



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.

HOSPITAL REGIONAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA" ISSSTE

TITULO

"Determinar la efectividad de sugammadex para la reversión de la relajación muscular con rocuronio después de la Anestesia General Balanceada"

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MEDICO ANESTESIOLOGO

PRESENTA:

LIVIA ELENA ANTÚNEZ GONZÁLEZ

TUTOR

DRA. MIRNA MAGALI DELGADO CARLO

MÉXICO, D.F. 11 DE NOVIEMBRE DEL 2015

LUGAR DE EXAMEN: HOSPITAL REGIONAL GENERAL "IGNACIO ZARAGOZA" ISSSTE



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.



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación

GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



INFORMACIÓN GENERAL

PROTOCOLO	
NO. DE REGISTRO	Unidad Médica: HOSPITAL GENERAL REGIONAL ISSSTE IGNACIO ZARAGOZA
	Teléfono/Ext:
	Título: Determinar la efectividad de sugammadex para la reversión de la relajación muscular con rocuronio después de la Anestesia General Balanceada.

PERSONAL ADSCRITO	NOMBRE	FIRMA
Investigador responsable	DRA. MIRNA MAGALI DELGADO CARLO	
Investigador asociado 1	DR. MIGUEL PINEDA SANCHEZ	
Investigador asociado 2	DRA. LIVIA ELENA ANTÚNEZ GONZÁLEZ	
Investigador asociado 3		
Investigador asociado 4		

INFORMACIÓN DEL PROYECTO

1. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA. Planteamiento del tema de estudio y descripción clara de lo que se propone conocer, probar o resolver mediante la investigación
<p>Varios estudios han documentado que el bloqueo neuromuscular con frecuencia persiste al término del procedimiento quirúrgico. La frecuencia de este fenómeno, que ha sido llamado "curarización residual", "bloqueo neuromuscular residual", "curarización residual postoperatorio," o "parálisis residual", oscila entre un 4 y un 50%. El problema es, obviamente, relevante, porque la parálisis residual después de la anestesia (en adelante, parálisis residual) se asocia con debilidad muscular, desaturación de oxígeno, el colapso pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda que podría llevar a graves lesiones cerebrales permanentes o la muerte. La reevaluación de la práctica en este sentido es pertinente ahora que sugammadex, un agente de unión selectiva, se encuentra disponible, para reversión de la parálisis residual. Es efectivo el uso de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular en anestesia general y así evitar la relajación residual?</p>



2. ANTECEDENTES. Breve exposición del desarrollo histórico del problema y del estado actual del conocimiento empírico y científico en la materia, así como de otros datos que apoyen y fundamenten la investigación, debiéndose anexar las referencias bibliográficas

INTRODUCCIÓN

El advenimiento de los bloqueadores neuromusculares (BNM) a las técnicas anestésicas permitió ajustar el grado de relajación muscular en forma independiente de la profundidad anestésica, facilitó las técnicas quirúrgicas, evitó la necesidad de mantener planos muy profundos de anestesia y, por tanto, el uso de altas concentraciones de anestésicos volátiles que contribuía en gran medida a aumentar la tasa de mortalidad por causas anestésicas. Al comienzo, el uso de D-tubocurarina incrementó la tasa de mortalidad seis veces debido a la relajación residual de los músculos respiratorios en el periodo postoperatorio, pero la ventilación mecánica y la reversión del bloqueo neuromuscular con anticolinesterásicos redujo considerablemente la mortalidad.

La introducción de nuevos BNM de latencia corta y diferentes vidas medias de eliminación ha permitido el uso racional de estos medicamentos de acuerdo con las necesidades quirúrgicas y las indicaciones del paciente, sin aumentar los costos ni los tiempos de cirugía.

HISTORIA

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

Alexander von Humboldt identificó en 1807 la *Strychnos toxifera* (Bejuco de Mavacure), aunque después se comprobó que otras especies del mismo y de distinto género contenían sustancias tóxicas semejantes: *Strychnos letalis* -al este del Amazonas-, *Chondodendron tomentosum* (Curare o Pereira Brava) -al oeste del Amazonas-, *Chondodendron platiphyllum* y *Erythrina americanai* .

La primera información sobre el efecto paralizante del curare sobre los músculos respiratorios fue suministrada por Sir Benjamin Brodie, quien en 1812 experimentó con el curare y mostró que la ventilación artificial mantenía con vida a los animales curarizados. En 1825, Charles Waterton describió



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



su experimento con curare en un asno inflando los pulmones del animal con un fuelle mediante un traqueostoma; de este modo lo mantuvo con vida artificialmente mientras el efecto del curare estuvo presente.

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

En 1900, Jacob Pal descubrió que los anticolinesterásicos podían revertir la acción relajante del curare.

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

El siguiente paso importante fue el descubrimiento de la estructura química de la d-tubocurarina por King en 1935, de donde derivan los nuevos relajantes musculares. Un año después, West usó extractos purificados de estas plantas en el tratamiento de tres pacientes con tétanos. En 1938 Bennet sugirió el uso del medicamento para electrochoques.

En 1941 el Laboratorio Squibb produjo una preparación de curare llamada "Intocostrin". En 1942, Griffith y Johnson, dos anesthesiólogos canadienses, usaron este medicamento en 25 pacientes para investigar los aspectos clínicos del curare.

En 1947 Daniel Bovet (Premio Nobel de Fisiología -1957) obtuvo el primer derivado sintético que llamó gallamina. A ésta siguieron pronto otros compuestos. En 1948 se sintetizó el decametonio. En 1949 Bovet sintetizó la succinilcolina y fue utilizada en clínica por primera vez en 1951 en varios países de Europa.

En 1958 se describió el alcuronio, que fue utilizado en el hombre por primera vez en 1961; el pancuronio se sintetizó en 1964 y se usó clínicamente en 1966; el vecuronio fue introducido en 1979; el atracurium en 1980, el mivacurium en 1993 y el rocuronium en 1994.



ANATOMÍA Y FISIOLÓGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

La transmisión nerviosa tiene lugar en una estructura especializada del músculo esquelético llamada unión neuromuscular o placa motora terminal. El mecanismo de la transmisión neuromuscular consiste en la liberación de acetilcolina, y su unión a los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica.

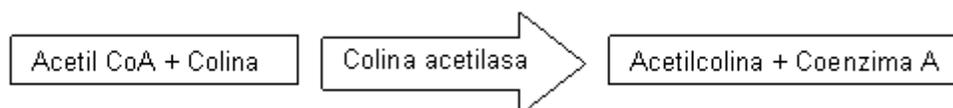
El músculo esquelético está inervado por nervios motores mielinizados. Se sabe que el interior de una fibra nerviosa motora tiene un potencial eléctrico de cerca de 70 mV más negativo que el exterior del nervio, y que si esta diferencia alcanza un valor umbral se genera un potencial de acción que viaja a lo largo del axón y finalmente causa la contracción del músculo que inerva. A medida que el axón de la neurona motora se aproxima a la placa terminal pierde su placa de mielina y se divide en numerosos filamentos no mielinizados, cada uno de los cuales inerva una fibra muscular. Sólo una fibra nerviosa llega a una placa terminal (no hay convergencia) sin embargo, puede haber considerable divergencia puesto que varias placas terminales pueden ser inervadas por un mismo nervio. El filamento nervioso no mielinizado se subdivide en botones terminales que se invaginan en los pliegues de la membrana muscular subyacente llamados hendiduras subneurales que incrementan el área de la superficie en la que actúa el transmisor sináptico. El espacio entre la terminal nerviosa y la fibra muscular se denomina hendidura sináptica, que tiene una amplitud de 20-30 nanómetros (nm). Los impulsos nerviosos son transmitidos por medio de un transmisor químico, la acetilcolina, que es también el neurotransmisor de todas las fibras autonómicas preganglionares.

