acelerometría que mide la electricidad originada por la aceleración del transductor piezoeléctrico, la KMG mide la electricidad generada por la deformación del transductor piezoeléctrico. La señal es proporcional a la velocidad angular del movimiento del pulgar, el área bajo la curva de la velocidad angular (medida de la velocidad de rotación, es el ángulo girado por una unidad de tiempo) cuantifica el movimiento del pulgar (flexión) dentro de un cierto intervalo de tiempo. La velocidad angular depende de la fuerza de las contracciones musculares que varía como una función del nivel de bloqueo neuromuscular (Mecanosensor NMT®

General Electric (*Figura 5*). Este dispositivo está integrado en las máquinas de anestesia de General Electric.



Figura 5. Mecanosensor NMT® General Electric. La respuesta puede ser visualizada, y medida, tanto en la pantalla del monitor como en la de un PC.

Fononiografía

La fononiografía (PMG) es un método aún en desarrollo que registra con transductores especiales la emisión de sonidos de baja frecuencia que se producen durante la contracción muscular ante respuestas evocadas (*Figura 6*). Ha sido evaluado tanto para investigación como en clínica, existe buena correlación entre la respuesta acústica evocada y las obtenidas con otros métodos de monitorización tradicionales, sin embargo no existe certeza de que pueda ser utilizado con facilidad en clínica a pesar de su facilidad de aplicación.



Figura 6 . NRG® Neuromuscular Monitor.

Tof-Cuff

Rodiera ha desarrollado un nuevo método de monitorización del BNM basado en un manguito de presión arterial modificado, que incorpora electrodos de estimulación capaz de medir y amplificar los cambios de presión que se producen en el manguito ante cada estímulo del TOF sobre el nervio mediano en el brazo.

Compararon simultáneamente la monitorización con manguito (TOF-Cuff) y con MMG; se evaluaron las relaciones de TOF > 0,1, las alturas de T1>0, la estimulación supramáxima y la concordancia entre ambos métodos. Cuando el TOF fue > 0,7, el sesgo entre los dos métodos fue de -0,01 el sesgo en altura de T1 > 0 fue de -0,01. El TOF-Cuff presentó una sensibilidad del 88 %, una especificidad del 85% y una precisión del 86 % (Figura 7).

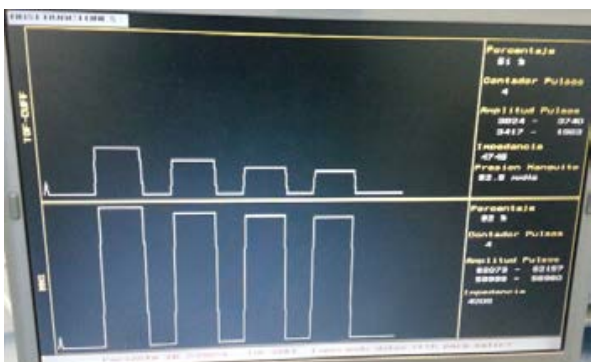
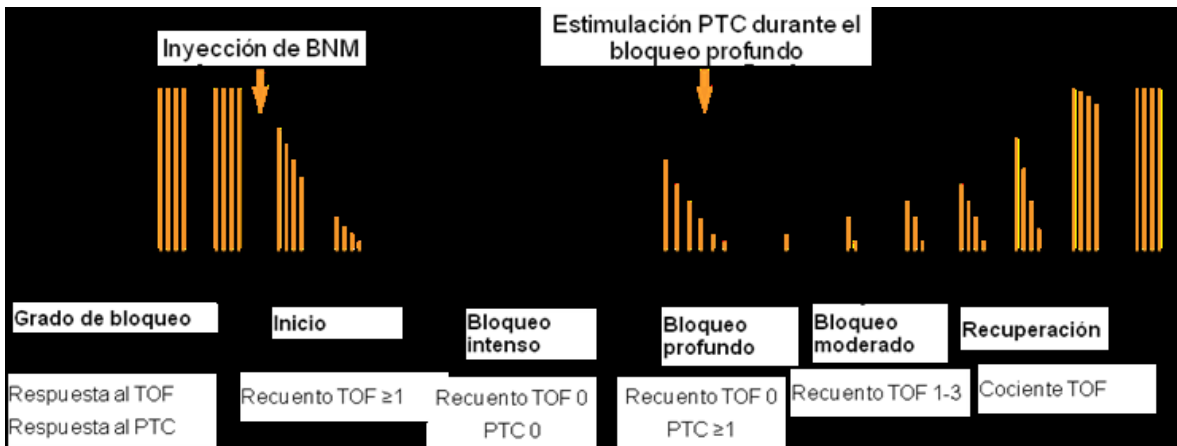


Figura 7 . Manguito TOF-Cuff colocado en brazo derecho según las indicaciones de la zona arterial y zona de plexo nervioso. Monitor NMB TOF-Cuff. RGB Medical Devices S.A. que recoge los datos del mecanomiógrafo y el manguito TOF-Cuff. PC de registro de datos.

GRADOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Una vez administrada la dosis inicial de un BNM (2 x ED95) se produce un periodo de máxima intensidad de inhibición de la transmisión neuromuscular, que dependiendo del BNM utilizado puede durar entre 10 y 25 min. Siendo el grado de profundidad de bloqueo adecuado para la intubación endotraqueal. Durante este periodo de bloqueo **INTENSO**, no existe respuesta a ningún tipo de estimulación, ni TOF ni PTC. Le sigue un periodo de bloqueo **PROFUNDO**, durante el cual no existe respuesta a la estimulación TOF, pero si hay más de 3-4 respuestas post-tetánicas cuando se aplica el modo de estimulación PTC.

Cuando aparecen más de 10-12 respuestas post-tetánicas, es inminente la aparición de la primera respuesta a la estimulación TOF, cuando esta aparece estamos en el periodo de bloqueo **MODERADO**.



La perfecta diferenciación de cada uno de los tres tipos de intensidad de bloqueo nos permite conocer el momento en que debemos dar dosis repetidas o aumentar la velocidad de infusión, y lo que es más importante asegurar al final de las intervenciones quirúrgicas, el momento y clase de agente reversor a utilizar según el grado de bloqueo, con objeto de evitar recurarizaciones y bloqueo residual.

DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO A UTILIZAR: SUGAMMADEX

Sugammadex es el primer agente selectivo aglutinante de BNM92.

Estructura química y mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es antagonizar el BNM inducido por rocuronio mediante la encapsulación de las moléculas de este agente en el plasma (*Figura 8*).

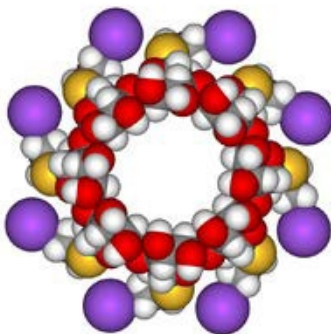


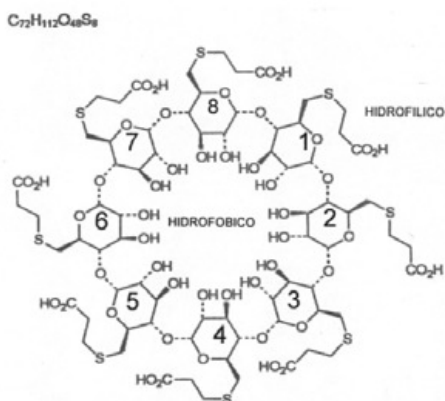
Figura 8. Estructura de Sugammadex.

Sugammadex (Org 25969) es una γ -ciclodextrina modificada, compuesta por 8 moléculas de azúcar dispuestas en anillo, C72 H112 O48 S8, peso molecular 1279 daltones, es el derivado Ciclooctakis-(1 \rightarrow 4)-[6-S-(2-carboxietil)-6-thio- α -D-glucopiranosil].

