

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**



**Secretaría de Salud
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"
División de Anestesiología**

**REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR CON SUGAMMADEX
VERSUS NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD SOMETIDOS A
CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA**

**T E S I S
QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
A N E S T E S I O L O G Í A
P R E S E N T A
DR. ALEJANDRO TREJO ARTEAGA**

Director de Tesis: Dr. Guillermo A. Castorena Arellano

AGOSTO DE 2012



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.

Este trabajo fue realizado en el Hospital General Dr. Manuel Gea González y en la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la Dirección del Dr. Guillermo A. Castorena Arellano

Este trabajo de Tesis con No. PROT-21-56-2012, presentado por el alumno Alejandro Trejo Arteaga se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Guillermo A. Castorena Arellano, y la División de Investigación Clínica a cargo de la Dra. María de Lourdes Suárez Roa y con fecha del 31 de Julio de 2012 para su impresión final.

**División de Investigación Clínica
Dra. María de Lourdes Suárez Roa**

**Tutor principal
Dr. Guillermo A. Castorena Arellano**

AUTORIZACIONES

Dra. María Elisa Vega Memije

Subdirección de Investigación

Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Octavio Sierra Martínez

Director de enseñanza

Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Gilberto Gómez Arrieta

Jefe de la División de Anestesiología

Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Guillermo A. Castorena Arellano

Subdirector de Anestesia y Terapia Intensiva

Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**“REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR CON SUGAMMADEX VERSUS
NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD SOMETIDOS A CIRUGÍA
LAPAROSCÓPICA”**

COLABORADORES:

Nombre: Dr. Guillermo A. Castorena Arellano

Firma: _____

Nombre: Dra. Alejandra B. Carrillo Cueva

Firma: _____

Nombre: M. en CM Margarita Torres Tamayo

Firma: _____

AGRADECIMIENTOS

A mi Director de Tesis, el Dr. Guillermo Castorena, a quien agradezco su orientación y confianza al brindarme la oportunidad de llevar a cabo esta investigación.

Al Dr. Gilberto Gómez, Jefe de la División de Anestesiología, por su calidad humana, y sin duda, por haberme brindado su confianza y apoyo durante el tiempo que permanecí en la Residencia.

A la Dra. Alejandra Carrillo, quien fungió como investigadora asociada para este trabajo y cuya asesoría fue fundamental en la elaboración del presente estudio.

A cada uno de los médicos adscritos del Servicio de Anestesiología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, por sus enseñanzas y su valiosa guía tanto en el ámbito profesional como en el personal, durante tres años, lo que me permitió culminar con este proceso académico.

A mis compañeros de Residencia a Leonardo Lagunés, Evelyn Escalante, Flor Ortiz, Mitzi López y Román Puig, estimo enormemente su compañía y amistad. Así como a los residentes de Anestesiología de primer y segundo año. Todos conformamos un equipo de trabajo, aprendiendo juntos.

A Teresa Ortiz, urgencióloga y entrañable amiga, con quien compartí grandes momentos durante la residencia.

A la Dra. Rita Valenzuela Jefa de la División de Enseñanza de Posgrado y a MaryChuy por su amistad, ayuda y paciencia.

A mis padres, Hermilo Eloy Trejo y Elia Arteaga, por su amor y apoyo incondicional. Sin ustedes no hubiera logrado llegar a esta meta. A Eloy Trejo, por su cariño, sus cuidados, y preocupación de hermano mayor. Sientan este logro como suyo. Gracias a ustedes y toda mi familia.

A Erika Alonzo, por su ayuda en la elaboración de este trabajo, su cariño, comprensión, paciencia y dedicación fueron esenciales para este logro.

ÍNDICE

Glosario	VIII
Relación de figuras y tablas	X
Resumen	1
Abstract	2
Introducción	3
Antecedentes.....	5
Marco de Referencia	16
Justificación	24
Hipótesis.....	25
Objetivos.....	25
Material y Métodos	26
Tipo de estudio	26
Ubicación temporal y espacial.....	26
Criterios de selección de la muestra	27
Variables.....	28
Tamaño de la muestra.....	30
Análisis estadístico	31
Descripción operativa del estudio.....	31
Resultados.....	33
Discusión	38
Conclusiones	40
Bibliografía.....	41
Anexo No. 1	43
Anexo No. 2.....	44

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 aminoesteroideo, 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.
- *Neostigmina*: anticolinesterásico amonio cuaternario que actúa inhibiendo la enzima colinesterasa. El uso primario en la práctica anestésica está relacionado con la reversión del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes neuromusculares no despolarizantes.
- *Sugammadex*: nueva clase de ciclodextrina que funciona como encapsulador específico de relajantes musculares aminoesteroideos, 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 0.5segundos).
- Obesidad: enfermedad crónica de origen multifactorial que se caracteriza por acumulación excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo. La OMS (Organización Mundial de la Salud) define como obesidad cuando el IMC (cálculo entre la estatura y el peso del individuo) es igual o superior a 30 kg/m².
- Cirugía laparoscópica: técnica quirúrgica que se practica través de pequeñas incisiones, usando la asistencia de una cámara de video que permite al equipo médico ver el campo quirúrgico dentro del paciente y accionar en el mismo. Se llama a estas técnicas mínimo-invasivas, ya que evitan los grandes cortes de bisturí requeridos por la cirugía abierta o convencional y posibilitan, por lo tanto, un periodo post-operatorio mucho más rápido y comfortable.

RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

Tabla 1. Estudios de comparación de *Sugammadex Vs Neostigmina* (Pág. 22)

Tabla 2. Definición de variables (Pág. 28)

Tabla 3. Medias de datos demográficas (Pág. 33)

Gráfica 1. Total de procedimientos realizados (Pág. 34)

Tabla 4. Medias de dosis total de rocuronio, momento y tiempo de reversión (Pág. 35)

Tabla 5. Comparación de tiempos de reversión (Pág. 36)

Tabla 6. Frecuencia de BNMRPO en la UCPA (Pág. 37)

Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con BNMRPO en la UCPA a los 0, 15, 30 y 60 minutos. (Pág. 37)

RESUMEN

La inserción del medicamento *Sugammadex* dentro del campo clínico de la Anestesiología como un nuevo agente para la reversión del Bloqueo Neuromuscular (BNM) y para la prevención del Bloqueo Neuromuscular Residual Postoperatorio (BNMRPO), ha manifestado tener un impacto positivo en la recuperación de los pacientes incluyendo a aquéllos que presentan obesidad en alguno de sus grados. En este estudio se llevó a cabo una comparación entre el tiempo de reversión completa del bloqueo neuromuscular inducido por *Rocuronio* para el procedimiento anestésico en cirugías laparoscópicas, además, de un registro de la frecuencia de aparición de BNMRPO, también conocido como recurarización, con dos diferentes agentes farmacológicos: *Neostigmina*, de uso habitual en la anestesia y *Sugammadex*, medicamento de factura reciente, diseñado especialmente para la reversión de bloqueadores neuromusculares de tipo aminoesteroide, específicamente de *Rocuronio* y *Vecuronio*. Fueron incluidos 21 pacientes con un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30kg/m^2 , divididos en dos grupos, el primero Grupo SUG (n=11), al que se administró *Sugammadex* a 2mg/kg , el segundo el Grupo NEO (n=10), al que se administró *Neostigmina* a 40mcg/kg , más Atropina 10mcg/kg , calculado a peso corporal corregido. En la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA) se continuó monitorizando la función neuromuscular en busca de BNMRPO a los 0, 15, 30 y 60 minutos. Dentro de los resultados, se obtuvieron las medias de los tiempos a partir de la administración de cada medicamento para la reversión, hasta obtener una relación de TOF de 0.9, de 2 minutos 5.4 segundos (125.4 segundos) para el Grupo SUG y de 8 minutos 5.5 segundos (485.5 segundos) para el Grupo NEO. La frecuencia de BNMRPO a los 0, 15, 30 y 60 minutos en la UCPA, fue de 50, 80, 90 y 80% en el Grupo NEO, mientras que en el Grupo SUG no se manifestó en ningún paciente. Se concluyó que la reversión del BNM inducido por *Rocuronio* fue significativamente más rápida con *Sugammadex* que con *Neostigmina*. *Sugammadex* evitó el BNMRPO.

ABSTRACT

The insertion of the drug Sugammadex within the clinical field of Anesthesiology as a new agent for the reversal of Neuromuscular Blockade (NMB) and the prevention of Postoperative Residual Recurarisation (PORC), has proved to have a positive impact on patient recovery, including those who have obesity in some of their levels. This study conducted a comparison between the time of complete reversal of the Rocuronium-induced neuromuscular blockade in anesthesia for laparoscopic surgery, it also conducted a record of the frequency of PORC, also known as recurarisation with two different pharmacological agents: Neostigmine, commonly used in anesthesia and Sugammadex, a recently manufactured drug, especially designed for the reversal of the aminosteroid neuromuscular blocking type, specifically for Rocuronium and Vecuronium. We included 21 patients with a body mass index (BMI) greater than 30kg/m², divided into two groups, the first Group SUG (n = 11), which was administered with 2mg/kg Sugammadex, the second Group NEO (n = 10) which was administered with 40mcg/kg Neostigmine, plus Atropine 10mcg/kg, calculated on body weight corrected. In the Post-Anaesthesia Recovery Unit (PACU) we continued monitoring the neuromuscular function in search of PORC at 0, 15, 30 and 60 minutes. Among the results, we obtained the time average from administration of each drug for the reversal until reaching a TOF ratio of 0.9, 2 minutes 5.4 seconds (125.4 seconds) for the Group SUG and 8 minutes 5.5 seconds (485.5 seconds) for the Group NEO. The frequency of PORC at 0, 15, 30 and 60 minutes in the PACU was 50, 80, 90 and 80% in the Group NEO, while in Group SUG it was not observed in any patient. It was concluded that the reversal of Rocuronium-induced NMB was significantly faster with Sugammadex than with Neostigmine. Sugammadex avoided PORC.