La acetilcolina se sintetiza en la mitocondria de la terminal nerviosa a partir de la acetilcoenzima A y la colina en una reacción catalizada por la enzima colina O-acetiltransferasa (colina acetilasa). La acetilcoenzima A es sintetizada en las mitocondrias y la colina es reciclada de la hendidura sináptica hacia la terminal nerviosa, tras la hidrólisis de la acetilcolina a colina y acetato, haciéndola disponible para la síntesis de nueva acetilcolina.

Colina acetilasa

Acetil CoA + Colina

Acetilcolina + Coenzima A





Dirección Médica

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN**



Las moléculas de acetilcolina junto con adenosín trifosfato (ATP), proteoglicanos y iones de Ca^{2+} , Mg^{2+} e H^+ , son almacenadas en vesículas de unos 40 nm de diámetro en el Aparato de Golgi del cuerpo de las neuronas motoras de la médula espinal, que migran hacia la unión neuromuscular por transporte microtubular. Las vesículas están agrupadas en el axoplasma terminal en forma de bandas transversas llamadas zonas activas. En las terminaciones nerviosas de una sola placa terminal hay aproximadamente 1000 zonas activas donde existen cerca de 300,000 vesículas. Un cuanto representa el contenido de acetilcolina de una vesícula presináptica, que almacena 5.000 a 10.000 moléculas.

Cuando el potencial de acción que viaja por el axón de una neurona motora llega a la terminal presináptica, se produce la apertura de los canales de Ca^{2+} –operados por voltaje– y de esta manera se eleva la concentración de Ca^{2+} en la terminal nerviosa. El Ca^{2+} que entra a la terminal nerviosa se combina con la calmodulina. La calmodulina es una proteína dependiente del Ca^{2+} , esencial para el proceso de la regulación de la exocitosis de acetilcolina en la terminal nerviosa. La calmodulina interactúa con una de las proteínas íntimamente relacionadas con el proceso de exocitosis, la sinapsina I, iv que en estado desfosforilado inmoviliza las vesículas al unirse con ellas. Las sinapsinas son un grupo de proteínas de la vesícula de acetilcolina, que las une al citoplasma y evita su movilización. La fosforilación de la sinapsina I por la proteína CaM-kinasa II (dependiente del calcio y la calmodulina) anula su afinidad por las vesículas sinápticas e induce el desplazamiento y fusión de las vesículas de acetilcolina hacia la membrana de la terminal nerviosa produciéndose así la exocitosis de la acetilcolina hacia la hendidura sináptica (Fig 1). El número de cuantos liberados se incrementa considerablemente con los impulsos nerviosos aferentes, varía directamente con la concentración extracelular de Ca^{2+} e inversamente con la concentración extracelular de Mg^{2+} .

La liberación de acetilcolina ocurre espontáneamente cuando la célula nerviosa está en reposo, liberándose en forma aleatoria uno o más cuantos de acetilcolina a la hendidura sináptica; este fenómeno produce diminutas espigas de despolarización llamadas potenciales miniatura de placa terminal (PMPT), que tienen una duración de pocos milisegundos y una amplitud entre 0.5 y 1 milivoltio. Además de la liberación espontánea que ocurre en forma permanente, la acetilcolina se libera cuando un potencial de acción presináptico alcanza la terminal nerviosa y se liberan 100 a 200 cuantos de acetilcolina, que son los que originan los potenciales de placa terminal (PPT) –de 15 a 20 mV de amplitud–, capaces de iniciar una onda de despolarización en la fibra muscular. El PPT es generado por la sumatoria eléctrica de muchos PMPT descargados sincrónicamente de las zonas activas.



Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Una vez que se libera, una molécula de acetilcolina se une a cada una de las dos subunidades de los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica. La acetilcolina tiene un grupo amonio cuaternario de carga positiva, que es atraído por el sitio del receptor, de carga negativa. La compuerta de estos receptores es activada por un ligando, en este caso, la acetilcolina. Un ligando es una señal química que ocupa un lugar específico en el receptor. La activación del receptor por la acetilcolina da origen a un cambio conformacional de éste, que da lugar a la rápida apertura del canal iónico por el que entra Na^+ y sale K^+ . Al entrar el Na^+ se despolariza la membrana de la célula muscular (Fig. 2). Esta despolarización local lleva a la activación de los canales de Na^+ vecinos, que amplifican y propagan los potenciales de acción a toda la superficie de la fibra muscular y hacia los túbulos transversos donde existe una alta densidad de canales de Ca^{2+} . La liberación de grandes cantidades de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico produce la contracción muscular. La transducción de la señal eléctrica de la superficie de la membrana muscular a la liberación de Ca^{2+} intracelular del retículo sarcoplásmico se conoce como el acoplamiento excitación-contracción.

Cuando se libera, aproximadamente el 50% de la acetilcolina debe ser removida rápidamente para que ocurra la repolarización. La hidrólisis es llevada a cabo en menos de un milisegundo por la enzima acetilcolinesterasa, que se encuentra en la terminal nerviosa unida a la membrana postsináptica. La enzima desdobla la acetilcolina en ión acetato y colina; esta última no actúa como transmisor del impulso nervioso. La rápida actividad de la enzima impide que la acetilcolina reaccione más de una vez con el receptor y evita la acumulación de la acetilcolina en la unión neuromuscular. La disociación de la acetilcolina en sus componentes ocasiona el cierre del canal. La acetilcolinesterasa está presente en todos los sitios donde la acetilcolina funciona como neurotransmisor⁸.



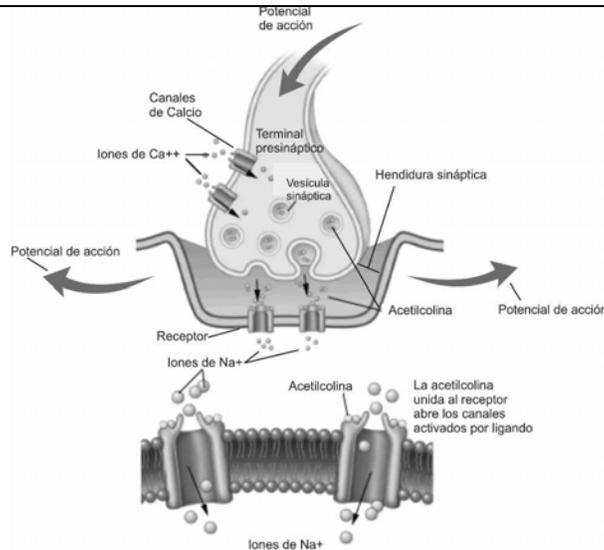


Fig. 1 Función de la unión neuromuscular

La llegada del potencial de acción al terminal presináptico causa la apertura de los canales del Ca^{2+} , que son dependientes de voltaje. El aumento de la permeabilidad de la membrana para el Ca^{2+} permite un aumento de la concentración de dicho ión en el terminal presináptico, que ocasiona la migración de las vesículas de acetilcolina hacia la membrana presináptica y su fusión con ella, liberando así las moléculas de acetilcolina en la hendidura sináptica. La unión de la acetilcolina al sitio que les corresponde en el receptor de la membrana postsináptica de la fibra muscular permite la apertura del canal contenido en el receptor, que permite el paso de Na^{+} al interior de la membrana muscular. El aumento de la permeabilidad del Na^{+} ocasiona la despolarización de la membrana postsináptica una vez que se alcance el umbral que desencadena el potencial de acción postsináptico. (Modificado de Seeley R., Stephens T. y Tate P. *Anatomy & Physiology*. McGraw-Hill, 2000)