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos capaces de quelar o encapsular ciertos compuestos endógenos y exógenos, formando complejos hidrosolubles con entidades químicas insolubles. Son complejos de inclusión huésped receptor

no covalentes, con propiedades químicas, físicas y biológicas diferentes tanto a las del compuesto incluido como a las de la ciclodextrina. Su uso por la Industria Farmacéutica es muy amplio; como solubilizantes de fármacos altamente insolubles, para aumentar solubilidad y disolución, alterar tasas liberación de diferentes moléculas y para formulaciones que permitan liberación controlada. En anestesia se han utilizado para vehiculizar el Propofol, etomidato, sufentanil, piroxicam, ketoprofeno, bupivacaína espinal y midazolam nasal. Sugammadex se ha diseñado para formar complejos de inclusión y encapsular moléculas de BNM ND esteroideos. La estructura de la γ -ciclodextrina es tal que los cuatro anillos del BNM esteroideo se fijan herméticamente dentro de la cavidad interior formando un complejo de inclusión, comprobado por calorimetría y cristalografía con Rayos X. Todos los BNM son compuestos muy hidrosolubles de amonio cuaternario con al menos un grupo NH^+ , lo que facilita su fijación al anclaje iónico del receptor nicotínico. Esta γ -ciclodextrina modificada tiene un centro lipofílico con un núcleo exterior hidrofílico, atribuible a iones cargados negativamente en su superficie. Estos aniones atraen las cargas cuaternarias positivas del BNM, arrastrando a la molécula entera hacia la cavidad de la γ -ciclodextrina. La unión entre la molécula huésped y la cavidad de la ciclodextrina se debe a fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofóbicas y electrostáticas. La interacción entre los BNM ND esteroideos, principalmente rocuronio, y el sugammadex es particularmente compacta y de larga duración. Este mecanismo de unión es específico para los BNM de tipo esteroideo y no es efectivo para los bencilisoquinoleínicos debido a su elevado peso molecular que hace imposible su inclusión en la cavidad de la ciclodextrina.

Aunque los BNM aminoesteroideos tienen de un cuarto a un tercio del tamaño de las ciclodextrinas y su encapsulación es incompleta la modificación de las ciclodextrinas, como la realizada en sugammadex permite mejorar la encapsulación y la unión entre ambas moléculas. La molécula original de γ -ciclodextrina se modificó mediante la sustitución de grupos lipofílicos por grupos hidroxilo en el segundo, tercero y sexto carbonos de los átomos de glucosa de base (*Figura 9*); así como la sustitución de cada sexto carbono de un grupo hidroxilo por un carboxilo tioether ($\text{CH}_2\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Na}$) (*Figura 9.1*).



Ciclooctakis-(1→4)-[6-S-(2-carboxietil)-6-thio- α -D-glucopiranosil]

Figura 9. γ Ciclodextrina en forma natural, en donde se muestran los grupos hidroxilo que pueden ser modificados.

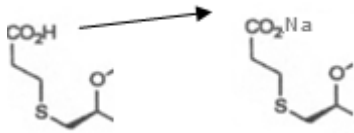


Figura 9.1. Grupo carboxil tioether que sustituyen al grupo hidroxilo cada sexto carbono en la molécula de γ ciclodextrina para obtener el sugammadex.

Gracias a que estos grupos se repelen entre sí, se mantiene abierta la cavidad de la molécula de ciclodextrina. Esta modificación estructural no sólo incrementa el tamaño y profundidad de la cavidad sino también el área de interacciones lipofílicas con la molécula de rocuronio (Figura 10).

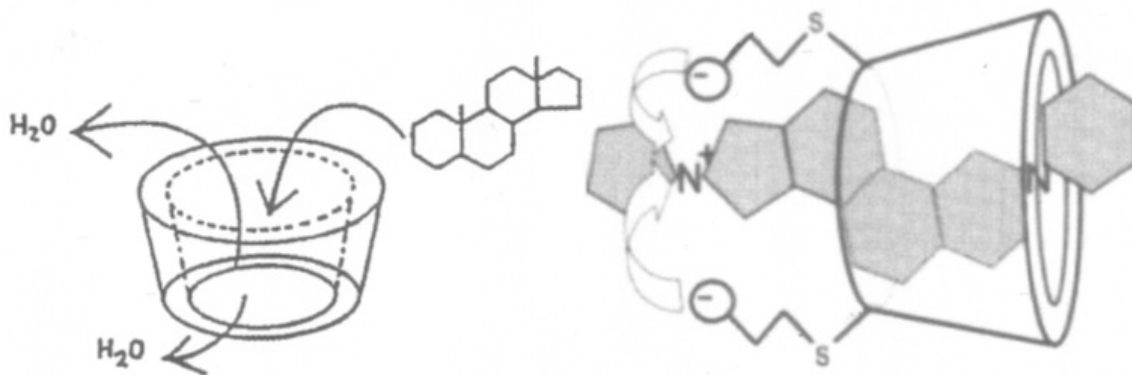


Figura 10. Encapsulación del rocuronio por una molécula de sugammadex, en donde se observa la extensión carboxil tioether de la ciclodextrina.

El sitio activo de unión del BNM es el grupo amino, el cual se une termodinámicamente con los grupos carboxilos de la molécula de sugammadex, lo que evita cualquier otra unión activa de ambas moléculas. Una vez que los núcleos esteroideos de la molécula de rocuronio están en el interior del núcleo de sugammadex, las cargas negativas de los grupos aniónicos carboxilo proveen de una afinidad adicional para la molécula de rocuronio, sobre todo hacia el grupo amino cargado positivamente.

Dada la afinidad confirmada entre sugammadex y rocuronio, Ploeger et al, desarrollaron un modelo farmacocinético y farmacodinámico de tres fases que expresa la interacción entre sugammadex y rocuronio: (Figura 11).

1. Sugammadex libre
2. Rocuronio libre
3. Complejo rocuronio-sugammadex.

Sugammadex tiene afinidad por los BNM ND aminoesteroides: rocuronio, vecuronio y Pancuronio. La afinidad es más fuerte por rocuronio, seguida de vecuronio y menos por Pancuronio. Tiene aproximadamente 2,5 veces más afinidad y selectividad por rocuronio que por vecuronio, no tiene afinidad por

Succinilcolina o por los BNM ND del tipo Benzilisoquinolinas como cisatracurio, Atracurio o mivacurio.

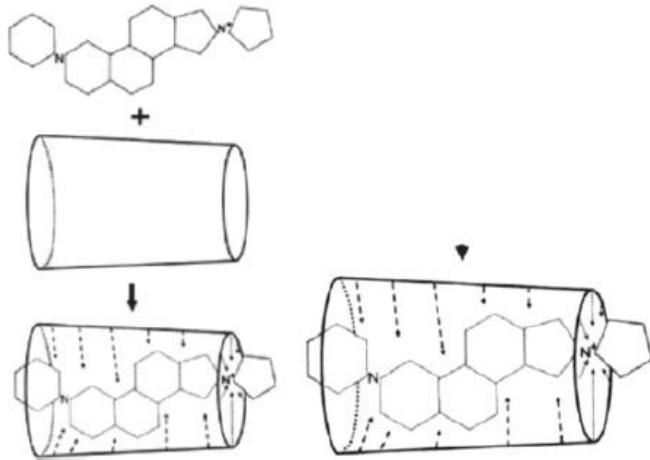


Figura 11. Las flechas interrumpidas representan las atracciones hidrofóbicas y termodinámicas. Las flechas que apuntan hacia el grupo amonio del rocuronio representan las interacciones electrostáticas con el grupo carboxilo de la ciclodextrina del sugammadex.

Lo novedoso para los anestesiólogos es que todo este proceso ocurre en el plasma, no en la unión neuromuscular, por ello la concentración de BNM esteroideo “libre” en plasma disminuye rápidamente después de administrar sugammadex. Esto se acompaña de un incremento marcado en la cantidad “total” de BNM esteroideo en plasma debido a la cantidad de BNM que ha sido encapsulado, evitando que pueda acceder a su biofase.

Asimismo la caída de la concentración “libre” de BNM esteroideo en plasma origina la difusión pasiva desde la biofase (unión neuromuscular) hacia el plasma, hasta valores inferiores al umbral necesario para conseguir una ocupación efectiva de receptores, restaurando completamente la función neuromuscular.

Mientras que la dosis apropiada de sugammadex se une a rocuronio en proporción de 1:1 (una molécula de sugammadex por cada molécula de rocuronio), con una constante de asociación entre las dos moléculas de $K_a:1,8 \times 10^2 \mu^{-1}$, disminuyendo de ese modo la concentración plasmática activa de rocuronio, la cantidad en miligramos de sugammadex y rocuronio para formar el complejo es diferente. Por ello la efectividad de esta molécula es dosis dependiente. La reversión neuromuscular de rocuronio es resultado de un equilibrio rápido entre la concentración plasmática y en el compartimento del efecto (unión neuromuscular). La farmacocinética demuestra que el aumento de concentración en plasma de sugammadex disminuye el volumen de distribución del rocuronio hasta aproximarlos al volumen de distribución de sugammadex.

Sugammadex tiene la capacidad de revertir rápidamente el bloqueo neuromuscular moderado o profundo inducido por rocuronio o vecuronio. Con la posibilidad de revertir este efecto, en cualquier momento, desde que se administra (bloqueo intenso) hasta el comienzo de la recuperación espontánea, se abre un

camino espectacular que puede cambiar la forma de utilizar los BNM en el próximo futuro.