INTRODUCCIÓN

Es un hecho, que los índices de obesidad a nivel mundial se han incrementado considerablemente, al punto que la población que la padece en cualquier grado, requiere de una atención médica especializada. La incidencia y la prevalencia de esta enfermedad, es alarmante por lo que ha sido necesario priorizar y enfatizar en el estudio y la investigación de procedimientos que permitan optimizar el manejo de las comorbilidades y repercusiones clínicas, fisiopatológicas, farmacológicas y específicamente de las anestésicas en el paciente obeso.

La cirugía laparoscópica, ha jugado un papel fundamental en el tratamiento de estos pacientes. El abordaje de las diferentes entidades patológicas en las distintas áreas quirúrgicas, requiere sin duda del ejercicio de procedimientos de mínima invasión.

Las consideraciones anestésicas en el paciente obeso, incluyen cambios en los volúmenes de distribución de los distintos fármacos, por lo que el médico debe tener la certeza de que la recuperación de 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, siendo aún dichas complicaciones, más riesgosas en el paciente obeso.

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 el campo clínico de 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 incluyendo a los pacientes con obesidad. Es por eso, que en este estudio se realizó una comparación entre el tiempo de reversión completa y adecuada del bloqueo neuromuscular realizado con *Rocuronio* para la inducción anestésica en cirugías laparoscópicas y posteriormente la frecuencia de recurarización, con dos diferentes agentes farmacológicos: la *Neostigmina*, de uso rutinario en la anestesia, y *Sugammadex*, un medicamento de factura reciente diseñado especialmente para la reversión de bloqueadores neuromusculares de tipo aminoesteroide, específicamente el *Rocuronio* y *Vecuronio*.

ANTECEDENTES

Curare es uno de los nombres acuñados por los indígenas sudamericanos para describir los venenos de origen vegetal que se utilizan para cubrir las puntas de sus flechas de caza o los dardos de sus sopletes y así poder paralizar a sus presas. El desarrollo de métodos analíticos apropiados permitió la determinación de la estructura de los alcaloides de *curare*, de los cuales hay muchos.

Un paso importante en el desarrollo de la farmacología del concepto del mecanismo de acción del *curare*, deriva de los experimentos de Langley en 1906 y 1907 en Cambridge. Langley estudió las acciones e interacciones de la nicotina y el *curare* en los músculos del pollo y la rana.

El primero de los fármacos “curariformes” denominado como 3381, fue sintetizado por Bovet en 1946, quien describiría un año después la galmina, un compuesto tricuatenario que sería introducido en clínica por Huguenard y Boué en 1948. Otra línea la constituyó el de los derivados semisintéticos del *curare*, la demetiltubocurarina, derivado metilado de la tubocurarina descrita por King en 1935. La investigación se concentraría posteriormente en el desarrollo de dos grandes grupos: los 2,16-biamino esteroides y los esteres bencilisoquinolínicos.

En referencia a los esteroides, el bromuro de Pancuronio, sintetizado en 1964, representó un avance. Por otro lado, el Vecuronio fue introducido en 1980, con la síntesis de éste no se alcanzaba el objetivo de una corta latencia. El hecho de que ésta es inversamente proporcional a la potencia del relajante, dio una nueva dirección a la investigación. Fruto de esta ha sido el Rocuronio, seis a ocho veces menos potente, con menor latencia, pero todavía mayor que la de la Succinilcolina. Otros agentes de estructura esteroide no han sido desarrollados clínicamente por la presencia de efectos adversos secundario a cambios en su perfil luego de ser probados en seres humanos. (1)

La transmisión neuromuscular se produce por un mecanismo bastante simple y directo. El nervio sintetiza Acetilcolina y la almacena en paquetes pequeños y uniformes llamados vesículas. La llegada de un potencial de acción a la terminación del nervio motor

distal, conduce a una apertura inmediata de los canales de Ca^{2+} dependiente del voltaje, con un posterior aumento brusco de la concentración de calcio intracelular. Este aumento de la concentración de calcio desencadena una cascada de eventos de señales intracelulares que conducen a la migración del neurotransmisor, contenido en las vesículas, hacia la superficie del nervio, la ruptura de estas y descarga de la acetilcolina en la hendidura que separa el nervio del músculo.

Los receptores nicotínicos de acetilcolina en la placa terminal del músculo son activados por la liberación de Acetilcolina, respondiendo mediante la apertura de sus canales de flujo de iones de sodio en el músculo para despolarizarlo. El potencial de placa terminal creado se propaga a lo largo de la membrana del músculo por la apertura de los canales de sodio presentes en toda la membrana muscular que conduce a la contracción del músculo. La acetilcolina inmediatamente se separa del receptor y es destruida por la acetilcolinesterasa cercana que está situada en la hendidura sináptica.

Los fármacos bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND) actúan en los receptores nicotínicos de acetilcolina, impidiendo la unión de esta a los receptores, inhibiendo la despolarización del receptor e impidiendo el potencial de acción en la membrana del músculo, evitando la contracción de éste. El bloqueo depende de las concentraciones relativas de los productos químicos y sus afinidades comparativas para el receptor. Normalmente, la enzima acetilcolinesterasa destruye la acetilcolina y la elimina de la competencia por un receptor, por lo que el BNM no despolarizante tiene una mejor oportunidad de inhibición de la transmisión. (2)

El bloqueo neuromuscular es un procedimiento comúnmente utilizado en la práctica médica, especialmente en anestesiología, para paralizar los grupos musculares esqueléticos y facilitar la intubación endotraqueal, obtener condiciones de relajación óptimas para el acto quirúrgico y permitir la ventilación controlada. Aunque es un procedimiento habitual, no está exento de riesgos y la correcta utilización de los fármacos que lo producen, requiere conocer cuáles son las alternativas terapéuticas, sus indicaciones, así como los mecanismos de control y monitorización. (3)

La introducción de fármacos bloqueantes neuromusculares (BNM) hizo posible la "anestesia balanceada" y ha revolucionado la práctica de la anestesia. Sin embargo,

pronto se hizo evidente que los BNM tenían desventajas y efectos adversos. Un efecto adverso (o reacción adversa al fármaco) se define por la Organización Mundial de la Salud como "una respuesta a un medicamento que sea nociva e involuntaria y que se produce a dosis normalmente aplicadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar las función fisiológicas." (4)

Los efectos adversos de los BNM descritos actualmente, son las reacciones de hipersensibilidad y el bloqueo neuromuscular residual posoperatorio. Idealmente, para excluir cualquier efecto residual postoperatorio de un BNM, la droga debe ser metabolizada completamente a las sustancias inactivas o que éstas sean excretadas hacia el final de la anestesia. Sin embargo, en realidad, al final de la anestesia, algunos de los BNM usados todavía son comúnmente presentes y activos en el cuerpo, causando un bloqueo neuromuscular parcial que puede ser difícil de diagnosticar clínicamente. Paton y Waud mostraron hace muchos años que hasta un 70-80% de los receptores nicotínicos en la membrana postsináptica de la unión neuromuscular, puede ser ocupado por un BNM no despolarizante sin demostrarse el efecto clínico adverso. Además, la enorme variabilidad en la respuesta clínica a los BNM, en especial los aminosteroides, hace que sea imposible predecir qué pacientes van a sufrir bloqueo neuromuscular residual postoperatorio (BNMRPO). Por tanto, es importante que el médico conozca los signos, síntomas, pruebas y manejo del BNMRPO con el fin de diagnosticarlo y tratarlo. (4)

Los BNM no despolarizantes bloquean la transmisión predominantemente por antagonismo competitivo de la acetilcolina en el receptor postsináptico. La forma más sencilla de superar sus efectos es incrementando la posición competitiva de la acetilcolina; para esto, dos factores son importantes. El primero, es la concentración de acetilcolina; el incremento del número de moléculas en la hendidura sináptica, cambia la relación agonista/antagonista e incrementa la posibilidad de que las moléculas agonistas ocupen los sitios reconocidos del receptor. Normalmente solo cerca de 500, 000 de 5 millones de receptores disponibles son activados por estímulo nervioso simple y un gran número de receptores están en reserva y podrían ser ocupados por los agonistas. El segundo factor importante es el tiempo de estancia de la acetilcolina en la hendidura. La acetilcolina debe esperar a que el antagonista (BNM no despolarizante) se disocie espontáneamente antes de que pueda competir por el sitio de unión libre. Los BNM no despolarizantes se unen al receptor por un poco menos de 1 ms, lo que es más largo que

el tiempo de vida normal de la acetilcolina. La destrucción de la acetilcolina normalmente tiene lugar tan rápidamente, que la mayor parte de este neurotransmisor se destruye antes de que cualquier número significativo de las moléculas antagonistas se hayan disociado del receptor. (2)

El Bloqueo Neuromuscular Residual es definido como la presencia de signos o síntomas de debilidad muscular en el postoperatorio después de la administración intraoperatoria de un fármaco bloqueante neuromuscular. La recuperación incompleta de los agentes Bloqueadores Neuromusculares No Despolarizantes llamada Recurarización, sigue siendo un problema común en las unidades modernas de cuidados postanestésicos.