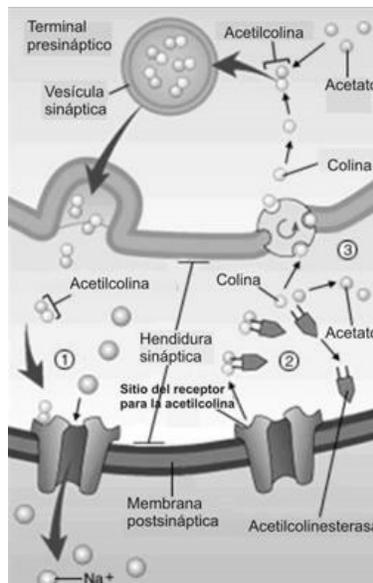


Fig. 2. Ciclo de la acetilcolina en la unión neuromuscular

Cuando la acetilcolina entra a la hendidura sináptica se une a sus receptores en la membrana postsináptica y ocasiona la apertura de los canales de Na^{+} . La acetilcolina es rápidamente degradada por la acetilcolinesterasa presente en la hendidura sináptica a colina y ácido acético. La colina entra nuevamente al terminal presináptico para ser reutilizada en la formación de acetilcolina y el ácido acético es captado por otras clases de células. (Modificado de Seeley R., Stephens T. y Tate P. *Anatomy & Physiology*, McGraw-Hill, 2000)



EL RECEPTOR NICOTÍNICO DE LA ACETILCOLINA

Se han identificado receptores de acetilcolina en músculo esquelético, el sistema nervioso central y periférico, y en los ganglios del sistema nervioso autónomo. Se conocen al menos tres tipos de receptores en la unión neuromuscular: los receptores presinápticos que se encuentran en la terminal nerviosa y dos receptores postsinápticos en el músculo, que según su ubicación se clasifican en intrasinápticos y extrasinápticos (también conocidos como unionales y extraunionales). Se acepta que los receptores preunionales son de tipo muscarínico y nicotínico. La densidad de los receptores es aproximadamente de 50 millones por cada placa motora.

Receptores extrasinápticos: Estos sufren una involución progresiva luego del nacimiento; desaparecen aproximadamente a los 20 meses, siempre que no haya lesiones nerviosas, falta de movimiento o miopatías que determinen su permanencia por más tiempo. Los receptores extrasinápticos aun cuando no están usualmente presentes en el músculo de adultos normales, son importantes en la medida en que aparecen en los músculos que reciben una estimulación nerviosa menor que la normal. Estos receptores inmaduros están presentes también en infantes, neonatos y pacientes con déficit neuronal, son mucho más sensibles que los intrasinápticos a los agentes despolarizantes pero menos sensibles a los agentes no despolarizantes y por lo tanto estos pacientes pueden tener una respuesta anormal a estos relajantes.

Receptores presinápticos: Hay suficiente evidencia de la existencia de receptores nicotínicos en la membrana presináptica con morfología diferente a los receptores postsinápticos, pero en vez de proporcionar retroalimentación positiva y aumentar la cantidad de acetilcolina disponible para ser liberada, es probable que funcionen movilizándolo y aumentando la síntesis del neurotransmisor. Por tanto, la acetilcolina aumenta su propia síntesis y movilización. El bloqueo de estos receptores por agentes no despolarizantes es la causa del debilitamiento de la respuesta al estímulo tetánico y al tren de cuatro. Se ha concluido que los receptores presinápticos están implicados en el debilitamiento posttetánico porque la bungarotoxina, un bloqueante postsináptico puro, no lo produce. La liberación de acetilcolina normalmente disminuye durante la estimulación de alta frecuencia porque los depósitos disminuyen más rápido de lo que pueden reponerse. Sin embargo, esto no tiene consecuencias debido al margen de seguridad. Fisiológicamente, el requerimiento de acetilcolina para la estimulación repetida sugiere que hay un gran exceso de neurotransmisor almacenado en la terminal nerviosa, suficiente quizá para 10^4 estímulos. En otras palabras, la cantidad de acetilcolina liberada durante el estímulo de alta frecuencia es más que suficiente para despolarizar la placa motora. Durante el bloqueo parcial esta reducción de la cantidad

de neurotransmisor produce debilitamiento, o sea una progresiva reducción de la respuesta muscular con cada estímulo. Además, la presencia de RMND acentúa la reducción de la liberación de acetilcolina con estímulos de alta frecuencia produciendo más debilitamiento. Este efecto es mediado probablemente por los receptores presinápticos.

RECEPTOR NICOTÍNICO DE ACETILCOLINA

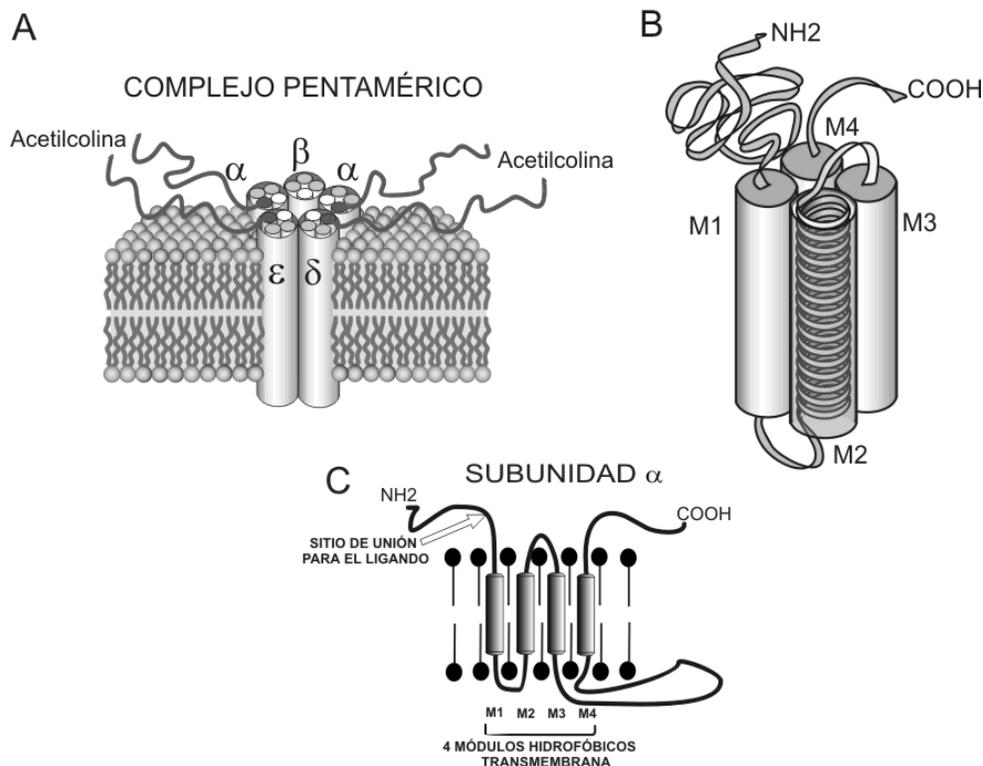


Fig. 3. Composición de las unidades del receptor nicotínico de la acetilcolina en la superficie de la placa terminal del músculo estriado