La dosis recomendada de sugammadex está en el rango de 2-16 mg/kg dependiendo del nivel del bloqueo neuromuscular desde el tiempo en cual se administró el BNM. La dosis para revertir el bloqueo neuromuscular moderado en pacientes pediátricos es la misma que para adultos 2 mg/kg.

Farmacocinética

Sugammadex se excreta unido a rocuronio o no, de forma inalterada sin metabolizar principalmente en orina, siendo excretado en las primeras 24 horas entre el 48-86%. No se une a proteínas plasmáticas. Su Vd es de 18 l, su CI 84-93 ml/min y su vida media de eliminación 136 minutos. No existe relación entre la dosis de sugammadex administrada y el porcentaje excretado en orina. La excreción renal de rocuronio está aumentada al utilizar sugammadex. Éste fenómeno consiste en la excreción renal del complejo sugammadex-rocuronio. La excreción media de rocuronio en orina a las 24 horas aumenta de un 26% a un 58-74% al administrar sugammadex en dosis de 4-8 mg/kg-1. El CI total de rocuronio en presencia de sugammadex es menor que si administramos sólo rocuronio; ya que el rocuronio encapsulado por sugammadex no sufre excreción biliar. El complejo así encapsulado se filtra libremente por el glomérulo en la orina. Siendo el CI renal del complejo igual que el FG (120 mL.min-1).

Eventos adversos

Los efectos adversos reportados tras la administración de sugammadex incluyeron: tos, boca seca, cambios en la temperatura, parestesia, movimientos durante la cirugía, eritema leve, disconfort abdominal, taquicardia, bradicardia, mareo, aumento de la fosfocreatinkinasa y aumentos de β_2 microglobulinuria. El efecto adverso más frecuente fue hipotensión leve ($\geq 2\%$), alargamiento del QTc (> 400 msec), broncoespasmo, estreñimiento, hiperactividad y disgeusia (*Figura 12*). Kam et al. determinaron que las dosis altas de sugammadex de mg/kg-1 no se asociaron con alargamiento del cociente QT/QTc. Además se han realizado estudios exhaustivos sobre el intervalo QT para evaluar el efecto de sugammadex solo y cuando se administra éste después de un BNM y no hubo evento observado sobre la prolongación del intervalo QTc y no había diferencia del placebo respecto a los intervalos HR, PR, QRS, y ondas T y U. En la reunión del comité asesor de la FDA en el 2008 determinaron que los eventos adversos más comunes ($\geq 2\%$) entre grupo sugammadex y grupo placebo fueron procesos dolorosos, náuseas, vómitos, complicaciones anestésicas, pirexia, cefalea, dolor faringo-laríngeo, escalofríos, dolor de espalda, tos, episodios de hipotensión e hipertensión, alargamiento del intervalo QT y estreñimiento. Dichos eventos adversos no tienen relación dosis-respuesta.

Estudio	N	ASA	Edad años	Rango de dosis		Tiempo de recobro del TOF%		Eventos adversos
				(1) mg/kg	(2) µg/kg	(1) Min	(2) Seg	
Gijsenberg et al. ¹⁷⁹	29	I,II	78	S: 0,1-8 (1)		No respuesta hasta S>1 mg/kg 3,3-1(1) de S: 4 y 8 mg/kg, respectivamente		Tos, boca seca, cambios de temperatura y del gusto, parasomnia, parestesia
De Boer et al. ¹⁸⁰	45	I,II	18-64	S: 2-16 (1)		S: 2 (1) P: 122,1 (1)		Hipotensión leve, movimientos durante la cirugía
Suy et al. ¹⁸¹	80	I,II	≥18	R: 0,6 (1) vs V: 1 (1) S: 0,5-8 (1)		R: 1,1-3,7 (1) P: 31,8 (1) V: 1,4-7,7(1) P: 48,8 (1)		Disconfort abdominal, eritema leve, retardo en el despertar
Sheilds et al. ¹⁸²	30	I,II,III	<18	S: 0,5-8 (1)		6,8-1,4 (1)		Ningún reporte
Rex et al. ¹⁸³	87	I, II,III	18-82	S: 2-16 (1)		S: 1,3 (1) P: 123 (1)		Prolongación del QTc
Sacan et al. ¹⁸⁴	60	I,II,III	>18	S: 4 (1) N: 70 (2) E: 1 (1)		S: 107 (2) N: 1044 (2) E: 331 (2)		Boca seca, taquicardia
Sorgenfrei et al.[188]	27	I,II	18-64	S: 0,5-4 (1)		< 3 (1) con S ≥ 2 mg/kg		Tos, hipotensión movimientos durante la cirugía
Sparr et al.[175]	98	I,II,III	≥18	S: 1,8-8 (1)		1,8,1,5,1,4 (1) a 3,5 y 15 (1)		Aumento de creatinina, microalbuminuria, NAG y QTc
Groudine et al.[190]	50	I,II,III	<18	S: 0,5-8 (1)		S: 1,2 (1) a 8 mg/kg		Mareo, Tos, movimientos durante cirugía, aumento de β ₂ MG, bradicardia

β₂MG: β₂Microglobulinuria, E: Edrofronio, R: Rocuronio, V: Vecuronio

Figura 12. Resumen de los estudios de sugammadex (S) versus neostigmina (N) y placebo (P) 172 modificado.

Tras la reversión del bloqueo ocurrieron dos casos de broncoespasmo tras la extubación y fueron satisfactoriamente tratados con terbutalina y albuterol respectivamente. En 6 estudios de encontraron eventos sugestivos de reacciones anafilactoides. Se reportó un caso de reacción de hipersensibilidad en un paciente sano voluntario que recibió dosis de 32mg/kg de sugammadex sin administración de BNM; por lo que es necesario realizar estudios de seguridad para evaluar la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reciben sugammadex.

El perfil de seguridad de sugammadex es comparable a otras ciclodextrinas utilizadas como agentes encapsulantes de fármacos. Sin embargo, es necesario evaluar los efectos potenciales de fármacos que se unen a sustancias esteroideas. Aunque sugammadex se une a tejidos mineralizados como huesos o dientes de rata, no hay riesgo previsto en los seres humanos; tiene un amplio margen de seguridad en humanos. En algunos estudios no se han observado efectos de sugammadex sobre la osificación en periodo embrionario y fetal de animales y no se espera riesgo de perjudicar la curación de fracturas que pueden haber ocurrido antes o durante una cirugía. Sugammadex no tiene aparente actividad intrínseca de toxicidad reproductiva o teratogenicidad.

Interacciones con fármacos

Sugammadex forma un fuerte complejo de unión de alta afinidad mediante encapsulación; el cual no parece tener el potencial para causar las interacciones fármaco-fármaco vía inhibición o inducción de enzimas metabolizantes de fármacos. Se debe considerar la posibilidad de que la administración de sugammadex podría resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de rocuronio o vecuronio que tienen un componente esteroideo. Los fármacos que presenten una alta concentración en plasma y grado de absorción constante (K_a), podrían interferir con la eficacia de sugammadex. Si se utilizasen éstos fármacos después de la administración de sugammadex, podrían alterar el complejo sugammadex-rocuronio causando recurarización o bloqueo neuromuscular residual. El magnesio y antibióticos como estreptomina, neomicina, y gentamicina pueden potenciar los efectos de los BNM. Para contrarrestar estos efectos sería necesaria una gran cantidad de sugammadex. Estudios de interacción farmacológica de constantes de afinidad para más de 300 compuestos confirmaron la alta afinidad de sugammadex por los compuestos esteroideos¹⁸⁵. Sin embargo, en los estudios preclínicos no había indicios de las posibles interacciones medicamentosas entre sugammadex y las hormonas esteroideas en dosis de hasta 500 mg/kg/día.

Los fármacos con posible potencial de interacción son los anticonceptivos hormonales de progesterona y estrógeno, que tienen del 2% al 22% de la afinidad de unión de rocuronio por sugammadex. Estos datos se basan en la afinidad de la unión entre sugammadex y otros fármacos, en experimentos no clínicos, en ensayos clínicos y en simulaciones con un modelo que tiene en cuenta el efecto farmacodinámico de los BNM y la interacción farmacocinética entre los BNM y sugammadex.

En base a estos datos, no se espera que se produzcan interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros fármacos exceptuando los siguientes, que potencialmente desplazan a sugammadex de su unión a rocuronio.

Toremifeno

En el caso de la administración conjunta con toremifeno, que posee una afinidad de unión relativamente alta por sugammadex y para el cual pueden estar presentes concentraciones plasmáticas relativamente elevadas, puede producirse cierto desplazamiento del rocuronio o vecuronio del complejo de unión con sugammadex.