En una investigación histórica en 1954, al examinar las tasas de mortalidad, Beecher y Todd observaron que el uso de fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND) se asoció con un riesgo seis veces mayor de muerte en el periodo perioperatorio. (5) La incidencia de bloqueo neuromuscular residual varía ampliamente entre los estudios, con frecuencias reportadas que van desde 2% a 64%. (6)

Naguib y colaboradores llevaron a cabo un meta-análisis y una revisión de estudios para comprender mejor el impacto de la monitorización intraoperatoria de la función neuromuscular en la incidencia de BNMRPO, realizando una búsqueda electrónica de la literatura en la Biblioteca Nacional de Medicina de la base de datos PubMed (de 1964 a 2006), el Cochrane Controlled Trials Register, y el ISI Web of Knowledge (1975-2006). Para la búsqueda, se utilizó la combinación de la siguiente clave y palabras de texto: curarización, postoperatorio, bloqueadores neuromusculares, relajantes musculares y bloqueo residual. Todos los informes potencialmente relevantes fueron revisados de forma independiente por dos investigadores (MN y AFK).

El resultado principal utilizado para el meta-análisis fue la incidencia de BNMRPO. BNMRPO fue considerado presente cuando un paciente tuvo una relación de TOF, <0.7 ó <0.9 . El propósito de este análisis consistió en combinar de manera sistemática, las tasas de incidencia estimadas de BNMRPO de la literatura disponible, incluyendo tantos estudios comparativos y no comparativos. Con datos normalizados, la heterogeneidad del estudio se evaluó utilizando tanto la prueba de χ^2 de Q de Cochran y la medida de inconsistencia sugerido por Higgins que mide la proporción de entre los estudios de

variabilidad que no puede ser explicado por azar. Todos los análisis se realizaron utilizando SAS versión 9.1. Se analizaron datos de 24 estudios aleatorizados (13 y 11 estudios observacionales) que fueron publicados entre 1979 y 2005, con un total de 3375 pacientes.

El antagonismo del bloqueo neuromuscular fue utilizado en 2095 pacientes (62,1%) con *Neostigmina* (1493 pacientes) y piridostigmina (602 pacientes), respectivamente. La función neuromuscular fue monitorizada en 823 pacientes (24,4%). La incidencia de BNMRPO definida como una relación de TOF <0.7 se informó en 23 ensayos, mientras que una proporción de TOF <0.9 se informó en 15 ensayos.

Hayes y sus colegas se centraron en la frecuencia de BNMRPO al llegar a la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) en 150 pacientes que recibieron *Vecuronio*, *Atracurio* o *Rocuronio*. BNMRPO se consideró presente en los pacientes con una relación de TOF <0.8 . La incidencia global de BNMRPO fue del 52%, sin diferencia estadística entre relajantes. Los autores concluyeron que el uso de fármacos bloqueantes neuromusculares de acción intermedia no resuelve el problema de BNMRP. Los autores concluyeron que la evaluación clínica de la función neuromuscular no excluye la parálisis residual significativa después del uso de relajantes muscular de acción intermedia como *Rocuronio*, pero el problema de bloqueo residual puede minimizarse mediante el uso de aceleromiografía.

En un estudio Baillard y sus colegas, quizá con la evidencia más convincente de que el uso de monitoreo objetivo de la función neuromuscular, puede disminuir la incidencia de BNMRPO proviene de dos estudios. El primero fue un estudio prospectivo de la incidencia de BNMRPO tras la administración de *Vecuronio* en 568 pacientes consecutivos en un periodo de tres meses en 1995. Antagonistas anticolinesterásicos se utilizaron en esta serie de pacientes, y los dispositivos como el estimulador nerviosos periférico (ENP) se usaban muy poco (2.0%) durante la operación. BNMRPO (indicado por una relación de TOF con aceleromiografía de <0.70) en la UCPA se encontró en el 42% de los pacientes. De 435 pacientes que habían sido extubados en la sala de operaciones, la incidencia de BNMRPO fue del 33%. (16)

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 debilidad. (4)

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, benzodiazepinas, anestésicos volátiles, y las drogas de inducción, todos los cuales se ha demostrado que afectan a las funciones fisiológicas. (6)

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 inervado 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 mecanomiografía (tensión muscular evocada), electromiografía (potencial de acción muscular) y aceleromiografía (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 tipo. (7)

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 mas 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 ingles 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 nerviosos. (8)

La estimulación del nervio Tren de cuatro (TOF) se introdujo en la década de 1970 por Ali. Se provocan cuatro estímulos supramáximos 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 ala 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 despolarizante. (8)

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 mecanomiografía (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 Aceleromiografía (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 0.8. (6)

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%, respectivamente. (8)

Un bloqueo neuromuscular suficiente para procedimientos quirúrgicos puede asumirse hasta la reaparición de la 2a a 4a respuesta. (8)

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 aceleromiografía, electromiografía y mecanomiografía. (8)

La observación de que compuestos como la fisostigmina poseen una acción anti curare, se conoce desde hace más de cien años. (10) 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 habitual. (10)

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 ejemplo. (5)

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 lipófilica mejor definida y son más solubles en agua que los ciclofanos que fueron probados anteriormente. (12)

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 lipófilicos 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 toxicidad. (12)

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-hidroxiopropil-beta-ciclodextrina), propofol (sulfobutil éter- β -ciclodextrina), sufentanil (hydroxypropylbeta-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 BNM. (12)

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 Rocuronio. (12)

Por otra parte la incidencia de la obesidad [definida como Índice de Masa Corporal (IMC) $>30 \text{ kg/m}^2$] es del 2-5% en las poblaciones occidentales y la introducción de la cirugía bariátrica ha sido un avance considerable en el tratamiento de estos pacientes. (14)

La completa y rápida recuperación de la función neuromuscular es muy importante en pacientes con obesidad, 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 con obesidad mórbida, debido a que sus funciones vitales son a veces dudosos. En pacientes con obesidad mórbida, los cambios farmacológicos de la mayoría de los fármacos

anestésicos se presentan. 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. (15)

MARCO DE REFERENCIA

En un estudio de fase III, multicentrico, aleatorizado, ciego de grupos paralelos, llevado a cabo en ocho sitios de EUA entre noviembre de 2005 y noviembre de 2006, Kevin y colaboradores tuvieron como objetivo comparar la eficacia y seguridad de *Sugammadex* en comparación con *Neostigmina/Glicopirrolato* para la reversión del bloqueo profundo inducido por *Rocuronio*. Con criterios de inclusión de pacientes mayores de 18 años, con un estado físico de ASA de I a IV sometidos a cirugía electiva bajo anestesia general en posición supina, usando *Rocuronio* para la intubación traqueal y mantenimiento del bloqueo neuromuscular. Los criterios de exclusión fueron pacientes con probable vía aérea difícil, conocidos o con sospecha de padecer trastornos neuromusculares que podrían alterar el bloqueo neuromuscular, enfermedad renal importante, con antecedente familiar de hipertermia maligna o alergia a narcóticos, relajantes o algún otro medicamento usado durante la anestesia, medicación que interfiera con el efecto de los BNM (antibióticos, anticonvulsivantes, sales de Mg), pacientes en que el uso de *Neostigmina* o *Glicopirrolato* estuviera contraindicado, mujeres embarazadas, en lactancia materna, mujeres en edad reproductiva sin método anticonceptivo confiable y quienes estuvieran en otro estudio dentro de 30 días previo a este.

La anestesia fue dada con propofol, opioide y sevoflorano, realizando monitoreo de la función neuromuscular con TOF Watch, Aceleromiografo SX, iniciándolo después de la inducción (antes de la administración de *Rocuronio*) y continuando hasta recuperar la relación TOF de 0.9, repitiendo el estímulo cada 15 segundos en el nervio cubital. Antes de la incisión quirúrgica los pacientes recibieron una dosis de *Rocuronio* de 0.6mg/kg, seguido de la intubación orotraqueal, y dosis de 0.15mg/kg como requerimiento para mantener la parálisis. Después de que la respuesta de T1 en la modalidad TOF desapareció, se inicio estimulación por conteo postetánico. Posteriormente se permitió la recuperación espontanea hasta la reaparición de un conteo postetánico de 1-2, luego se

administro una sola dosis de *Sugammadex* 4mg/kg, o de *Neostigmina* 70mcg/kg, (total <5mg) mas glicopirrolato 14mcg/kg (total <1mg).

Los pacientes fueron monitorizados para una evidencia clínica de BNMRPO o recurrencia de bloqueo neuromuscular (como problemas respiratorios o una medición en pacientes despiertos de TOF con una relación <0.8) en la UCPA hasta su alta de esta.