Este receptor es una proteína intrínseca de la membrana con 5 subunidades diferentes: (2 α , 1 β , 1 γ y 1 ϵ). Cada subunidad contiene 4 dominios helicoidales (M1 a M4). El dominio M2 forma el poro del canal. (A) La estructura pentamérica del receptor del músculo. El terminal NH₂ de dos subunidades hace parte de dos sitios de unión diferentes para la acetilcolina. Estos sitios están ubicados en las interfaces de las subunidades α y δ . El dominio M2 de cada subunidad recubre el canal iónico. (B) Ensamblaje de los cuatro dominios que forman una subunidad. (C) Esquema abierto de una subunidad α con sus terminales NH₂ y COOH en la superficie extracelular de la membrana bilipídica. Entre los dos terminales la subunidad α formada por los 4 dominios helicoidales (M1, M2, M3, y M4) que abarcan toda la membrana muscular

Receptores postsinápticos: El receptor es un pentámero compuesto por 5 subunidades proteicas dispuestas en forma circular que forman un canal iónico en el centro; cada subunidad contiene 4 dominios denominados M1, M2, M3 y M4. El receptor fetal y el extrañional contiene 5 subunidades: dos α , una β , una γ y una δ , mientras que el receptor desarrollado o adulto está formado por dos



subunidades α , una β , una γ y una ε (Fig. 3). Sólo las subunidades α contienen la secuencia que reconoce la acetilcolina, aunque los mismos sitios pueden ser ocupados también por antagonistas reversibles como la dTC, e irreversibles como la α bungarotoxina. Todas las subunidades tienen una conformación geométrica molecular muy semejante, y vistas en conjunto tienen una estructura en forma de embudo. Cada uno de los dominios tiene forma helicoidal en algunos segmentos, unidos entre sí por cadenas proteicas en forma de asa. Los dominios M2 de cada una de las 5 subunidades se disponen de tal forma que se unen en el centro del receptor para formar el canal iónico.

El receptor nicotínico de la acetilcolina existe en 3 estados funcionales: cerrado, abierto y desensibilizado; en el estado abierto conduce iones y cuando está cerrado o desensibilizado no los conduce. Durante el ciclo de transición entre uno y otro estado los receptores, estando en estado de reposo, se unen a dos moléculas de acetilcolina y se isomerizan al estado abierto; si continua la unión con la acetilcolina u otro ligando agonista, se desensibilizan y el canal permanece cerrado. El papel de la desensibilización en la transmisión colinérgica en condiciones fisiológicas es incierto, pero es evidente bajo algunas condiciones patológicas y en la neurotransmisión con otros neurotransmisores.

Cada receptor tiene dos sitios de unión para el ligando, que están ubicados en la conexión de las subunidades α - ε y α - δ . La forma del canal es más amplia en el vestíbulo extracelular y se estrecha hasta tomar dimensiones iónicas en su base. Los residuos proteicos esenciales para la selectividad iónica se encuentran en las capas más cercanas al extremo que está en contacto con el citoplasma del segmento M2.

La unión de las dos moléculas de acetilcolina con los dos sitios del receptor de las dos subunidades α ocasiona un cambio en la conformación geométrica del receptor, que es responsable tanto de la selectividad por determinados iones como de la apertura de la compuerta del canal después de la unión con el ligando. Aunque el canal está cerrado en los estados de reposo y de desensibilización, la evidencia indica que la estructura en ambos estados es diferente, siendo más amplia la compuerta en el estado desensibilizado que en el de reposo⁶. La ausencia de acetilcolina en los sitios de unión hace que las cinco subunidades se acoden para cerrar el canal en la cara interna de la membrana, y la presencia de este ligando hace que las subunidades se rectifiquen para abrir paso a los iones de Na^+ y K^+ .

CLASES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

El conocimiento de la fisiología de la placa motora y los receptores nicotínicos son la base para la comprensión de los diferentes tipos de bloqueo neuromuscular. Estos son:

(1) Bloqueo no competitivo, despolarizante o de Fase I



- (2) Bloqueo competitivo o no despolarizante

- (3) Bloqueo dual, de Fase II o de desensibilización

BLOQUEO NO COMPETITIVO, DESPOLARIZANTE O DE FASE I

El bloqueo despolarizante ocurre cuando dos moléculas de succinilcolina, o bien una de succinilcolina y otra de acetilcolina, se unen a las dos subunidades del receptor. De esta manera la succinilcolina imita la acción de la acetilcolina ocasionando la despolarización de la membrana postsináptica. Inicialmente, la despolarización genera un potencial de acción que ocasiona contracciones musculares asincrónicas que clínicamente se observan como fasciculaciones. Puesto que la succinilcolina no es destruida por la acetilcolinesterasa y su hidrólisis es más lenta que la de la acetilcolina, el estado de despolarización persiste hasta cuando el agente sea eliminado de la unión neuromuscular. La interrupción de la transmisión nerviosa en la unión neuromuscular ocurre porque la membrana despolarizada no responde a la acetilcolina que se sigue liberando. La repolarización de la célula muscular no es posible hasta que la colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa) hidrolice la molécula de succinilcolina, por tanto, el bloqueo despolarizante ocasiona la apertura sostenida del canal del receptor. Se necesita que las moléculas de succinilcolina ocupen sólo el 20% de los receptores de acetilcolina para que se establezca un bloqueo neuromuscular (BNM) del 95%. El canal abierto en forma sostenida y la despolarización de la membrana postsináptica permiten el paso de K^+ hacia el exterior, ocasionando un aumento de la concentración del K^+ sérico de aproximadamente 0.5 mEq/L.

El bloqueo despolarizante se potencia al administrar anticolinesterásicos puesto que éstos inhiben tanto la acetilcolinesterasa como la pseudocolinesterasa, impidiendo así el metabolismo de la succinilcolina. Cuando se administra un relajante muscular no despolarizante después de la succinilcolina, el resultado es el antagonismo del bloqueo neuromuscular despolarizante, aunque esta acción no es lo suficientemente efectiva para producir movimiento muscular, pero sí se observa con el estimulador de nervio periférico.

La hiperkalemia, la hipermagnesemia y la hipotermia potencian la acción de los agentes despolarizantes, mientras que la hipokalemia y la hipomagnesemia reducen su actividad.

El número de dibucaína: la dibucaína es un anestésico local no utilizado en clínica que inhibe la colinesterasa plasmática y se usa para detectar la presencia de una variante genética anormal de pseudocolinesterasa (pseudocolinesterasa atípica). Esta variante anormal responde a la dibucaína en forma diferente que la pseudocolinesterasa normal. El número de dibucaína significa el porcentaje de actividad de la colinesterasa plasmática inhibida por la dibucaína. La pseudocolinesterasa normal es



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



inhibida en un 80% mientras que la variante lo es en un 20%. En consecuencia, un paciente con número de dibucaína de 70 – 80 tiene una pseudocolinesterasa normal (homocigota típica). Un paciente con número de dibucaína de 20 – 30 tiene una pseudocolinesterasa homocigota atípica y presenta una respuesta prolongada a la administración de succinilcolina (4-8 horas). (Anesthesia, Miller, p. 420-1) Números intermedios indican variantes heterocigotas.