Por ello eventualmente, la recuperación del ratio T4/T1a 0,9 puede por tanto, retrasarse en pacientes que han recibido toremifeno en el mismo día de la intervención quirúrgica.

Ácido fusídico

El uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria como agente bacteriostático, puede producir cierto retraso en la recuperación del ratio T4/T1a 0,9. No se espera reaparición del bloqueo neuromuscular en la fase post-operatoria, ya que la perfusión del ácido fusídico dura varias horas y los niveles en sangre se acumulan más de 2-3 días.

Anticonceptivos hormonales

Se prevé que la interacción entre sugammadex 4 mg/kg-1 y el progestágeno produzca una disminución en la exposición al progestágeno (34% AUC), similar a la disminución que se observa si una dosis diaria de un anticonceptivo oral se toma con 12 horas de retraso, lo que puede conducir a una reducción de la efectividad. En el caso de los estrógenos, se espera que el efecto sea inferior. Por tanto la administración de una dosis en bolo de sugammadex se considera equivalente al “olvido” de una dosis diaria de un anticonceptivo esteroideo oral (ya sea combinado o con sólo progestágeno). Si sugammadex se administra el mismo día que un anticonceptivo oral deben tomarse en cuenta las recomendaciones en caso de olvido de una dosis de la ficha técnica del anticonceptivo oral. En caso de anticonceptivos hormonales no orales, la paciente debe utilizar un anticonceptivo adicional no hormonal durante los siguientes 7 días.

De los fármacos utilizados en anestesia, la constante de afinidad más alta fue para el remifentanilo, que tiene el 0,2% de la constante de afinidad de sugammadex con rocuronio. La adquisición de datos sobre las posibles interacciones medicamentosas merece una mayor investigación.

Sugammadex en el enfermo renal

En un estudio con gatos se ha demostrado el rápido y completo recobro del BNM inducido por rocuronio con sugammadex aún ligando la arteria renal bilateralmente, en ausencia de función renal. Más recientemente, Staals et al. en un pequeño estudio de 15 pacientes, demostró la eficacia de sugammadex en pacientes con patología renal crónica; no existían diferencias significativas entre los 15 pacientes del grupo control y los pacientes con un CI de Cr < 30 ml.min-1 en el tiempo de recobro del TOF ratio a 0.9 después de administrar sugammadex a dosis de 2 mg/kg, siendo de 1,65 minutos y 2,0 minutos respectivamente. La media absoluta de diferencia de tiempo estimada desde el comienzo de la administración de sugammadex hasta el recobro del TOF ratio al 0.9 entre grupo de pacientes renal y el grupo control fue de 20,1 seg (95% CI: -12,1 a + 52,3 s) con ningún caso de recurarización.

Por el momento no se ha descrito nefrotoxicidad con sugammadex, pero en diversos estudios se han objetivado elevaciones de diversas moléculas, sin que aún se haya dado una explicación: NAG, CK, aspartatoaminotrasferasa (AAT) y gamma-glutamilttransferasa (GGT). Como sugammadex tiene una dependencia de excreción renal casi completa, es necesario estudios adicionales para evaluar los efectos del mismo en las diferentes etapas de la insuficiencia renal así como pacientes en diálisis, o en aquellos que sean tributarios de trasplante renal.

En México, la importancia que se le da a los bloqueadores neuromusculares es en ocasiones escasa, y no se cuenta con una metodología de uso cotidiano tanto para su dosificación como para su monitoreo, siendo la incidencia general de 19%³.

Existe una alta incidencia de Bloqueo Neuromuscular Residual Postoperatorio, ocasionando pequeños grados de debilidad muscular que pueden alterar potencialmente la recuperación después de la cirugía y producir complicaciones, esto por una serie de efectos fisiológicos adversos, entre los cuales se pueden presentar una afección sobre la función faríngea, de los músculos de las vías aéreas superiores, de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y síntomas subjetivos de debilidad⁴.

Estudios con voluntarios han aportado datos importantes sobre los mecanismos por lo cuales la recuperación neuromuscular incompleta puede potencialmente producir efectos adversos durante el período de recuperación postoperatoria. Deterioro de la función faríngea, la debilidad de los músculos de las vías respiratorias superiores, y una atenuada respuesta ventilatoria a la hipoxia como resultado de la parálisis residual puede aumentar potencialmente el riesgo de aspiración, hipoxemia, la obstrucción de las vías respiratorias, la necesidad de reintubación, y las complicaciones pulmonares. Es probable que la incidencia de estas complicaciones pueda ser aún mayor en los pacientes que reciben perioperatoriamente, además de BNMND, otros fármacos anestésicos, tales como los opiáceos, benzodiacepinas, anestésicos volátiles, y las drogas de inducción, todos los cuales se ha demostrado que afectan a las funciones fisiológicas⁶. El único método digno de confianza para el monitoreo de la función neuromuscular es la estimulación de un nervio periférico accesible y la medición de la respuesta evocada en el músculo-esquelético innervado por dicho nervio.

Aunque existe un gran interés en monitorizar la función neuromuscular, el uso de un Estimulador Nervioso Periférico (ENP) durante la anestesia es más una excepción que la regla en muchos departamentos de anestesia. Esta evaluación puede ser medida de manera objetiva con diversos métodos de registro, tales como mecánico miografía (tensión muscular evocada), electromiografía (potencial de acción muscular) y acelerómetro miografía (aceleración del pulgar)³.

Encuestas en la práctica clínica en Europa sugieren que los bloqueadores neuromusculares se administran a menudo sin una supervisión adecuada. Las encuestas realizadas en Dinamarca, Alemania, el Reino Unido y México han sugerido que sólo el 43%, 28%, 10% y el 2% de los médicos, respectivamente, utilizan habitualmente los monitores neuromusculares de cualquier tipo⁷. El uso de la estimulación nerviosa como un indicador del grado de bloqueo neuromuscular fue descrito inicialmente en 1941 por Harvey y Masland. En 1958, Christie y Churchill-Davidson presentaron el primer dispositivo para la estimación del bloqueo neuromuscular en un entorno clínico.

La elección del lugar de monitorización neuromuscular depende de varios factores.

En primer lugar, el sitio debe permitir un fácil acceso. En segundo lugar, la estimulación directa del músculo debe ser evitada, y en tercer lugar, la selección de una unidad músculo-nervio que permita la monitorización cuantitativa se recomienda. La unidad musculo-nervio más comúnmente utilizada para la monitorización de bloqueo neuromuscular es el nervio cubital de los músculos aductores del pulgar.

Clínicamente los patrones de estimulación que se utilizan son el estímulo simple, el estímulo tren de cuatro (TOF) por sus siglas en inglés Train Of Four, la estimulación tetánica, cuenta posttetánica, y la estimulación de doble ráfaga (DBS). Las características de la forma de onda del pulso y la duración son los mismos en todos los patrones de estimulación, independientemente del patrón de estimulación. Un impulso monofásico con una forma de onda rectangular y una duración de 0.2 ms, se recomienda y se utiliza en casi todos los estimuladores nerviosos⁸.

La estimulación del nervio Tren de cuatro (TOF) se introdujo en la década de 1970 por Ali. Se provocan cuatro estímulos supra máximos cada 0.5 segundos (2Hz), y la respuesta del músculo al cuarto estímulo se compara con la del primer estímulo. Disminución de la fuerza de contracción del músculo en respuesta a la estimulación nerviosa repetitiva proporciona la base para la evaluación, el grado de disminución es proporcional a la intensidad del bloqueo neuromuscular.

La relación Tren de cuatro se obtiene dividiendo la amplitud (altura) de la cuarta respuesta por la amplitud de la primera respuesta de la secuencia del TOF y se toma como una medida de recuperación neuromuscular tras un bloqueo neuromuscular no despolarizante⁸. La mayoría de los clínicos y los investigadores definen bloqueo neuromuscular residual con una relación preestablecida del valor del umbral del TOF, tradicionalmente de <0.7 usando electromiografía (EMG) o mecánico miografía (MMG), se ha considerado para presentar la recuperación neuromuscular inadecuada.

Este valor se deriva de varios estudios publicados en la década de 1970. En 1973, Ali y Kitz demostraron que una proporción de TOF media de 0.74 representaba "una recuperación aceptable" del bloqueo con d-tubocurarina. Datos más recientes sugieren que las relaciones de TOF medidos con EMG, MMG o Acelerómetro miografía (AMG), deben recuperar los valores de >0.9 para garantizar la seguridad del paciente. Los datos derivados de estudios en voluntarios han demostrado que la disfunción faríngea y un mayor riesgo de aspiración se producen con relaciones de TOF <0.9. Alteración del flujo inspiratorio y obstrucción parcial de las vías respiratorias altas se han observado con frecuencia en relaciones de TOF de 0.8⁶. En ausencia de bloqueo neuromuscular las cuatro respuestas son de igual amplitud. La pérdida de la cuarta respuesta representa un bloqueo neuromuscular del 75- 80%. La desaparición de las respuestas tres, dos y uno puede estar asociada con un bloqueo de aproximadamente 85, 90 y 98-100%, respectivamente⁸.