El parámetro principal de eficacia fue el tiempo desde el inicio de la administración de *Sugammadex* o *Neostigmina* hasta la recuperación de la relación TOF a 0.9. Las variables secundarias de eficacia fueron el tiempo de la administración de *Sugammadex* o *Neostigmina* hasta la recuperación de la relación de TOF de 0.7 y 0.8, y los signos clínicos de la recuperación. Un evaluador ciego de seguridad realizo un examen físico antes de la cirugía y durante la visita postanestésica (días después de la cirugía y 10h después de la administración de *Sugammadex* o *Neostigmina*). Signos vitales (TA no invasiva y FC en posición supina) se registraron a intervalos durante el estudio, antes de la cirugía, a los 2, 5, 10 y 30 min después de la administración de *Sugammadex* o *Neostigmina*, y en la visita postanestésica. Se tomaron muestras de sangre antes de la administración de *Rocuronio*, 4-6hrs tras la administración de *Sugammadex* o *Neostigmina*, y en la visita postanestésica para la evaluación de los recuentos sanguíneos y la bioquímicos. Muestras de orina, 24 horas antes de la operación y en la visita postanestésica, para análisis estándar de orina. También evaluó la presencia de efectos adversos hasta 7 días posterior a la cirugía.

En el estudio, 88 pacientes fueron aleatorizados en el grupo de *Rocuronio*, 48 para *Sugammadex* y 40 para *Neostigmina*. Catorce pacientes (once de *Sugammadex* y tres de *Neostigmina* fueron discontinuados del estudio) por lo que se evaluó a 37 pacientes en cada grupo. La media de edad fue de 51 (19-85) años en el grupo de *Sugammadex* y de 54 (30-73) años en el grupo de *Neostigmina*, la mayoría con un ASA de II y ninguno con ASA de IV.

La mediana de dosis de intubación de *Rocuronio* fue de 0.6mg/kg (0.56-0.64mg) en el grupo de *Sugammadex* y 0.6mg/kg (0.57-0.61mg) en el grupo de *Neostigmina*. Dos pacientes del grupo de *Sugammadex* y tres pacientes del grupo de *Neostigmina* no recibieron dosis de mantenimiento de *Rocuronio*. En aquellos pacientes que recibieron

dosis de mantenimiento de *Rocuronio*, una mediana de 4 (rango, 1-12) dosis se dio en el grupo de *Sugammadex* y mediana de 2 (rango, 1-7) en el grupo de *Neostigmina*. Dosis de mantenimiento promedio de *Rocuronio* fue de 0.15 (0.12-0.18) mg/kg en el grupo de *Sugammadex* y 0.15 (0.07-0.16) mg/kg en el grupo de *Neostigmina*.

En los resultados de eficacia, utilizando los datos imputados (ambos grupos n =37), la media geométrica del tiempo de inicio desde la administración del fármaco en estudio hasta la recuperación de la relación de TOF a 0.9 fue significativamente ($P < 0.0001$) más rápido en el grupo *Sugammadex* que en el grupo *Neostigmina*. La mediana (rango [rango intercuartil]) del tiempo de recuperación de la relación de TOF de 0.9 fue de 2.7 (1.2-16.1 [2.1-4.1]) min en el grupo *Sugammadex* frente a 49.0 (13.3-145.7 [35.7-65.6]) min en el grupo *Neostigmina*.

Sobre la base de datos con los pacientes disponibles (grupo *Sugammadex* n= 30; grupo *Neostigmina*, n=22), la mayoría de los pacientes de *Sugammadex* (70%) se recuperaron dentro de 3 min de la administración del fármaco en estudio, y todos excepto uno se recuperaron en 5 min. El resto de los pacientes del grupo *Sugammadex* tuvieron un tiempo desde la administración de *Sugammadex* hasta una relación de TOF de 0.9 de 16.1 min. En contraste, la mayoría de los pacientes del grupo de *Neostigmina* (73%) se recuperaron a los 30 a 60 minutos después de la administración, el 23% tardaron más de 60 minutos para lograr una relación de TOF de 0.9. Los tiempos medios desde el inicio de la administración del fármaco en estudio hasta la recuperación de la relación de TOF a 0.7 y 0.8 fueron significativamente ($P < 0.0001$) más rápidos en el grupo de *Sugammadex* que en el grupo de *Neostigmina*. La media de tiempos hasta la recuperación de la relación TOF a 0.7 y 0.8 con *Sugammadex* fue de 1.8 (1.0 -7.8 [1.4 -3.1]) y 2.3 (1.1-10,1 [1.6-3.3]) minutos, respectivamente, y aquellos con *Neostigmina* fueron 32.1 (9.3-123.2 [19.0-47.8]) y 40.9 (11.3-143.7 [26.3-56.1]) minutos respectivamente. En los resultados de seguridad, fueron reportados efectos adversos en dos pacientes en el grupo de *Sugammadex* (infección postoperatoria e íleo postoperatorio) y tres pacientes en el grupo de *Neostigmina* (náuseas, dolor, disnea, perforación gástrica, complicaciones del procedimiento e íleo postoperatorio), ningún efecto adverso fue considerado en relación con los medicamentos en estudio. (13)

Gaszynski en un estudio prospectivo aleatorizado reclutó pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica electiva con el objetivo de comparar la eficacia de la *Neostigmina* y *Sugammadex* para acelerar la recuperación de la función neuromuscular inducida con Rocuronio y para la prevención del BNMRPO.

Los pacientes se dividieron en dos grupos: con administración de *Sugammadex* o *Neostigmina*. La anestesia fue idéntica en ambos grupos, inducción con Propofol 1.5-2mg/kg, analgesia transoperatoria con Fentanil calculados con base en el peso corporal corregido (PCC), el cual se calcula con la fórmula $PCC = \text{peso corporal ideal (PCI)} + 0.4 \times (\text{peso corporal real} - \text{PCI})$.

Mantenimiento con desflurano monitorizando profundidad con un índice bispectral de entre 40-60. La relajación muscular fue inducida con *Rocuronio* 1mg/kg en base a PCC, cuando el TOF registró 1 conteo, se dieron máximo dos dosis más de *Rocuronio* a 0.6mg/kg en base a PCC.

Al final de la cirugía y cuando reaparecieron dos respuestas en la estimulación TOF, se administró uno de los fármacos del estudio en bolo rápido, además de haber registrado el tiempo, *Sugammadex* 2mg/kg o *Neostigmina* 0.05mg/kg más Atropina 0.02mg/kg con base en PCC, en ambos grupos respectivamente. El tiempo para llegar a un registro de 0.9 de TOF fue medido. La función neuromuscular fue monitorizada con acelerómetro (TOF Watch). Las mediciones se registraron cada 15 segundos. En la segunda fase del estudio, después de la admisión a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA), el BNMRPO se midió utilizando la estimulación TOF por un investigador ciego. La monitorización de la función neuromuscular en la UCPA fue ejecutada utilizando el mismo aparato que se usó en cada paciente en particular durante la anestesia.

No hubo diferencias en los datos característicos de los pacientes y en la dosis total de *Rocuronio* entre los grupos. El tiempo medio hasta alcanzar el 90% en el TOF fue 3.5 veces menor en el grupo de *Sugammadex* ($P < 0.05$). El TOF en la UCPA fue mayor en el grupo de *Sugammadex* y llegó a más del 90% en todos los casos, sin embargo, en el grupo de *Neostigmina*, no fue así. En el grupo de *Sugammadex*, dos pacientes reportaron como efecto secundario un extraño sabor en la boca.

No hubo otras complicaciones reportadas con la administración de *Sugammadex*. En el Grupo de *Neostigmina* se observó bradicardia profunda en tres casos que requirieron la administración adicional de la atropina. (15)

Ozlem realizó un estudio abierto, prospectivo, paralelo para comparar la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por *Rocuronio* con *Sugammadex* contra *Neostigmina* más Edrofonio o Glicopirrolato más Atropina, administrados bajo condiciones anestésicos estandarizadas y equilibradas. Su hipótesis fue que *Sugammadex* estaría asociado con un logro significativamente más rápido para llegar a una relación de TOF de 0.9 en comparación con los fármacos de reversión neuromusculares estándar. El objetivo secundario del estudio fue comparar la incidencia de efectos secundarios intra y postoperatorios. Fueron reclutados 60 pacientes con estado de ASA I-III, sometidos a cirugía electiva que requirieran intubación orotraqueal.

Los pacientes con antecedentes de intubación traqueal difícil, una puntuación de Mallampati de III o IV, reacciones alérgicas a los opiáceos, relajantes musculares, u otros medicamentos comúnmente utilizados durante la anestesia general, una prueba de embarazo positiva (o la lactancia materna), o una historia familiar de hipertermia maligna fueron excluidos de participar en este estudio. Todos los pacientes se premedicaron con midazolam 20mcg/kg, Fentanil 0.5mcg/kg IV. Se monitorizaron con oximetría de pulso, electrocardiograma y presión arterial. La anestesia fue inducida con propofol 2-2.5mg/kg y se dio mantenimiento con desflurano 4-6vols%, en combinación con remifentanil a 0.1mcg/kg/min IV. La función neuromuscular del músculo aductor del pulgar fue monitorizada usando el acelerómetro TOF Watch, después de la inducción anestésica y calibración del TOF Watch se administró una dosis estandarizada de *Rocuronio* a 0.6mg/kg IV para la intubación orotraqueal, dosis adicional de *Rocuronio* a 0.15mg/kg fueron administradas en el momento de la reaparición del segundo conteo del TOF para mantener el BNM durante la cirugía.