BLOQUEO DUAL, DE FASE II, O POR DESENSIBILIZACIÓN

Se manifiesta como la transformación de un bloqueo de fase I a fase II. Durante la exposición prolongada del receptor a un agonista, tal como la acetilcolina o la succinilcolina, los receptores se desensibilizan y no es posible la apertura del canal. Si la desensibilización tiene lugar por la administración de succinilcolina a dosis altas –ya sea por bolos repetidos o por infusión–, tiene lugar el bloqueo de fase II, que se caracteriza por la prolongación de bloqueo neuromuscular más allá del tiempo previsto para el metabolismo de la succinilcolina, y porque las respuestas musculares al estímulo eléctrico son similares a las del bloqueo no despolarizante. Lo mismo que éste, puede ser revertido con anticolinesterásicos, pero los efectos de la neostigmina en presencia de actividad atípica de la colinesterasa plasmática son impredecibles y pueden llevar a intensificación del bloqueo. El bloqueo de fase II puede ser potenciado por los agentes anestésicos inhalatorios. El mecanismo de transición de Fase I a Fase II está aún en estudio. Este tipo de bloqueo también se observa cuando el paciente presenta actividad atípica de la colinesterasa plasmática.

BLOQUEO COMPETITIVO O NO DESPolarIZANTE

Este tipo de bloqueo resulta de la administración de un relajante muscular no despolarizante (RMND). El relajante muscular tiene un mecanismo de acción competitivo con la acetilcolina al unirse a una de las subunidades de los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica, pero no activa los receptores. La despolarización es inhibida y el canal iónico permanece cerrado.

La ocupación del 70% de los receptores por un relajante muscular no despolarizante no produce evidencia de bloqueo neuromuscular, según lo indica la respuesta muscular a un estímulo único con el estimulador de nervio periférico. Sin embargo, la ocupación de más del 80% de los receptores bloquea la transmisión neuromuscular. Esto confirma el amplio margen de seguridad de la transmisión neuromuscular y constituye la base para el monitoreo del bloqueo neuromuscular. El factor de seguridad consiste en un exceso de receptores que garantiza la formación de un potencial de placa terminal suficiente para propagar un potencial de acción. Para iniciar un potencial de acción muscular (PAM) deben abrirse como mínimo entre un 5% y un 20% de los canales de la unión neuromuscular.



Departamento de Investigación

GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Gracias al factor de seguridad, la amplitud del PPT debe ser menor que el 70% de su valor inicial para que el relajante muscular bloquee la propagación del potencial de acción.

Entre los factores que aumentan el bloqueo neuromuscular con los RMND están: hipotermia, acidosis respiratoria, hipokalemia, hipocalcemia, hipermagnesemia, función adrenocortical reducida, pacientes gravemente enfermos. También algunas drogas tales como anestésicos volátiles; antibióticos aminoglicósidos, clindamicina, estreptomina, polimixina A y B, anestésicos locales; antiarrítmicos cardiacos como lidocaina, quinidina, procainamida, bloqueantes de los canales de calcio; diuréticos de asa, furosemida, azatioprina, tiazidas; magnesio; litio, clorpromazina, fenitoína y bloqueantes ganglionares.

Las penicilinas, el cloramfenicol y las cefalosporinas no producen alteraciones del bloqueo neuromuscular. La disminución del flujo sanguíneo y el shock de cualquier etiología aumentan el tiempo de latencia y prolongan la acción de los RMND.

Reducen la magnitud del bloqueo neuromuscular no despolarizante los siguientes factores: hiperkalemia, hipertermia, quemaduras de más del 35%, paresia o hemiplejía.

La evaluación del BNM depende de los patrones característicos de respuesta a las diferentes clases de relajantes musculares, que se presentan en la siguiente tabla (ver monitoreo de la RNM):

	Despolarizantes	No despolarizantes
Fasciculaciones	+	-
Respuesta tetánica	No se debilita	Se debilita
Facilitación postetánica	-	+
Anticolinesterásicos	Potencian el bloqueo	Revierten el bloqueo
Dosis adicional de RMND	Antagonismo	Potenciación
Dosis repetidas	Pueden inducir Bloqueo de Fase II	No alteraciones

RELAJANTES MUSCULARES

Todo paciente que requiera relajación muscular debe estar primero bajo el efecto de hipnóticos y analgésicos para evitar la ansiedad y el dolor, ya sea para ventilación mecánica o para cirugía.

CLASIFICACIÓN DE LOS RELAJANTES MUSCULARES



Dirección Médica

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Los relajantes musculares se clasifican en despolarizantes y no despolarizantes de acuerdo con su acción en los receptores. El único relajante despolarizante en uso es la succinilcolina. Los relajantes musculares no despolarizantes (RMND) son amonios cuaternarios, que se clasifican en dos grandes grupos: los esteroideos y las benzilisoquinolinas.

RELAJANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES

SUCCINILCOLINA (Suxametonio)

Es el relajante muscular de menor tiempo de latencia –de 30 a 60 seg–; es ideal para facilitar la intubación endotraqueal y para procedimientos quirúrgicos cortos; la duración de su acción es de 2 a 6 minutos después de la administración de 1 mg/kg. La succinilcolina imita la acción de la acetilcolina en la unión neuromuscular pero la hidrólisis es mucho más lenta. Por tanto, la despolarización es prolongada y se produce el bloqueo neuromuscular. A diferencia de los RMND su acción no puede ser revertida y la recuperación es espontánea, mediante la pseudocolinesterasa plasmática. Los anticolinesterásicos tales como la neostigmina potencian el bloqueo neuromuscular. La succinilcolina se administra en la inducción de la anestesia, después de que el paciente pierda la conciencia. En adultos, la administración de una dosis única puede causar taquicardia, pero con dosis repetidas puede ocurrir bradicardia; en niños la bradicardia se observa con la primera dosis. Con dosis mayores a 2 mg/kg o dosis repetidas puede desarrollarse un bloqueo dual, que se traduce en parálisis prolongada y es causado por la transformación del bloqueo de fase I en bloqueo de fase II. Para confirmar el diagnóstico de bloqueo dual o de fase II se puede utilizar edrofonio. Los individuos con miastenia gravis son resistentes a la succinilcolina pero pueden desarrollar bloqueo dual. La parálisis muscular prolongada puede ocurrir también cuando existe colinesterasa plasmática atípica. La ventilación mecánica debe continuar hasta cuando se restaure la función muscular espontánea. La dosis es de 1-2 mg/kg IV. La administración de una pequeña dosis (10%) de un RMND (pretratamiento) es profiláctica de las fasciculaciones inducidas por succinilcolina y, posiblemente, para las mialgias postoperatorias. Un meta-análisis concluyó que el pretratamiento con varios RMND, una benzodiazepina o un anestésico local reducían en un 30% la incidencia de mialgias al administrarse 3 minutos antes de la succinilcolina. El pretratamiento más usado era con 0.07 mg/kg d-tubocurarina, y que 0.05 mg/kg de rocuronio previenen también las fasciculaciones.

CONTRAINDICACIONES: quemaduras recientes, trauma medular con paraplejia o cuadriplejia entre los días 2 y 100 después de la lesión; hiperkalemia, trauma muscular severo, insuficiencia renal, colinesterasa plasmática atípica e historia familiar de hipertermia maligna. Debe ser usada con precaución en enfermedades musculares puesto que existe propensión a la hipertermia maligna.