Un bloqueo neuromuscular suficiente para procedimientos quirúrgicos puede asumirse hasta la reaparición de la 2a a 4a respuesta⁸. El equipo para el monitoreo del bloqueo neuromuscular se puede dividir en dos grupos, estimuladores de nervios que permiten una monitorización cuantitativa del bloqueo y dispositivos que no lo hacen. Los métodos más utilizados son acelerografía, electromiografía y mecanomiografía⁸.

La observación de que compuestos como la fisostigmina poseen una acción anti curare, se conoce desde hace más de cien años¹⁰. La práctica habitual de la reversión con inhibidores de la colinesterasa es relativamente segura en pacientes con bloqueo residual y fueron considerados por la manera de antagonizar el BNM. Esto condujo a la utilización de inhibidores de la colinesterasa como Piridostigmina y Edrofonio para este propósito. Aunque la incidencia de la parálisis residual se redujo mediante el uso de los inhibidores de la colinesterasa, nunca se impidió completamente. Además, los inhibidores de la colinesterasa tienen una serie de efectos adversos^{11,12}.

En Estados Unidos, es común antagonizar los efectos residuales de BNM no despolarizantes al final de la cirugía con la administración combinada de un inhibidor de la colinesterasa y un agente bloqueador muscarínico. Sin embargo, en gran parte de Europa la reversión del BNMND de rutina no es la práctica habitual¹⁰.

Hay argumentos para entender el rechazo en Europa para revertir el BNMND. La administración de inhibidores de la Acetilcolinesterasa, como *Neostigmina* y Edrofonio, puede dar lugar a efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales y respiratorios a través de la estimulación no deseada de los receptores muscarínicos, induciendo una variedad de efectos secundarios como arritmias, sequedad de boca y broncoespasmo, por lo que existe la necesidad de la administración conjunta de antagonistas muscarínicos tales como Glicopirrolato ó Atropina. Así mismo estos agentes pueden inducir reacciones adversas como taquicardia, visión borrosa y sedación^{10,13}.

Bradycardia severa puede producirse después de la inyección de Neostigmina y se ha informado de asistolia tras reversión con Neostigmina, incluso cuando se le ha ministrado al mismo tiempo con un fármaco anticolinérgico. Algunos autores han especulado que la tensión en la anastomosis intestinales pueden aumentar críticamente a la reversión con Neostigmina, así también la Neostigmina puede aumentar la presión intraluminal y la actividad de peristaltismo en del intestino delgado el colon y el recto hasta un 200%¹⁰.

Un progreso futuro, en el logro de un rápido retorno de la función neuromuscular, probablemente será el resultado de algún tipo de “reversión química” de bloqueo residual. La unión de las moléculas de fármaco libre en plasma, como la encapsulación de Rocuronio por Sugammadex es un ejemplo⁵.

En la búsqueda de nuevos métodos de reversión del bloqueo neuromuscular no despolarizante de los Laboratorios Organon en Newhouse, Escocia (ahora parte de Schering-Plough), se hizo posible la reversión del BNM por quelación química con ciclofanos aniónicos.

El Dr. Anton Bom, también en los Laboratorios Organon en Newhouse, buscó un nuevo disolvente para el Bromuro de Rocuronio y en algún momento trabajó con ciclodextrinas, detectando que además de la excelente solubilidad de estas, hubo una disminución en la potencia y un cambio en la farmacodinamia del Rocuronio. Se dio cuenta de que las ciclodextrinas tienen una cavidad lipófila mejor definida y son más solubles en agua que los ciclofanos que fueron probados anteriormente¹². Las ciclodextrinas se describieron por primera vez en Francia por Villiers en 1891, como “cellulosine”. Se detecta tanto la α y β -ciclodextrinas como un producto de la digestión del almidón por el *Bacillus Amylobacter*.

Muchos fármacos lipófilos se encuentran estructurados con ciclodextrinas para aumentar su hidrosolubilidad, como son prostaglandinas, dexametasona, nitroglicerina, cefalosporinas, difenhidramina, clordiazepóxido piroxicam, itraconazol, cloranfenicol, cisaprida, nicotina, omeprazol, entre otros. Sin embargo, el uso más intensivo de las ciclodextrinas es en las industrias alimentarias y cosméticas, donde se utilizan como solubilizantes y estabilizantes. Se estima que la ingesta diaria de C-ciclodextrinas en alimentos es de 4grs por día con un máximo de 8.8 por día en una persona. Dichos consumos no conducen a efectos adversos, lo que es una indicación de que las ciclodextrinas son seguras y tienen baja toxicidad¹².

Algunos derivados de β -ciclodextrina que encapsulan las moléculas de un fármaco en forma reversible han sido estudiados como vehículos para fármacos anestésicos, tales como etomidato (2-hidroxi-propil- β -ciclodextrina), propofol (sulfobutil éter- β -ciclodextrina), sufentanil (hydroxypropyl- β -ciclodextrina) y ropivacaína. Si la encapsulación se hace irreversible, las ciclodextrinas podrían entonces, utilizarse teóricamente para la desintoxicación o la reversión de los efectos de la droga.

Después Anton Bom había desarrollado la idea de usar ciclodextrinas para encapsular Rocuronio. Debido a las publicaciones que se sabe que tanto β y γ ciclodextrinas pueden encapsular estructuras esteroideas. A partir de esta serie modulada de derivados de la γ -ciclodextrina, Org25969(sal de sodiooctakis-6-desoxi-6-S- mercaptopropionyl- γ CD) fue seleccionado por su alta afinidad. Org 25969 recibió el nombre genérico Sugammadex y es el primero eficiente y selectivo agente fijador de BNM¹².

Sugammadex es un agente de unión altamente selectivo para BNM tipo aminoesteroide. Encapsula por completo el esqueleto esteroide de la molécula del BNM en su cavidad alargada, mientras que los grupos carboxilo cargados negativamente se unen al nitrógeno cargado positivamente en el Anillo D. Esto conlleva a la disminución de la concentración de la fracción libre del Sugammadex

en el compartimiento central. Debido a esto se desarrolla un gradiente de concentración, que mueve el BNM desde la biofase hacia el compartimiento central por difusión. Esto provoca la liberación de los receptores de acetilcolina permitiendo que la acetilcolina pueda entonces unirse de nuevo. El complejo de Rocuronio-Sugammadex se excreta rápidamente por vía renal y se ha demostrado que Sugammadex aumenta la excreción urinaria del Rocuronio¹².

La completa y rápida recuperación de la función neuromuscular es muy importante en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal, debido a la posible influencia de bloqueo neuromuscular residual postoperatorio (BNRPO) sobre la función respiratoria en el postoperatorio; por lo que el mantenimiento de una vía aérea permeable y reflejos de defensa adecuados de la vía aérea superior son esenciales en los pacientes. Las dosis de los fármacos pueden estar basadas en el peso corporal ideal, sin embargo, tales dosis pueden resultar en retraso de la aparición y el pico de acción, debido al mayor volumen de distribución.

PLANTEAMIENTO

En sala de quirófano se ha observado la problemática para cumplir con los criterios de extubación por probable bloqueo residual con ciertos bloqueadores neuromusculares. Se obtiene una posibilidad con un medicamento que podría revertir el efecto, se trata de medir la dosis efectiva con monitorización de TOF para demostrar parálisis residual al momento del término de la cirugía.

PREGUNTA

¿Cuál es la dosis con mayor efectividad y seguridad para revertir bloqueo residual con rocuronio en cirugía laparoscópica?

JUSTIFICACIÓN

- JUSTIFICACIÓN ACADÉMICA
 - Para obtener mi diploma de especialista en Anestesia.
- JUSTIFICACIÓN CIENTÍFICA:

La presencia de BNMRO es uno de los factores que aumentan el riesgo de eventos respiratorios críticos. BNMRO también se asocia con un mayor riesgo de complicaciones pulmonares tales como el edema pulmonar causado por la ineficacia para deglutir y toser, y de los reflejos protectores de la laringe y la faringe, dando lugar a la aspiración de secreciones; así como el aumento de complicaciones tromboticas debido a la disminución de la movilidad del paciente.

Disminuir la incidencia de parálisis residual postquirúrgica en el área de recuperación y las complicaciones que conlleva.