Los fármacos para la reversión fueron administrados hasta después de 15 minutos de la última dosis de *Rocuronio*. Se administró *Neostigmina* (70mcg/kg), con glicopirrolato (14mcg/kg), edrofonio (1mg/kg) con atropina (10mcg/kg), ó *Sugammadex* (4mg/kg) solo. El mantenimiento de la anestesia y la monitorización neuromuscular fueron continuadas hasta 30 minutos posterior a la administración de los fármacos de reversión. Frecuencia

cardiaca y TA no invasiva fueron medidos antes de la administración y a los 2, 5, 10 y 30 minutos después de la administración del medicamento para reversión.

Signos clínicos de la recuperación fueron evaluados, al recuperar la orientación, la valoración clínica de la fuerza muscular se realizó con 1) prueba de elevación de la cabeza por 5 segundos, 2) se preguntó al paciente si experimento debilidad muscular general (utilizando una escala de 10 puntos). Los eventos adversos (por ejemplo, arritmias cardíacas, la imposibilidad de retirar el tubo endotraqueal al recobrar la conciencia, mareo, dolores de cabeza, sequedad de boca, náuseas y vómitos) fueron registrados por un observador ciego en la sala de operaciones y en el alta de la unidad de recuperación postanestésica.

Un total de 64 pacientes consintieron en participar en este estudio, cuatro fueron eliminados. No hubo diferencias demográficas significativas entre los tres grupos de reversión. La duración de la anestesia, la dosis total de relajante neuromuscular (*Rocuronio*), y el tiempo de administración del fármaco de reversión después de la última dosis de *Rocuronio* no fueron diferentes en los tres grupos. En el momento que los fármacos de reversión se administraron, la altura de la primera contracción (T1) fue similar en los tres grupos de reversión. Los tiempos para alcanzar una relación de TOF de 0.7, 0.8, 0.9 fueron prolongados en los grupos *Edrofonio* y *Neostigmina* versus *Sugammadex* ($p < 0.05$). Sólo siete y nueve pacientes en los grupos de *Edrofonio* y de *Neostigmina*, respectivamente, alcanzaron una proporción de TOF de 0.7 durante el período de observación de 30 minutos.

Los 20 pacientes tratados con *Sugammadex* llegaron a una relación de TOF de 0.9 en menos de 5 minutos en comparación con ningún paciente del grupo de *Edrofonio* y un paciente del grupo de *Neostigmina*. Sólo el 10% ($n=2$) y el 25% ($n=5$) de los pacientes en los grupos *Edrofonio* y *Neostigmina*, respectivamente, alcanzaron este objetivo en el periodo de estudio de 30 minutos. (20)

Tabla1. Estudios de comparación de Sugammadex vs Neostigmina

Estudio	Métodos	Resultados
<p><i>Kevin Jones, 2008</i></p>	<p>Reversión del BNM profundo inducido con Rocuronio. n=74 Rocuronio Dosis de intubación 0.6mg/kg Dosis de mantenimiento 0.15mg/kg Grupo <i>Sugammadex</i>= 37; mujeres: 21(57), hombres16(43) Edad n (%): 52(14), peso n (%): 90(32). Grupo <i>Neostigmina</i>= 37; mujeres 21(55), hombres: 17(45) Edad n(%): 54(11), peso n(%): 85(23) Aleatorización para recibir: <i>Sugammadex</i> 4mg/kg <i>Neostigmina</i> 70mcg/kg + glicopirrolato 14mcg/kg Monitoreo neuromuscular con aceleromiografía (TOF Watch) Administración de <i>Sugammadex/Neostigmina</i> a la reaparición de 1-2 conteos postetánicos.</p>	<p>Tiempo medio de recuperación a una relación TOF de 0.9 <i>Sugammadex</i> 2.9 min. (□ = 2.7) <i>Neostigmina</i>-glicopirrolato 50.4 min. (□ =49 min) P= <0.0001 97% de Pacientes con <i>Sugammadex</i> recuperó relación TOF a 0.9 a 5 minutos. 73% de pacientes con <i>Neostigmina</i> recuperó relación TOF a 0.9 a 30-60 minutos, 23% requirió >60minutos.</p>
<p><i>Gaszynski, 2009</i></p>	<p>Pacientes con obesidad mórbida sometidos a cirugía bariátrica electiva n= 70 con IMC>40kg/m² BNM con Rocuronio a 1mg/kg basado en peso corregido y dosis adicionales de 0.6mg/kg. Grupo 1/<i>Sugammadex</i> 2mg/kg =n: 35; □: IMC=47.8kg/m²; edad: 38.1años; peso: 141.8kg; dosis de Rocuronio: 87.9mg. Grupo 2/<i>Neostigmina</i> 0.05mg/kg = n: 35; □: IMC=45.5kg/m²; edad: 38.9 años; peso: 139.8kg; dosis de Rocuronio: 85.6mg. Monitoreo de función neuromuscular con TOF Watch</p>	<p>Tiempo medio de recuperación de TOF a 0.9 Grupo 1= 2.7min. Grupo 2= 9.6 min. p=<0.05 Medición de TOF en UCPA Grupo1= 109.8% Grupo 2= 85.5% p= <0.05</p>

<p><i>Ozlem 2007</i></p>	<p>Pacientes sometidos a cirugía electiva que requirieran intubación orotraqueal, n=60</p> <p>Grupo <i>Edrofonio</i> n=20: □ edad: 63+-12, peso: 86+-17, genero (m/f): 8/12, dosis total de <i>Rocuronio</i> (mg): 73+-30, tiempo de administración del agente después de la última dosis de <i>Rocuronio</i>: 40+-16.</p> <p>Grupo <i>Neostigmina</i> n=20: □ edad: 60+-14, peso: 92+-27, genero (m/f): 12/8, dosis total de <i>Rocuronio</i> (mg): 79+-26, tiempo de administración del agente después de la última dosis de <i>rocuronio</i>: 35+-18.</p> <p>Grupo <i>Sugammadex</i> n=20: □ edad: 60+-10, peso: 93+-33, genero (m/f): 14/6, dosis total de <i>Rocuronio</i> (mg): 73+-22, tiempo de administración del agente después de la última dosis de <i>Rocuronio</i>: 41+-19.</p>	<p>TOF inicial después de la administración del medicamento (%):</p> <p><i>Edrofonio</i>: 30+-14 <i>Neostigmina</i> 16+-7 <i>Sugammadex</i>: 73+-16</p> <p>Tiempo para llegar a TOF de 0.7, 0.8 y 0.9 (s):</p> <p><i>Edrofonio</i>: 202, 248 y 331. <i>Neostigmina</i>: 625, 990 y 1044. <i>Sugammadex</i>: 71, 79 y 107.</p> <p>No. de pacientes que llegaron a un TOF 0.9 en <2 y <5 minutos:</p> <p><i>Edrofonio</i>: 0(0%) y 0(0%). <i>Neostigmina</i>: 0(0%) y 1(5%). <i>Sugammadex</i>: 15(75%) y 20(100%)</p>
<p><i>Flockton, 2008</i></p>	<p>Pacientes sometidos a cirugía en la posición supina bajo anestesia general que requiere la relajación muscular n= 73.</p> <p>Grupo <i>Rocuronio/Sugammadex</i>= 34 □ edad: 49 años, peso 72kg, genero (m/f): 14/20.</p> <p>Grupo <i>Cisatracurio/Neostigmina</i>= 39 □ edad: 42 años, peso 78kg, genero (m/f): 23/16.</p> <p>Monitoreo neuromuscular con aceleromiografía (TOF Watch)</p>	<p>Tiempo de inicio de <i>Rocuronio</i> más rápido que <i>Cisatracurio</i> [1.5 (0.6) vs 2.9 (0.8) min, P,0.0001]</p> <p>Tiempo medio de recuperación a relación TOF a 0.9</p> <p><i>Rocuronio/Sugammadex</i>= 1.9 minutos. <i>Cisatracurio/Neostigmina</i>= 9 minutos. <i>Sugammadex</i> 4.7 más rápido que la <i>Neostigmina</i>. p= <0.0001</p>

JUSTIFICACIÓN

El paciente con obesidad es especialmente susceptible a los eventos respiratorios críticos, incluyendo la obstrucción de las vías respiratorias, hipoventilación, hipercapnia, hipoxia e insuficiencia respiratoria aguda en el periodo postoperatorio. La presencia de BNMRPO es uno de los factores que aumentan el riesgo de eventos respiratorios críticos. BNMRPO 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 trombóticas debido a la disminución de la movilidad del paciente.

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.

El *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 en comparación con la *Neostigmina*. 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 el tiempo de reversión del BNM en pacientes con obesidad que serán sometidos a cirugía laparoscópica, aplicando a un grupo el medicamento de uso habitual *Neostigmina*, y *Sugammadex*, medicamento con el que no se cuenta en el Hospital General “Manuel Gea González”, en el otro grupo. Por otro lado, es importante enfatizar que los pacientes asignados al grupo que será manejado con la administración de *Sugammadex*, no aportarán el costo extra que implica la aplicación de este medicamento, ya que será proporcionado por el laboratorio MSD.