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



VENTAJAS: el tiempo de latencia es el más corto de todos los relajantes musculares conocidos hasta la fecha, por tanto es muy útil y no ha podido ser reemplazado para la inducción de secuencia rápida en caso de tener que dar anestesia a un paciente con estómago lleno.

EFFECTOS ADVERSOS: Cardiovasculares: la succinilcolina puede causar bradicardia, especialmente si es la segunda dosis, o más. Los niños son más susceptibles a desarrollar esta complicación.

EFFECTOS METABÓLICOS: el nivel de K^+ se incrementa en 0.5 mEq/l (1 mmol/l); por tanto, es necesario tener precaución en los pacientes hiperkalémicos.

AUMENTO DE LA PRESIÓN INTRAOCULAR E INTRACRANEANA: se produce un aumento de estas presiones inmediatamente después de la administración de succinilcolina, por tanto, debe evitarse en pacientes con heridas de globo ocular y en trauma o tumores intracraneanos.

RELAJACIÓN MUSCULAR PROLONGADA: en casos de colinesterasa plasmática atípica o bloqueo dual.

HIPERTERMIA MALIGNA: la succinilcolina puede estimular la aparición de hipertermia maligna en los pacientes susceptibles. Esta entidad es una alteración autosómica dominante del músculo esquelético ocasionada por una deficiencia del receptor de rianodina, responsable del control del flujo de calcio en el músculo esquelético. La presentación clínica de esta miopatía son hipertermia, metabolismo muscular acelerado, acidosis metabólica, contracturas, taquicardia y muerte, si no es tratada oportunamente con el relajante muscular postsináptico dandroleno.

MIALGIAS: las fasciculaciones producidas por este medicamento antes de la relajación muscular causan dolor muscular generalizado en el periodo postoperatorio.

METABOLISMO: La succinilcolina es metabolizada en 5 a 10 minutos por la colinesterasa plasmática a succinil-monocolina (cuyas propiedades relajantes musculares despolarizantes son clínicamente insignificantes) y en un paso posterior, sufre hidrólisis alcalina más lentamente en el plasma a ácido succínico y colina, ambos inactivos. Cerca del 10% del medicamento se excreta inmodificado en la orina.

RELAJANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

Después de la administración intravenosa la debilidad muscular progresa rápidamente a parálisis



Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



flácida. Los músculos pequeños como los extraoculares y los de los dedos se afectan primero que los de los miembros, el cuello y el tronco. Posteriormente se relajan los músculos intercostales y por último el diafragma. La recuperación de la función ocurre en orden inverso.

Los relajantes musculares no despolarizantes se clasifican en dos categorías farmacológicas:

1. Benzilisoquinolinas: derivados de la d-Tubocurarina. Pueden causar liberación de histamina a dosis terapéuticas. No tienen efectos vagolíticos.
D-Tubocurarina, Alcuronio, Cisatracurio, Atracurio, Mivacurio, Doxacurio
2. Aminoesteroides: derivados del pancuronio. No liberan histamina. El pancuronio tiene efecto vagolítico.
Pancuronio, Vecuronio, Rocuronio, Pipecuronio, Rapacuronio

Una segunda clasificación depende de la duración de su acción:

- Muy corta (< 8 min): Rapacuronio
- Corta (8 – 20 min): Mivacurio
- Intermedia (20 – 50 min): D-Tubocurarina, atracurio, cis-atracurio, vecuronio, rocuronio
- Larga (> 50 min): Pancuronio, pipecuronio, doxacurio.

En la tabla se presentan algunos de los relajantes de uso común. La dosis efectiva 95 (DE95) es la dosis media para producir una depresión de la respuesta muscular del 95% (bloqueo neuromuscular) en el músculo aductor del pulgar. La dosis estándar de intubación se toma como 2 veces la DE95 para paralizar el diafragma y la musculatura de la vía aérea.

Droga	DE95 (MG/KG)	Latencia	Duración	Metabolismo	Elim. renal	Elim. hepática
Mivacurio	0.08	2 – 3 min	15 – 20 min	Pseudocolinesterasa 95 – 99%	< 5%	0
Rocuronio	0.3	1.5 – 2 min	30 – 60 min	No	~ 40%	~60%
Vecuronio	0.056	2 – 3 min	60 – 75 min	Hígado 30 – 40%	40 – 50%	50 – 60%
Pancuronio	0.07	3 – 6 min	60 – 100 min	Hígado 10 – 20%	85%	15%
Atracurio	0.26	2 – 3 min	45 – 60 min	Elim. de Hoffman + hidrólisis éster	10 – 40%	0
Cis-	0.05	2 – 3 min	45 – 60	Elim. de Hoffman +	0 (?)	0 (?)



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



atracurio			min	hidrólisis éster		
-----------	--	--	-----	------------------	--	--

D-tubocurarina: Es el ejemplo clásico de los antagonistas competitivos en la unión neuromuscular. Es una benzilisoquinolina. El bloqueo de los receptores colinérgicos no es selectivo sobre la unión neuromuscular y el bloqueo de los ganglios autónomos simpáticos produce hipotensión. Puede liberar histamina a dosis de uso corriente. Produce bloqueo simpático. La aparición de drogas que no tienen estos efectos secundarios ha limitado el uso de la d-Tubocurarina a la precurarización para reducir en un 30% la incidencia de fasciculaciones y mialgias causadas por la succinilcolina.

La dosis de precurarización es de 0.07 mg/k. Tiempo de latencia: 3 – 5 minutos. Produce un bloqueo neuromuscular profundo a dosis de 0.3 mg/kg, con una duración de 70 - 90 minutos.

Atracurio: El besilato de atracurio es un relajante muscular del tipo de las benzilisoquinolinas con duración de acción intermedia. El atracurio experimenta un extenso metabolismo seguido a la inyección intravenosa, con menos del diez por ciento excretado sin cambios en la orina. El atracurio es metabolizado por dos mecanismos diferentes: la eliminación de Hoffman y la hidrólisis éster, siendo la laudanosina el metabolito de ambas reacciones. La **eliminación de Hoffman** es una degradación espontánea no enzimática a temperatura y pH fisiológicos, que ocurre en el nitrógeno cuaternario del lado alifático de la molécula de atracurio y cis-atracurio. La hidrólisis éster es mediada por esterasas no específicas no relacionadas con la colinesterasa plasmática. Ambas vías para la eliminación son independientes de la función renal y hepática, hecho que permite su uso en pacientes con deterioro en la función de estos órganos. El atracurio se relaciona con reacciones adversas en un 0.01-0.02 % de los pacientes; la mayoría se deben a liberación de histamina. Los efectos adversos incluyen anafilaxia, hipotensión (2%), vasodilatación, flushing (5%), taquicardia (2%), disnea, broncoespasmo (0.2%), laringoespasmo, rash y urticaria (0.1%). La laudanosina, de excreción renal, ocasiona convulsiones a concentraciones altas; por este motivo se deben evitar infusiones por largo tiempo en pacientes con enfermedad renalvii .

Su duración corta y la escasez de efectos cardiovasculares secundarios hace del atracurio una droga adecuada para pacientes con falla renal y hepática, enfermedad cardiovascular y cirugía ambulatoria.

Dosis: 0.3 -0.6mg/kg. Duración de la acción: 30 minutos. Dosis suplementarias: 5 a 10 mg. Dosis de infusión: 5-10 µg/kg/min. Ampollas de 50 mg.