El bloqueo neuromuscular residual postoperatorio se presenta más a menudo en el paciente obeso que en el no obeso. Frecuentemente, se considera que el paciente con obesidad posee una vía aérea difícil per se, por lo que la adecuada recuperación de los efectos de los bloqueantes neuromusculares es de suma importancia. El hecho de que un paciente con obesidad se encuentre sin efectos residuales de los BNM, proporciona un mayor rango de seguridad para ser egresado de la unidad de cuidados postanestésicos, minimizando los efectos adversos que retrasen su recuperación del evento quirúrgico. *Sugammadex* permite una gran flexibilidad en cuanto al uso de *Rocuronio* durante la anestesia y cirugía, al ajustar la dosis en relación con el nivel de profundidad del bloqueo neuromuscular, se logra revertir el efecto de una manera más rápida. Así también en el uso de *Sugammadex* no se ha reportado la recurrencia de bloqueo neuromuscular residual postoperatorio cuando se ha utilizado a dosis adecuadas para la reversión.

Por lo tanto, en este estudio se pretende valorar la dosis efectiva (que es la dosis mínima en la que se produce el efecto deseado en el 50% de los casos) del *Sugammadex* para revertir un bloqueador neuromuscular aminoéster (rocuronio).

HIPÓTESIS ALTERNA

Lograr una reversión de BNM con un TOF de >90% en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica con una dosis de 4mg/kg de sugammadex <5min, en comparación con dosis de 2mg/kg.

HIPÓTESIS NULA

No existe diferencia significativa.

OBJETIVO GENERAL

Demostrar la dosis efectiva y el tiempo en que ocurre la reversión del bloqueo neuromuscular con *Sugammadex* con un TOF <90 y >50% en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Seguridad de reversión de un bloqueo neuromuscular en pacientes pos operados de cirugía laparoscópica que permita una extubación segura y una ventilación adecuada al momento del salir de quirófano al área de recuperación, evitando tiempos extras en salas de quirófano.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un ensayo clínico transversal, doble ciego, analítico, aleatorizado y prospectivo.

Ubicación Temporal y Espacial

De septiembre de 2013 a julio de 2014, en el Hospital Central Norte de PEMEX

Criterios de inclusión

- Consentimiento informado por escrito
- Edad mayor de 17 años y menores de 65
- IMC >19 y <35
- Sometidos a cirugía laparoscópica electiva o de urgencia de los pacientes de los servicios de cirugía general, urología, ginecología o de urgencia bajo anestesia general.
- ASA I-III
- NYHA I y II
- Pacientes con patología renal K/DOQI 1 y 2.

Criterios de exclusión

- Enfermedades musculares coexistentes
- Antecedente familiar o propio de hipertermia maligna
- Alergia conocida a alguno de los medicamentos utilizados en la anestesia
- Estado de gravidez o lactancia
- Menores de 18 años y mayores de 65 años
- ASA IV -VI
- IMC <19 Y >35
- Estado funcional de NYHA de 3 o mayor
- Enfermedad renal clasificación de K/DOQI de 3 o mayor

Criterios de eliminación

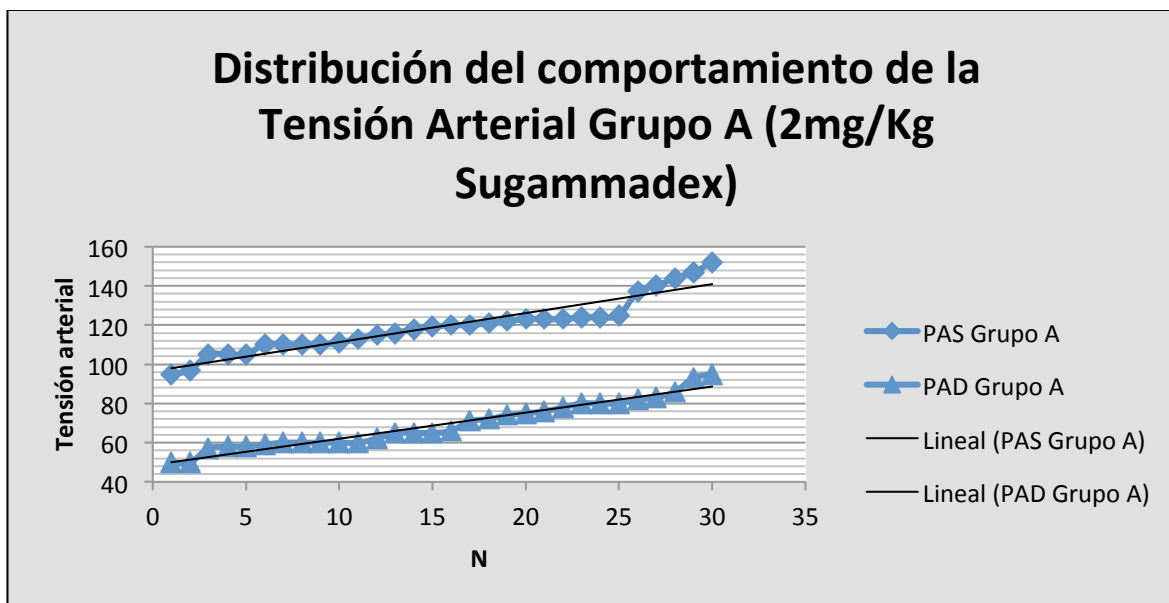
- Presencia de reacción anafiláctica a algún medicamento utilizado en la anestesia no conocido previamente.
- Complicaciones quirúrgicas (hemorragia importante, conversión de la cirugía laparoscópica a cirugía abierta)
- Alguna otra complicación que requiera el traslado del paciente a la Unidad de Terapia Intensiva

Tabla. Variables

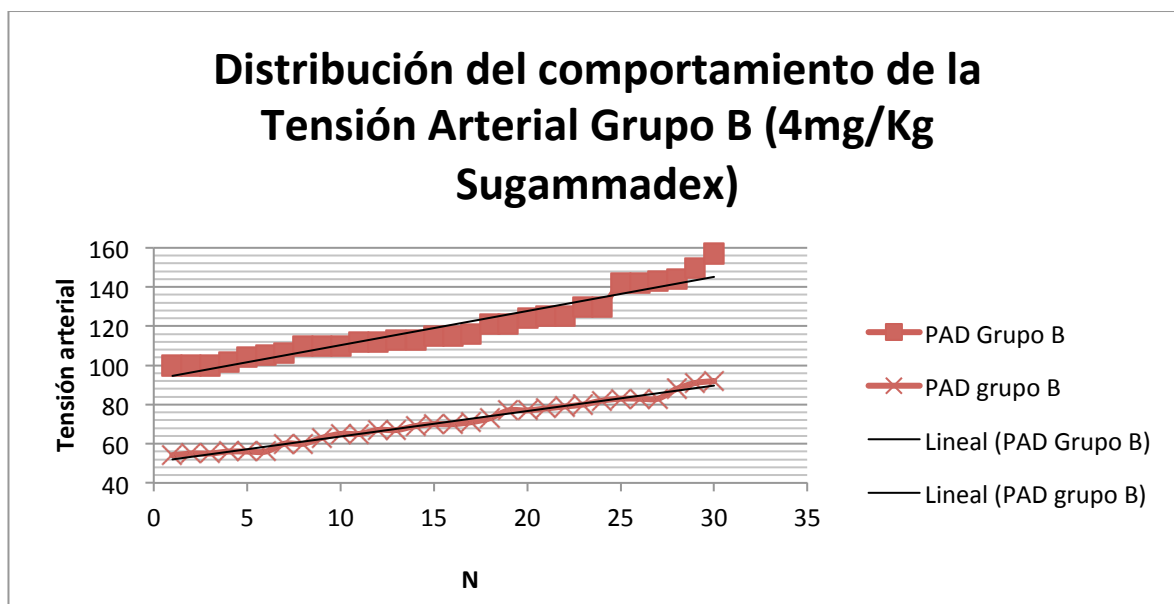
Variable	Definición Teórica	Nivel de medición	Indicador
Edad	Tiempo que ha transcurrido desde el nacimiento de un ser vivo	Cuantitativa continua	Años
Genero	Clasificación sustantiva que indica el sexo	Nominal	Masculino/Femenino
Talla	Medida de la altura.	Cuantitativa continua	Metros
Peso	Medida que mide la fuerza en que es atraído un cuerpo hacia la tierra	Cuantitativa continua	Kg
IMC	indicador simple de la relación entre el peso y la talla	Cuantitativa continua	Peso insuficiente= -18.5 Normal= 18.5 a 24.9 Sobrepeso=25a 29.9 Obesidad GI= 30 a 34.9
Dosis Sugammadex	Cantidad administrada en mg/kg	Cuantitativa continua	2mg/kg 4mg/kg
Presión neumoperitoneo	Presión con la que se insufla la cavidad abdominal con CO ₂	Cuantitativa continua	Milímetros de mercurio (mm/Hg)
Tensión arterial	Presión que ejerce la sangre al paso por las arterias en el ciclo cardiaco	Cuantitativa discreta	Milímetros de mercurio (mm/Hg)
Frecuencia cardiaca	Cantidad de veces que late el corazón por minuto	Cuantitativa continua	Latidos por minuto
Temperatura	Magnitud física que expresa el nivel de calor que ostenta un cuerpo determinado.	Cuantitativa continua	Grados centígrados (°c)
CO ₂	Gas no inflamable sin color sin olor que forma parte del aire. Compuesta de dos átomos de oxígeno y uno de carbono.	Cuantitativa continua	Milímetros de mercurio (mm/Hg)
Deflexión	Punto donde termina el procedimiento quirúrgico con el cese de neumoperitoneo	Cuantitativa continua	Minutos
TOF	Train of four: Método estándar para monitorización neuromuscular.	Cuantitativa continua	Porcentaje
Tiempo aplicación dosis Sugammadex a la extubación		Cuantitativa continua	Minutos