HIPÓTESIS

Si con el uso de *Sugammadex* se logra una reversión más rápida del Bloqueo Neuromuscular en pacientes con obesidad sometidos a cirugía laparoscópica, en comparación con la *Neostigmina*, entonces, el grupo sometido a reversión con *Sugammadex*, presentará un menor tiempo en que ocurre la reversión del Bloqueo Neuromuscular.

OBJETIVO PRIMARIO

Determinar que el tiempo en que ocurre la reversión del bloqueo neuromuscular con *Sugammadex* es menor que el de la *Neostigmina* en pacientes con obesidad sometidos a cirugía laparoscópica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Comparar el bloqueo neuromuscular residual en pacientes obesos operados de cirugía laparoscópica, en ambos grupos revertidos con *Sugammadex* y *Neostigmina*, respectivamente, a los 15, 30 y 60 minutos a su ingreso en la unidad de cuidados postanestésicos.
- Comparar la frecuencia de eventos respiratorios críticos y complicaciones pulmonares postoperatorias, en ambos grupos que fueron revertidos con *Sugammadex* y *Neostigmina*, respectivamente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trata de un ensayo clínico longitudinal, abierto, comparativo, aleatorizado y prospectivo.

Ubicación Temporal y Espacial

De febrero a julio de 2012, se incluyeron pacientes mayores de 18 años con obesidad que hayan sido sometidos a cirugía laparoscópica, provenientes de los servicios de Cirugía General y de Ginecología del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” en la Ciudad de México.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Consentimiento informado por escrito
- Edad mayor de 18 años
- Obesidad (IMC>30kg/m²)
- Sometidos a cirugía laparoscópica electiva provenientes del servicio de Cirugía General y Ginecología, bajo anestesia general

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
- 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

DEFINICIÓN DE VARIABLES

TABLA 2

INDEPENDIENTE		
Variable	Tipo de variable	Indicador
Edad	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Años
Sexo	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Masculino /femenino
Talla	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Metros
Peso ideal	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Kg
IMC	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Kg/m²
Estado nutricional	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • Peso insuficiente <18.5 • Normopeso 18.5-24.9 • Sobrepeso 25-29.9 • Obesidad GI 30-34.9 • Obesidad GII 35-39.9 • Obesidad GIII 40-49.9 • Obesidad GIV >50
Obesidad	Nominal	<p>Ausente: IMC <30kg/m² Presente: IMC >30kg/m²</p>
Duración de la anestesia	Cuantitativa continua	Minutos
Duración de la cirugía	Cuantitativa continua	Minutos
Estado físico de ASA	Ordinal	<ul style="list-style-type: none"> • I Sano • II Enfermedad sistémica leve • III Enfermedad sistémica grave • IV Enfermedad sistémica grave con amenaza de la vida • V Paciente moribundo

*IMC: Índice de Masa Corporal; ASA: American Society of Anesthesiologists

DEPENDIENTES		
Variable	Tipo de variable	Indicador
Fármaco utilizado para reversión de BNM	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Neostigmina</i> • <i>Sugammadex</i>
Tiempo desde la administración del medicamento en estudio hasta llegar a una relación de TOF de 0.9 o mayor	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • Minutos
BNM residual en UCPA a los <ul style="list-style-type: none"> ➤ 15 minutos ➤ 30 minutos ➤ 60 minutos 	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Si=TOF: <0.9 • No=TOF: >0.9
Profundidad del bloqueo neuromuscular	Ordinal	Conteo TOF: <ul style="list-style-type: none"> • Recuperación aceptable de BNM= >0.9 • BNM leve a moderado= de 0.9 a 0.7 • BNM severo= <0.7
Dosis total de Rocuronio	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • mg
Temperatura	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • grados centígrados (°C)
Concentración de creatinina sérica	Cuantitativa continua	<ul style="list-style-type: none"> • mg/dL
Eventos respiratorios críticos o complicaciones pulmonares postoperatorias	Nominal <ul style="list-style-type: none"> -Desaturación <92% -Obstrucción de vías aéreas superiores -Atelectasias -Neumonía -Necesidad de ventilación mecánica invasiva o no invasiva -SIRA 	<ul style="list-style-type: none"> • Presentes • Ausentes

*BNM: Bloqueo Neuromuscular; TOF: Train of Four; UCPA: Unidad de Cuidados Postanestésicos; SIRA: Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda

Tamaño de la muestra

Se calculó un tamaño de muestra de dos grupos con 10 casos por cada grupo, con la siguiente formula:

$$n = \frac{K (\sigma^2_1 + \sigma^2_2)}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

Donde: n= tamaño de la muestra.

$K = (Z\alpha + Z\beta) = 15.8$; para α 0.01 y para β 0.05 y potencia de la prueba de 95%.

$(\sigma^2_1 + \sigma^2_2)$ Desviación Estándar en cada muestra

$(\mu_1 - \mu_2)^2$ Diferencia de Medias

Datos extraídos de la siguiente referencia: *Randomized comparison of Sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced muscle relaxation in morbidly obese undergoing general anaesthesia*. T. Gaszynski, T. Szewczyk and W. Gaszynski. British Journal of Anaesthesia 108 (2): 236–9.

La manera de asignar los casos a los grupos de estudio se realizó en forma aleatoria con base en una tabla de números aleatorios.

Características de los grupos

Bajo previo consentimiento informado, se incluirán pacientes con obesidad ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$), sometidos a cirugía laparoscópica.

- Grupo SUG: bajo anestesia convencional y reversión del Bloqueo Neuromuscular con *Sugammadex* 2mg/kg.
- Grupo NEO: bajo anestesia convencional y reversión del Bloqueo Neuromuscular con *Neostigmina* 40mcg más Atropina 10mcg/kg.

Validación de datos

Por tener dos o más muestras, se utilizará estadística inferencial. Se utilizará la Prueba de *U de Mann-Whitney*.

Descripción operativa del estudio

Se realizó valoración preanestésica a los pacientes sometidos a cirugía estratificando el estado físico de ASA. Asimismo, se les explicó acerca del estudio y se les solicitó firmar la autorización para su participación en el mismo.

Una vez en quirófano se monitorizó con ECG continuo, Tensión Arterial no invasiva, oximetría de pulso, temperatura esofágica y profundidad de RNM con estimulador de nervios periférico con patrón de descarga en Tren de Cuatro (TOF) por sus siglas en inglés *Train of Four*.

Se proporcionó medicación preanestésica con *Ondansetron* 4mg, *Ranitidina* 50mg y *Dexametasona* 4mg IV posteriormente se realizó la inducción anestésica con *Fentanil* 3-5mcg/kg, *Propofol* 2-5mg/kg y relajación neuromuscular con *Rocuronio* 0.6mg/kg en base a peso corporal corregido en ambos grupos. Mantenimiento con desflurano 4-6vols% y para analgesia intraoperatoria con *Fentanil* por razón necesaria.

Durante el transanestésico se midió la profundidad del bloqueo neuromuscular y cuando presentaron recuperación del BNM con la presencia de una relación TOF de >25% se administró una dosis de mantenimiento de *Rocuronio* a 0.3mg/kg.

Antes de terminar el procedimiento anestésico se revirtió el bloqueo neuromuscular, previa recuperación de dos conteos en el TOF, en el grupo *SUG* con *Sugammadex* a 2mg/kg y en el grupo *NEO* con *Neostigmina* a 40mcg/kg más *Atropina* 10mcg/kg, ambos bajo peso corporal corregido (PCC) el cual se estima con la siguiente fórmula $[PCC = \text{Peso Ideal} \times 0.4 (\text{Peso Real} - \text{Peso Ideal})]$. Se valoró el grado de bloqueo

neuromuscular residual previamente y posteriormente la extubación del paciente y antes de su egreso de quirófano.

Al ingreso a la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA) se continuó la monitorización de la función neuromuscular en busca de Bloqueo Neuromuscular Residual Postoperatorio con el estimulador nervioso periférico (TOF) a los 0, 15, 30 y 60 minutos en esta área, registrando os resultados.

Se valoró la aparición de eventos respiratorios críticos como desaturación con una SpO2 <92%, obstrucción de vías aéreas superiores, si requirió de reintervención en el manejo de las vías aéreas con ventilación mecánica invasiva o no invasiva.