Cis-atracurio: El cis-atracurio es uno de los isómeros del atracurio. Pertenece a las benzilisoquinolinas. Produce menos liberación de histamina que el atracurio, por tanto ocasiona menos efectos secundarios hemodinámicos a dosis elevadas. Es más potente y la duración de su acción el ligeramente



Dirección Médica

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN**



mayor que la del atracurio. El cisatracurio es metabolizado en el plasma por la vía de Hoffman, independientemente de la función hepática y renal. La vía metabólica mediada por las esterasas plasmáticas tiene un papel limitado. La vida media de degradación del cis-atracurio en el plasma es de 29 minutos. Los metabolitos terminales son la laudonosina y un alcohol sin efecto relajante. El cisatracurio es de 4 a 5 veces más potente que el atracurio. Utilizado en infusión durante 24 horas la concentración de laudonosina es de 3 a 4 veces menor que con el atracurio a dosis equipotentes. La vida media de eliminación es de 22 - 25 minutos. A dosis DE95 la liberación de histamina es muy inferior al atracurio.

La dosis recomendada para la intubación es 150mg/kg. Esta dosis produce una iniciación de la relajación similar al vecuronio y atracurio, pero de mayor duración. La dosis de mantenimiento de la curarización puede ser en bolos de 30mg/kg cada 20 minutos aproximadamente, o en infusión continua a 1.5 mg/kg/minutoviii .

Mivacurio:, es una benzilisoquinolina, tiene duración de acción corta. Es metabolizado por la colinesterasa plasmática No se asocia con actividad vagolítica ni bloqueo ganglionar. Puede ocurrir liberación de histamina, especialmente en inyección rápida. La neostigmina acelera la recuperación de la curarización por mivacurio. El mivacurio produce liberación de histamina, como el atracurio. La dosis en bolos de 100 mg/kg tiene una duración de 10 minutos. La dosis recomendada es de 150 mg/kg. Dosis de 200 mg/kg tienen una duración de 15-20 minutos. El tiempo de latencia disminuye aumentando la dosis. Infusión: El mivacurio es el curare de elección en infusión continua por estar desprovisto de efectos acumulativos. Las dosis para la infusión son de 6 - 8 mg/kg /minuto con monitoreo de la curarización.

Rocuronio: ejerce su efecto a los 2 minutos; es el RMND de latencia más rápida. Es un aminoesteroide de acción intermedia. Tiene mínimos efectos de liberación de histamina y cardiovasculares; a dosis altas tiene moderada actividad vagolítica. Es captado por el hígado para ser eliminado por la bilis no metabolizado. Menos del 30% se encuentra en la orina. La vida media de eliminación es de 131 minutos. Un metabolito del Rocuronio, el 17-desacetil rocuronio, rara vez se ha encontrado en el plasma o en la orina después de una dosis de 0.5 mg/kg a 1.0 mg/kg, con o sin infusión subsecuente hasta por 12 horas. Este metabolito tiene una actividad bloqueante muscular aproximada de 1/20 de la del rocuronio.

Una dosis de 600 mg/kg permite buenas condiciones de intubación en 60 - 90 s con una duración clínica de 30 minutos. Mantenimiento: Bolos de 1/4 de la dosis inicial (150 mg/kg). Dosis de infusión: 5 - 10 mg/kg/minuto. Es indispensable la monitorización de la relajación.

INTERACCIONES



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Antibióticos

Los antibióticos que potencian el bloqueo neuromuscular son estreptomina, gentamicina, kanamicina, neomicina, clindamicina, polimixina A y B, y tetraciclina. Los aminoglucósidos reducen la liberación de la acetilcolina de las terminales presinápticas al competir por el Ca^{2+} y, por tanto, este efecto se puede revertir con cloruro o gluconato de Ca^{2+} ; la tetraciclina causa los mismos efectos debido a la quelación del Ca^{2+} ; la lincomicina y la clindamicina bloquean físicamente los canales abiertos. Otros antibióticos actúan en la membrana presináptica o postsináptica. Los antibióticos que no tienen ninguna actividad sobre la unión neuromuscular son las penicilinas, las cefalosporinas y el cloramfenicol.

Anestésicos locales y antiarrítmicos

Estos agentes potencian la acción de los dos grupos de relajantes musculares.

Los mecanismos son: la reducción de la liberación neuronal de acetilcolina, la estabilización de la membrana postsináptica y se cree que la reducción de la duración del estado abierto del canal.

Los mecanismos de acción de la fenitoína son similares a los de los anestésicos locales.

La procainamida y la quinidina potencian la acción de los bloqueantes neuromusculares posiblemente por estabilizar la membrana postsináptica.

Los bloqueantes de los canales del calcio potencian la acción de los relajantes musculares posiblemente por la reducción de la entrada del Ca^{2+} a la terminal nerviosa.

Diuréticos

La furosemida tiene efectos de acuerdo con la dosis: a dosis bajas inhibe las protein-quinasas y a dosis altas inhibe la fosfodiesterasa. El aumento del Ca^{2+} en la terminal nerviosa es mediado por la fosforilación del canal dependiente del AMPc, por tanto, los inhibidores de la fosfodiesterasa aumentan la liberación de acetilcolina y antagonizan el bloqueo competitivo.

La furosemida tiene efectos bimodales: a dosis bajas potencian la dTC y a altas dosis antagonizan la liberación de acetilcolina. Estos efectos son clínicamente significativos.

Las tiazidas y el ácido etacrínico también potencian los efectos de los relajantes musculares, posiblemente por la alteración del volumen de distribución y el balance electrolítico secundarios a la



diuresis.

MONITOREO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

El monitoreo de la función neuromuscular tiene las siguientes utilidades: (a) administración de la dosis óptima individual de relajantes musculares y sus antidotos, (b) administración de estos medicamentos en el momento adecuado e identificar el momento de revertir su acción, (c) identificación del tipo de relajante en caso de bloqueo residual. Por tanto, se evita la sobredosis, se previene el riesgo de subdosificación –que puede ser de graves consecuencias en neurocirugía o en cirugía de cámara anterior del globo ocular abierta, entre otras–, permite administrar el anticolinesterásico en el momento adecuado, se utiliza menor cantidad de medicamento, se evita el riesgo de relajación prolongada, y en consecuencia la recuperación es más rápida.

1) El monitoreo clínico es el punto de partida cualitativo para determinar el grado de relajación. Éste tipo de monitoreo utiliza pruebas con movimientos musculares voluntarios que evalúan el estado de relajación. Los músculos extraoculares son los últimos en recuperarse de los efectos de los relajantes musculares, mientras que diafragma es el primer músculo que se recupera puesto que sólo necesita tener libres el 10% de los receptores para contraerse.

El examen clínico debe incluir:

- Apertura ocular
- Reflejos laringeos y rechazo al tubo endotraqueal
- Fuerza al apretar la mano del anestesiólogo durante 5 a 10 seg
- Capacidad para levantar activamente la cabeza
- Profundidad de la inspiración forzada
- Efectividad de la tos
- Cuantificación de la presión negativa inspiratoria al ocluir la entrada de gas al balón; ésta debe ser al menos de 20 cm de H₂O
- Calidad de los movimientos ventilatorios: deben ser suaves, efectivos, sin jadeos



Presión de CO₂ en gas espirado

2) El monitoreo instrumental de la función neuromuscular consiste en la aplicación de corriente eléctrica sobre el territorio de un nervio periférico para provocar un potencial de acción; el grado de la respuesta muscular evocada por la corriente cuantifica en forma aproximada la cantidad de receptores unidos al relajante muscular. Para que las respuestas obtenidas sean confiables y repetibles, el estímulo debe reunir ciertas características: forma rectangular, duración inferior al periodo refractario e intensidad supramáxima.