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

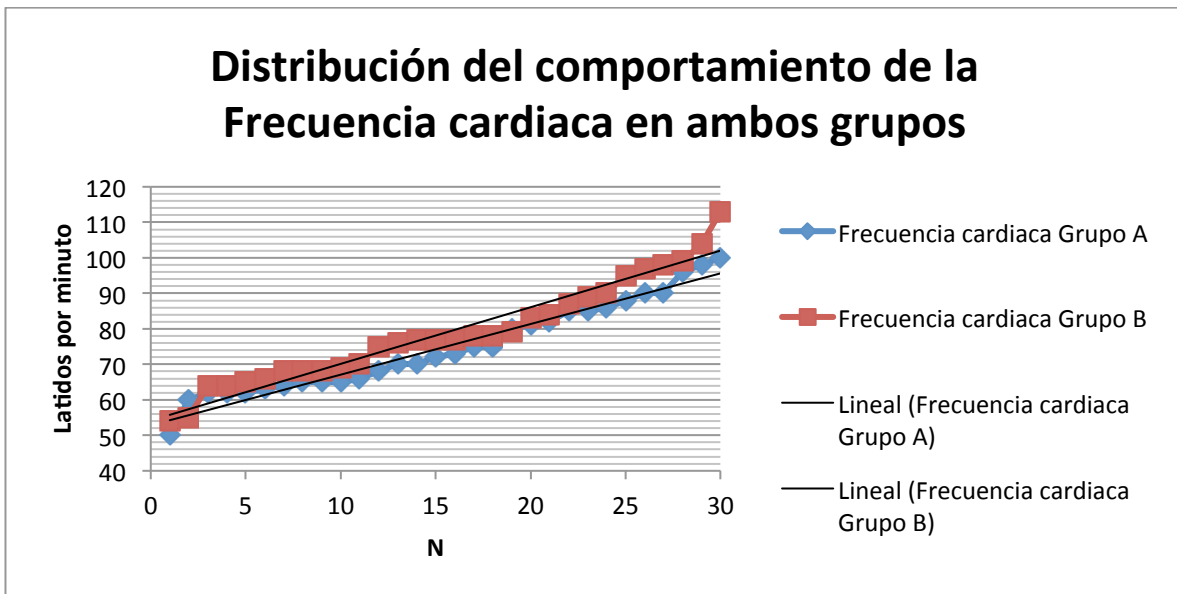
- Estadística descriptiva utilizando promedios, desviación estándar para variables de razón, para variables ordinales y nominales se utilizó mediana y percentil 25 y 75. Para variables ordinales se utilizó frecuencias y porcentajes. Para la variable de estudio (variable de razón) se utilizó el contraste de la prueba de T de student. Para la comparación de los promedios. A todos ellos se consideró valor significativo estadístico a una $p < 0.05$.



Gráfica 1. Distribución del comportamiento de la Tensión arterial Grupo A

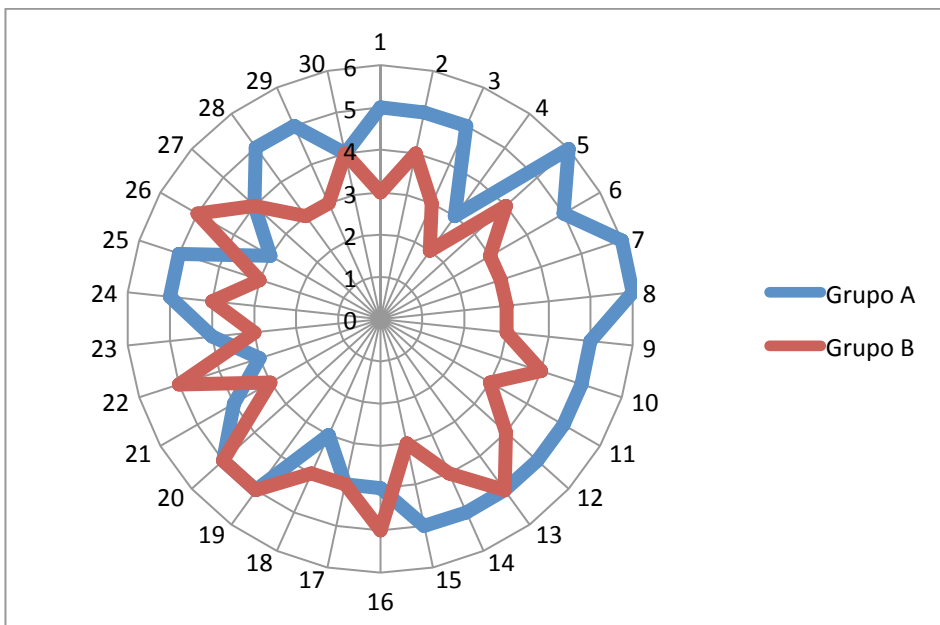


Gráfica 2. Distribución del comportamiento de la Tensión arterial Grupo B



Gráfica 3. Distribución frecuencia cardiaca en ambos grupos.

Las tablas anteriores explican el comportamiento de los signos vitales en el periodo transanestésico según los grupos donde grupo A (2mg/kg) y grupo B (4mg/kg).



Gráfica 4. Distribución del comportamiento tiempo TOF mayor 90% en ambos grupos

La gráfica anterior muestra el tiempo en que se presenta un TOF >90% mostrando al tiempo en una línea del centro a la periferia de 0-6 minutos observando al grupo A (más externo) que los pacientes pueden tardar hasta 6 minutos para presentar una reversión de más del 90%

DISCUSIÓN

A. Análisis de resultados

Variables Demográficas: edad, peso, género no influye en el efecto de la reversión del relajante.

No muestra valores significativos para la reversión.

La Hemodinamia de los pacientes sometidos al estudio no varía de manera importante a excepción de la frecuencia cardíaca, se observa un aumento de ésta con dosis de 4mg/kg de Sugammadex.

Tiempo de reversión, se obtiene un efecto de reversión del rocuronio para 2mg/kg en un promedio de 4-6 minutos y para dosis de 4mg/kg con un promedio de 2-3.7 minutos. Se encontraron estudios donde las dosis de sugammadex van hasta 8mg/kg y su efecto de reversión neuromuscular es en promedio de 6-16 minutos.

B. Limitación del estudio

Tiempo limitado para realizar el estudio en un período de 7 meses aproximadamente.

Limitación para contar con recursos en tiempo del estudio como monitorización adecuada y medicamento tanto del bloqueador neuromuscular como el medicamento en estudio (antagonista del relajante/sugammadex).

Recomendaciones

Estudiar otros efectos clínicos

Aspectos especiales ya sea en diferentes escenarios como pacientes con enfermedades musculares, recién nacidos, obesos, desnutridos, ancianos; incluyendo situaciones de urgencia como intubación en vía aérea difícil, imposibilidad de ventilar.

Estudiar posibilidad de eventos adversos hasta recurarización en área de recuperación.

Conclusiones

1.- Tiempo efectivo para revertir el efecto del bloqueo residual con rocuronio es importante destacar que con 4mg/kg de peso se puede encontrar un efecto antagonista adecuado en menos de 5 minutos, que me da seguridad clínica y en un tiempo óptimo. En caso de requerir en situaciones extremas como urgencia o vía aérea difícil.

2.- Sugammadex no ha demostrado una alteración significativa en el estado hemodinámico, sólo mostró aumento en la frecuencia cardíaca de un 10%, que traducidos al área de quirófano en el período de emersión y extubación no genera alteraciones cardíacas de mayor consecuencia.

3.- Su efecto podría ser considerado para toda anestesia que se busque la seguridad para poder mantener a un paciente ventilando en sala de recuperación.