RESULTADOS

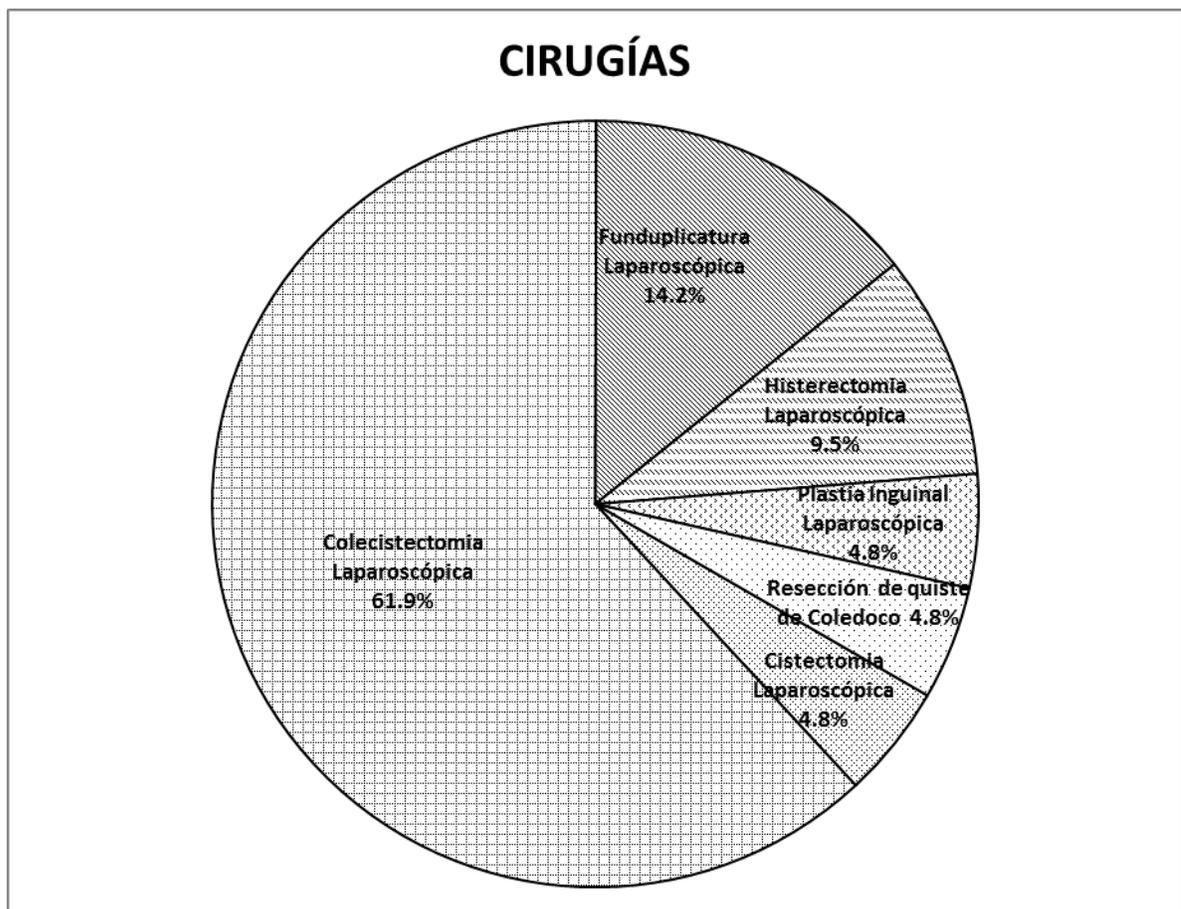
Se incluyeron un total de 21 pacientes en el estudio, dos hombres y diecinueve mujeres asignados aleatoriamente en dos grupos para recibir *Sugammadex* (Grupo SUG n=11) o *Neostigmina* (Grupo NEO n=10). En el Grupo SUG se tuvo una media de edad de 37.3 años y en el Grupo NEO de 45.2 años. Diecinueve de los pacientes se estratificaron con un estado físico de ASA II y dos pacientes con un ASA III.

Entre las variables medidas se registraron peso, talla e IMC, obteniendo medias por grupo fueron de 74.4kg y 81.2kg; 152.8cm y 155.6cm; 31.7 y 33.4 kg/m² para el grupo SUG y NEO respectivamente.

TABLA 3. MEDIAS DE VARIABLES DEMOGRÁFICAS

	Grupo SUG n=11	Grupo NEO n=10
Genero H/M	1/10	1/9
Edad (años)	37.3	45.2
Peso (kg)	74.4	81.2
Peso Corregido (kg)	60.4	64.6
Talla (cm)	152.8	155.6
IMC (kg/m ²)	31.7	33.4
Estado físico de ASA (I-V)	II/III:10/1	II/III: 9/1

En el presente estudio los pacientes fueron intervenidos en 21 procedimientos laparoscópicos electivos; en el Grupo SUG fueron seis colecistectomías, tres funduplicaturas, una resección de quiste de colédoco y una cistectomía laparoscópica. En el grupo NEO fueron siete colecistectomías, dos histerectomías y una plastia inguinal laparoscópica. En la siguiente gráfica se representan todas las cirugías realizadas.



Gráfica 1. Porcentaje de procedimientos laparoscópicos realizados.

De igual forma se midió el tiempo quirúrgico y anestésico registrando las medias. En el Grupo SUG de 121.5 minutos y 151.8 minutos y para el Grupo NEO de 112.5 minutos y 147 minutos respectivamente; con una media de las dosis totales de *Rocuronio* de 54.6mg en el Grupo SUG y 56.2mg en el Grupo NEO.

Se monitorizó la profundidad del BNM durante el transanestésico y se registró la relación existente de TOF al momento de iniciar la reversión farmacológica; con medias de 0.16 para el Grupo SUG y 0.26 para el Grupo NEO.

De igual forma se registró el tiempo a partir de la administración de cada medicamento para revertir el BNM hasta obtener una relación de TOF de 0.9, obteniendo una media general de 4 minutos 56.8 segundos (296.8 segundos), y las medias por grupo fueron de 2 minutos 5.4 segundos (125.4 segundos) en el Grupo SUG y de 8 minutos 5.5 segundos (485.5 segundos) en el Grupo NEO.

TABLA 4. MEDIAS DE DOSIS TOTAL DE ROCURONIO, MOMENTO Y TIEMPO DE REVERSIÓN

	Grupo SUG n=11	Grupo NEO n=10
Dosis total de Rocuronio (mg)	54.6	56.2
BNM al momento de revertir (TOF%)	16	26
Tiempo desde reversión hasta TOF 0.9	2min 5.4seg	8 min 5.5seg
TOF (segundos)	125.4	485.5

Mediante *Chi cuadrada de Pearson* se comparó el tiempo de reversión utilizando las medias de ambos grupos de estudio como se muestra en la siguiente tabla.

TABLA 5. COMPARACIÓN DE TIEMPOS DE REVERSIÓN

GRUPOS	Media de reversión (segundos)		Total
	>296.8	<296.8	
SUG	0	11	11
NEO	7	3	10
Total	7	14	21

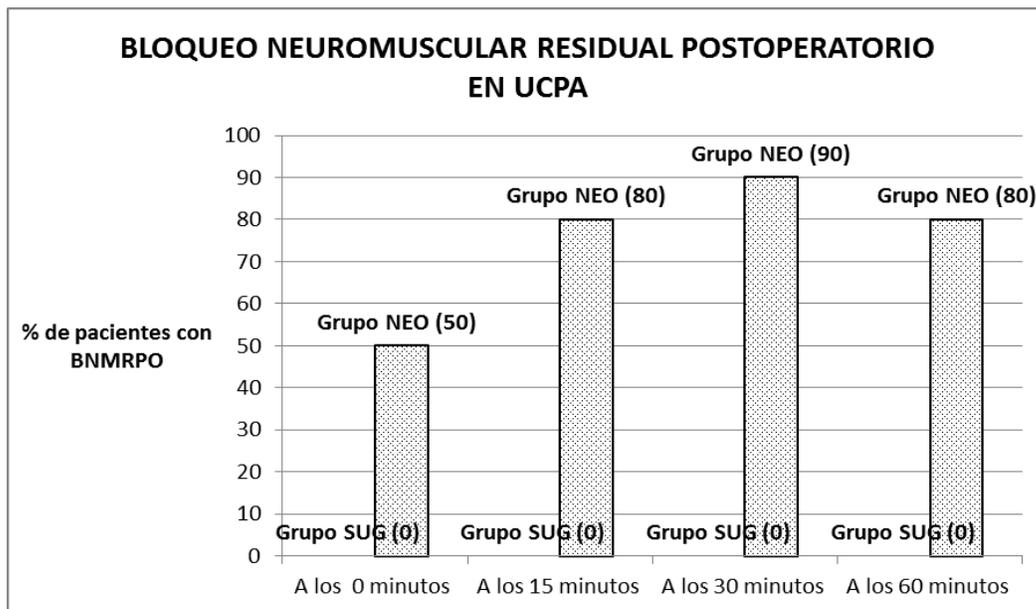
Como se puede observar la relación entre la administración de *Sugammadex* y el tiempo de reversión del Bloqueo Neuromuscular fue menor en el grupo SUG obteniendo una reversión adecuada en la totalidad de los pacientes con una $p=0.001$ estadísticamente significativa, mientras que en el Grupo NEO el 30% de los pacientes superaron la media del tiempo de reversión.

De igual modo se analizó por *U de Mann-Whitney*, la relación entre el tiempo de reversión y el medicamento utilizado, obteniendo para ambas variables un p menor de 0.05, con un Intervalo de Confianza (IC) de 95% con un rango 104.2-146.4, en el Grupo SUG y un IC de 95% con rango de 229-742 en el Grupo NEO.

Posteriormente, con el fin de identificar la presencia o ausencia de recurarización en los pacientes de ambos grupos, se continuó la monitorización de la función neuromuscular dentro del Área de Cuidados Postanestésicos. El registro se realizó en un margen de 0, 15, 30 y 60 minutos, presentándose una frecuencia de BNMRPO en el Grupo NEO de 50, 80, 90 y 80% respectivamente, mientras que en el Grupo SUG, no se manifestó en ningún paciente.

TABLA 6. FRECUENCIA DE BNMARPO EN LA UCPA

BNMRPO (TOF<0.9) en UCPA	Grupo SUG n=11 (%)	Grupo NEO n=10 (%)
A los 0 minutos	0	5 (50)
A los 15 minutos	0	8 (80)
A los 30 minutos	0	9 (90)
A los 60 minutos	0	8 (80)



Gráfica 2. Porcentaje de pacientes con BNMARPO en UCPA a los 0, 15, 30 y 60 minutos.

En ninguno de los grupos se presentaron efectos adversos por medicamentos. Un paciente del grupo NEO presentó desaturación de 89% en la UCPA, el cual recuperó con el aumento de la fracción inspirada de Oxígeno suplementario y se mantuvo bajo observación con saturación de O₂ por arriba de 92% hasta su alta de la UCPA. No se presentaron otras complicaciones.

DISCUSIÓN

La recuperación de una relación de TOF de al menos 0.9 es considerada en la actualidad como el "gold standard" para medir la función neuromuscular tras la administración de Bloqueadores Neuromusculares No Despolarizantes.

En el presente estudio, el *Sugammadex* a dosis de 2mg/kg, produjo una recuperación significativamente más rápida del Bloqueo Neuromuscular (BNM) moderado inducido con Rocuronio, con una media de la relación de TOF de 0.16 en comparación con la Neostigmina a dosis de 40mcg/kg, con una media de la relación de TOF de 0.26, ambos administrados con base en el peso corporal corregido.

La literatura reporta que la dosis de *Sugammadex* se debe administrar basándose en el peso corporal real. En este estudio se utilizaron las dosis de los fármacos con base en el peso corporal corregido, tal como se llevo a cabo en el estudio de Gaszynski y colaboradores (15), quienes se basaron en el peso corporal corregido. Suzuki (21) utilizó una dosis de *Neostigmina* de 40mcg/kg mas Atropina a dosis de 20mcg/kg con base en el peso corporal real, demostrando ser una dosis suficiente, sin presentar efectos adversos, por lo que en este estudio se decidió utilizar la misma dosis descrita de *Neostigmina*.

Flockton y colaboradores realizaron un estudio comparativo entre dos combinaciones diferentes de medicamentos, utilizando en un grupo *Rocuronio/Sugammadex* y en otro *Cisatracurio/Neostigmina*, presentando un tiempo de reversión hasta una relación de TOF de 0.9, de 1.9 minutos y 9 minutos respectivamente, siendo la reversión en el Grupo de *Rocuronio/Sugammadex* 4.7 veces mas rápida que la de *Cisatracurio/Neostigmina*. Demostrando también desde la inducción, que el tiempo de inicio de acción de *Rocuronio* es más rápido que el inicio de acción del *Cisatracurio* (1.5 vs 2.9 minutos).

En el estudio de Gaszynski se encontraron resultados similares al estudio que hoy se presenta, encontrando un tiempo de reversión con *Sugammadex* de 2.7 minutos en el primero y un tiempo de 2 minutos 5.4 segundos en este trabajo. En cuanto a la

Neostigmina, el estudio de Gaszynski (15) arrojó un tiempo de reversión de 9.6 minutos, mientras que en el presente, se registró un tiempo de 8 minutos 5.5 segundos.

En la mayoría de los pacientes del Grupo NEO, la administración de *Neostigmina* no fue eficaz para prevenir la aparición del Bloqueo Neuromuscular Residual Postoperatorio (recurarización), ya que éste se presentó en la mitad de los pacientes del grupo a su llegada a la UCPA. Posteriormente, se observó un aumento de la frecuencia entre 80 y 90% a los 15, 30 y 60 minutos, contrario al Grupo SUG, en el que no se presentó en ningún paciente en los diversos tiempos de registro de la estancia en la UCPA.

Estos resultados coinciden con los del estudio de Gaszynski donde se encontraron medias de la relación de TOF en la UCPA de 109.8% en el Grupo de *Sugammadex* y de 85.5% en el Grupo de *Neostigmina* (15), demostrando de esta manera, que la *Neostigmina* no evita la aparición de recurarización.

Una explicación para este resultado, es que la vida media de la *Neostigmina* es más corta que la de *Rocuronio*. La función de la placa neuromuscular depende de la concentración de acetilcolina en el espacio sináptico, por lo que si la concentración de la acetilcolina disminuye, es posible que la molécula de *Rocuronio* pueda unirse de nuevo a los receptores, causando así un nuevo efecto de BNM.

Respecto a el momento del inicio de la reversión farmacológica en relación con la profundidad del BNM, se observó que en el Grupo SUG ésta se realizó con un grado de BNM más profundo ($\square=0.16$), en comparación con el Grupo NEO, donde el momento de reversión se realizó con una mayor recuperación de la función neuromuscular ($\square=0.26$).

En este estudio se presentó un caso de evento respiratorio adverso en un paciente del Grupo NEO, registrándose en la Unidad de Cuidados Postanestésicos una saturación de Oxígeno de 89% la cual fue manejada de forma oportuna y adecuada, sin que se presentaran otras consecuencias o complicaciones.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio confirman que *Sugammadex* a dosis de 2mg/kg bajo el cálculo de peso corporal corregido administrado en la presencia de un Bloqueo Neuromuscular moderado (relación de TOF de 0.16) inducido con *Rocuronio*, se puede revertir con rapidez y eficacia. Esto se observó a pesar de que la reversión con este agente, se realizó con un grado de BNM más profundo en comparación con el grupo de Neostigmina.

La reversión del Bloqueo Neuromuscular inducido con *Rocuronio* fue significativamente más rápida con *Sugammadex* que con *Neostigmina*. Siendo el primero seguro y bien tolerado por todos los pacientes al no presentar efectos adversos. La administración de Atropina permitió que no se desarrollaran en los pacientes del grupo que recibió *Neostigmina*. Valorando el riesgo beneficio del uso de la Atropina por sus efectos secundarios.

Se demostró claramente que la reversión del BNM con *Sugammadex* logró evitar la aparición de recurarización en pacientes con obesidad sometidos a cirugías laparoscópicas bajo anestesia general, lo cual puede llegar a prevenir eventos respiratorios críticos como desaturación de Oxígeno, obstrucción de vías aéreas superiores, broncoaspiración, entre otras dentro esta área. Se concluyó además que la Neostigmina no elimina la aparición de Bloqueo Neuromuscular Residual Postoperatorio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Gómez, José A. *Relajante musculares en Anestesia y Terapia Intensiva*. 2ª Edición. ARÁN ediciones S.A.
2. Martyn J. A. J., Jonsson Fagerlund M., Eriksson L. I. *Basic principles of neuromuscular transmission*. *Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1), pp. 1–9.
3. 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.
4. C. Claudius, L. H. Garvey and J. Viby-Mogensen. *The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs* *Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1), pp. 10–21.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. T. Fuchs-Buder, J. U. Schreiber and C. Meistelman. *Monitoring neuromuscular block: an update* *Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1), pp. 82–89.
9. 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
10. Kopman F., Eikermann M., *Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice* *Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1), pp. 22–30.

11. 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.
12. L. H. D. J. Booij. *Cyclodextrins and the emergence of Sugammadex*. *Anaesthesia*, 2009, 64 (Suppl. 1), pp. 31–37.
13. 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.
14. 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.
15. 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).
16. 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.
17. 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).
18. 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.
19. Benoit 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.
20. 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.
21. 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.

ANEXO 2

Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

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 de obesidad y voy a ser sometido(a) a una cirugía, por lo que soy candidato(a) a participar en el estudio llamado "REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR CON SUGAMMADEX VERSUS NEOSTIGMINA EN PACIENTES CON OBESIDAD SOMETIDOS A CIRUGÍA LAPAROSCÓPICA" con el objetivo de comparar el tiempo en que ocurre la reversión del bloqueo neuromuscular con *Sugammadex* versus *Neostigmina* en pacientes con obesidad sometidos a cirugía laparoscópica. Esto significa que se comparara el tiempo entre dos medicamentos (*Sugammadex* y *Neostigmina*) que contrarrestan el efecto de un medicamento (*Rocuronio*) que sirve para paralizar los músculos en la anestesia general, aclarando que en este hospital solo se cuenta habitualmente con un medicamento, la Neostigmina.

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 que habitualmente se usa (*Neostigmina*) o con otro medicamento con el que no se cuenta en este hospital (*Sugammadex*), 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", colocado en una mano, el cual aplicará leves descargas eléctricas durante el transcurso de la cirugía y posterior a esta en la unidad de cuidados postanestésicos.

Esta aplicación de descargas eléctricas en una mano se realizara en tres ocasiones en el área de recuperación, cuando ya este despierto(a) y puede ocasionar ligera molestia, la cual se tratará de aminorar con la administración de analgésicos para tolerar esta molestia.

Los resultados de este estudio pueden ayudar a determinar el mejor agente farmacológico para revertir la parálisis muscular en pacientes con obesidad sometidos a cirugía laparoscópica.

Se me explicó que independientemente del medicamento que se me administre, no se afectará 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*, el cual no se tiene en esta institución, será proporcionado gratuitamente y no se me hará algún cargo extra de lo establecido para mi tratamiento.

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. Jorge Andrés Peña Ortega, presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 4000-305.