Anexo 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

Se me ha explicado que padezco la enfermedad abdominal que requiere cirugía laparoscópica y a la que seré sometido(a), por lo que soy candidato(a) a participar en el estudio llamado “DOSIS EFECTIVA DE SUGAMMADEX PARA REVERSION DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN PACIENTES SOMETIDOS A CIRUGIA LAPAROSCOPICA ABDOMINAL” con el objetivo de comparar y determinar la dosis efectiva de Sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal. Esto significa que se comparara las dosis de Sugammadex que contrarrestan el efecto de un medicamento (Rocuronio) que sirve para paralizar los músculos en la anestesia general. Se me ha informado que se me asignará al azar en uno de dos grupos y que hay la posibilidad que sea tratado con el medicamento antes descrito, aclarando que los efectos adversos (reacciones) no serán otras que las inherentes al procedimiento.

Se vigilara el grado de parálisis muscular con un dispositivo llamado “estimulador nervioso periférico o Tren de cuatro (TOF)”, colocado en una mano, el cual aplicará leves descargas eléctricas durante el transcurso de la cirugía. Esta aplicación de descargas eléctricas en una mano se realizara en varias ocasiones durante el procedimiento anestésico de la cirugía. Los resultados de este estudio pueden ayudar a determinar mejor la dosis del agente farmacológico para revertir la parálisis muscular en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica abdominal. Se me explicó que independientemente de la dosis que se me administre, no se afectara necesariamente el curso de mi recuperación.

Se me ha asegurado que puedo preguntar hasta mi complacencia todo lo relacionado con el estudio y mi participación. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte mi atención de parte del médico o del hospital. Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará mi nombre o revelará mi identidad. El medicamento *Sugammadex*, será proporcionado gratuitamente.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio.

Nombre y firma del paciente o responsable legal

Nombre, y firma del testigo 1 Dirección Relación que guarda con el paciente

Nombre, y firma del testigo 2 Dirección Relación que guarda con el paciente

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Este documento se extiende por triplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal, otro en poder del investigador y otro se anexará a su expediente clínico. Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Arturo Silva Jiménez Director de esta investigación.

BIBLIOGRAFIA:

1. Charles M. Ferguson, David W. Rattner and Andrew L. Warsha: Bile duct injury in laparoscopy Cholecystectomy. *Surgical Laparoscopy & Endoscopy*.1994; Vol. 2, N°1:1-7.
2. Mike Holzman, Kenneth Sharp and Williams Richards: Hipercarbia during carbon dioxide gas insuflation for therapeutic laparoscopy: a note of caution. *Surgical Laparoscopy & Endoscopy* 1992. Vol 2. N°1:11-14.
3. Karl A. Suker. *Advance Laparoscopy: The International Experience*. *Surgical Laparoscopy & Endoscopy* 1992 Vol.2. N°1: 1-15.
4. Robert M. Colver. *Laparoscopy: basic technique, instrumentation and complication*. *Surgical Laparoscopy & Endoscopy* 1992. Vol.2 N°1:35-40.
5. Glenna Deyo. *Complication of Laparoscopy Cholecystectomy*. *Surgical Laparoscopy & Endoscopy*1992 Vol 2 N°1 35-40.
6. Fred Bongard, Sandor Dubecz and Stanley Klein. *Complication of therapeutic laparoscopy*. *Current Problems in Surgery*. 1994. Vol 31 N°11:857-932.
7. Catherine O'Malley y Anthony J. Cunningham. *Cambios Fisiológicos durante la laparoscópica*. *Clínicas Anestesiológicas de Norteamérica* . 2001. Vol 1:1-18.
8. Ian Smith. *Anestesia para laparoscópica con énfasis en el procedimiento en pacientes externos*. *Clínicas Anestesiológicas de Norteamérica*. 2001. Vol 1:19-37.
9. Girish P. Joshi. *Complicaciones de la Laparoscopia*. *Clínicas Anestesiológicas de Norteamérica*. 2001. Vol 1:81-96.
10. Álvarez Gómez, José A. *Relajante musculares en Anestesia y Terapia Intensiva*. 2a Edición. ARÁN ediciones S.A.
11. Martyn J. A. J., Jonsson Fagerlund M., Eriksson L. I. *Basic principles of neuromuscular transmission*. *Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1), pp. 1–9.
12. Barajas R, Camarena J, Castellanos A, Castilleros OA, Castorena G, De Anda D, et al., *Determinación de la incidencia de la parálisis residual postanestésica con el uso de agentes bloqueadores neuromusculares en México*. *M. Revista Mexicana de Anestesiología*. Vol. 34. No. 3 julio-septiembre 2011, pp. 181-188.
13. C. Claudius, L. H. Garvey and J. Viby-Mogensen. *The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs* *Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1), pp. 10–21.
14. Emina Pasic, M.D., G Castorena-Arellano, M.D., M Calderón-Vidal, M.D. *Incidence and risk factors for postoperative residual paralysis*. *Revista Mexicana de Anestesiología* Vol. 34, No. 4, octubre- diciembre 2011.
15. Glenn S. Murphy, MD, Sorin J. Brull, MD., *Residual Neuromuscular Block: Lessons Unlearned. Part I: Definitions, Incidence, and Adverse Physiologic Effects of Residual Neuromuscular Block*. *Anesth Analg* 2010;111:120–8.
16. Naguib, Mohamed MD, Kopman, Aaron F. MD, Lien, Cynthia A. MD, Hunter, Jennifer M. MB, PhD, FRCA, Lopez, Adriana MS, and Brull, Sorin J. MD. *A Survey of Current Management of Neuromuscular Block in the United States and Europe*, *Anesth Analg* 2010, 111:110–9.
17. T. Fuchs-Buder, J. U. Schreiber and C. Meistelman. *Monitoring neuromuscular block: an update* *Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1), pp. 82–89.
18. Brull, Sorin J. MD, Murphy, Glenn S. MD., *Residual Neuromuscular Block: Lessons Unlearned. Part II: Methods to Reduce the Risk of Residual Weakness*. *Anesth Analg* 2010;111:129 –40

19. Kopman F., Eikermann M., *Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1), pp. 22–30.
20. Eikermann, S. Zaremba¹, Malhotra A., Rosow A. S., Jordan, C., Chamberlin N. L., *Neostigmine but not Sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing* M. Br J Anaesth 2008, 101: 344–9.
21. L. H. D. J. Booij. *Cyclodextrins and the emergence of Sugammadex. Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1), pp. 31–37.
22. Jones, R. Kevin M.D., Caldwell, James E., M.B., Ch.B., Brull, Sorin J. M.D., Soto, Roy G. M.D., *Reversal of Profound Rocuronium-induced Blockade with Sugammadex A Randomized Comparison with Neostigmin*, *Anesthesiology* 2008; 109:816–24.
23. P. Van Lancker, B. Dillemans, T. Bogaert, J. P. Mulier, M. De Kock and M. Haspeslagh. *Ideal versus corrected body weight for dosage of Sugammadex in morbidly obese patients. Anaesthesia*, 2011, 66, pp. 721–725.
24. T. Gaszynski, T. Szewczyk and W. Gaszynski. Randomized comparison of Sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia. *Br J Anaesth* 108 (2): 236–9 (2012).
25. M. Naguib, A. F. Kopman and J. E. Ensor. *Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis. Br J Anaesth* 2007, 98: 302–16.
26. Butterly, E. A. Bittner, E. George, W. S. Sandberg, M. Eikermann and U. Schmidt. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth* 105 (3): 304–9 (2010).
27. Karin S. Khuenl-Brady, MD. *Sugammadex Provides Faster Reversal of Vecuronium-Induced Neuromuscular Blockade Compared with Neostigmine: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial. AnesthAnalg* 2010, 110:64 –73.
28. Benoît Plaud. M.D., Ph.D., Olli Meretoja, M.D., Ph.D., Rainer Hofmockel, M.D., Ph.D., Julien Raft, M.D., Peter A. Stoddart, M.R.C.P., F.R.C.A., Jacqueline H. M., et al. *Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade with Sugammadex in Pediatric and Adult Surgical Patients. Anesthesiology* 2009, 110:284–94.
29. Ozlem Sacan, MD; Paul F. White, MD, PhD; Burcu Tufanogullari, MD; Kevin Klein, MD. *Sugammadex Reversal of Rocuronium Induced Neuromuscular Blockade: A Comparison with Neostigmine– Glycopyrrolate and Edrophonium–Atropine. AnesthAnalg*, Vol. 104, No. 3, March 2007.
30. T. Suzuki, G. Masaki² and S. Ogawa. *Neostigmine-induced reversal of vecuronium in normal weight, overweight and obese female patients. Br J Anaesth* 2006; 97: 160–3.