Bajo anestesia se utilizan las respuestas evocadas con el estimulador de nervio periférico. Cuando se estimula el nervio cubital, la intensidad requerida no excede los 50 mA, pero si la distancia entre el electrodo y el nervio está aumentada por obesidad o edema, la resistencia estará aumentada, y se necesitarán intensidades entre 50 y 70 mA. La posición de los electrodos sobre la piel puede modificar la respuesta motora debido a la distancia del trayecto del nervio. Los electrodos deben contener gel electroconductor.

Al estimular un nervio es conveniente que la respuesta observada corresponda a un solo músculo. Los nervios más utilizados son el cubital, cuyo estímulo ocasiona la contracción del músculo aductor del pulgar; el nervio facial, que permite la contracción del músculo orbicular de los párpados; si la posición requerida por la cirugía impide el monitoreo de estos nervios también se pueden utilizar el tibial posterior, el poplíteo lateral, el mediano, y otros nervios periféricos de trayecto superficial.

PATRONES DE ESTIMULACION

1- Estímulo único

Se realiza con estímulos eléctricos de forma rectangular, de intensidad supramáxima (15 - 30% mayor que el estímulo máximo que hace que todas las fibras se contraigan) y de 200 ms de duración. Un estímulo supramáximo aplicado a un nervio motor evoca la contracción del músculo inervado por tal nervio. La cantidad de movimiento en respuesta a un estímulo supramáximo se conoce como la "altura del control", que debe ser medida antes de administrar relajantes musculares. Después de administrar la dosis de relajante, el grado de relajación muscular se lee como un porcentaje de la altura de los estímulos sucesivos con respecto al control.

La contracción muscular se restablece cuando el 70% de los receptores están ocupados por el relajante muscular, por tanto, la sensibilidad del estímulo único es baja y no es útil en la práctica clínica (Fig 4).



Fig. 4. Estímulo único. Es un estímulo aislado, que aplicado con intervalos mínimos de 10 segundos, puede indicar la tendencia de la relajación muscular. Al aumentar la intensidad del bloqueo se reduce la amplitud de la respuesta.

2- Tren de cuatro (TDC):

Este patrón está indicado para evaluar el inicio, la intensidad y la recuperación del bloqueo neuromuscular. Consiste en grupos de cuatro pulsos supramáximos de 200 ms de duración, cada 0.5 s (2Hz).

El grado de relajación se determina cuando se compara la amplitud de la primera respuesta con la de la segunda, tercera y cuarta. El debilitamiento de la respuesta (reducción de la amplitud del movimiento) proporciona la base para evaluar el grado de relajación al establecer la relación de la cuarta respuesta con respecto a la primera $T4/T1$ (Fig. 5). La cuarta respuesta ($T4$) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 75% (altura de la primera respuesta: 25% del control). La tercera respuesta ($T3$) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 80% (altura de la primera respuesta: 20% del control). La segunda respuesta ($T2$) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 90% (altura de la primera respuesta: 10% del control). La primera respuesta ($T1$) desaparece a una profundidad de bloqueo del 100% (altura de la primera respuesta 0%, bloqueo intenso).

Número de estímulos (de un tren de cuatro)	Grado de relajación (% de receptores ocupados)
0	100%



Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



1	95%
2	90%
3	85%
4	<75%

Se define como cociente TDC ($T4/T1$) a la altura de la cuarta respuesta dividida por la altura de la primera de un mismo TDC. Cuando el valor es menor a 0,6 (60%), existen signos clínicos de debilidad muscular como ptosis palpebral, dificultad para tragar y en la fonación; con valores mayores de 0,7 (70%) el paciente puede abrir los ojos, tragar, toser, levantar la cabeza, apretar la mano, sacar la lengua, levantar los miembros inferiores, etc.

El TDC es una técnica simple utilizada para el monitoreo del uso de RMND (relajantes musculares no despolarizantes). Los prematuros (< 32 semanas) tienen valores menores de TDC que los recién nacidos de término y, hasta el mes de vida, la altura de la cuarta respuesta del TDC es del 95%, posiblemente por inmadurez de la unión neuromuscular. También se utiliza para diferenciar el bloqueo despolarizante del no despolarizante: en el primer caso no hay desvanecimiento de las 4 respuestas, sino que éstas conservan la misma altura; en el segundo, sí se observa desvanecimiento de las respuestas.

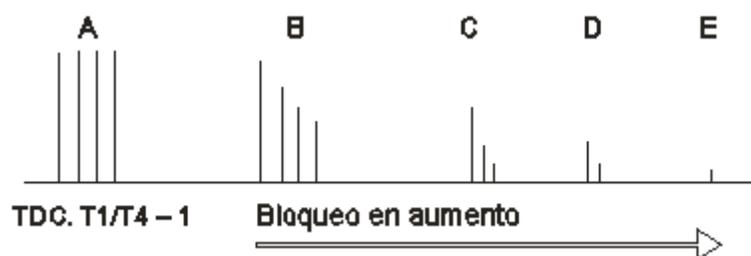


Fig 5. En **A** los 4 estímulos tienen la misma amplitud ($T1/T4 = 1$), lo que indica que no hay bloqueo neuromuscular. En **B** hay agotamiento de la respuesta, bloqueo parcial: $T1/T4 = 0.5$, o sea que menos del 75% de los receptores están ocupados por el RMND. En **C** se observan 3 respuestas, o sea que el 85% de los receptores están ocupados; en **D** hay 2 respuestas: el 90% están ocupados y en **E** el 95% están ocupados. Si no se observa ninguna respuesta, el 100% de los receptores están ocupados por el RMND.

4. Estado de fatiga y potenciación posttetánica

5. Bloqueo no despolarizante típico

En consecuencia, el ET es un patrón que sirve para diferenciar el tipo de relajante muscular utilizado para el bloqueo: (1) Si no hay bloqueo neuromuscular o si éste es de tipo despolarizante, la contracción se mantiene mientras dure el estímulo y (2) El decaimiento de la contracción muscular ante un estímulo tetánico es indicativo de un bloqueo no despolarizante.

Si entre dos estímulos tetánicos transcurre un tiempo inferior a los 6 min, éste interfiere con los patrones de estimulación de estímulo simple, TDC o doble ráfaga, causando interpretaciones erróneas del estado del bloqueo. Este estímulo es muy doloroso si se practica al paciente no anestesiado. La potenciación posttetánica puede observarse con cualquier método de cuantificación.



Fig. 6. Si se ha administrado un RMND, la respuesta posterior a un estímulo tetánico tendrá mayor amplitud que el estímulo previo al mismo. Este fenómeno se denomina facilitación posttetánica.

4- Doble ráfaga

Es un estímulo tetánico doble. Se identifica en inglés como DBS, o Doble Burst Stimulation (Fig.7) Consiste en dos ráfagas cortas de estímulos tetánicos (50 Hz por 60 milisegundos) separadas entre sí por 750 milisegundos. Resulta mucho más fácil observar la fatiga en forma clínica cuando se usa la doble ráfaga que cuando se usa el TDC porque la respuesta observada será la de dos contracciones musculares separadas. La doble ráfaga tetánica es el patrón de estimulación empleado para detectar bloqueo neuromuscular residual, siendo el patrón más sensible para tal fin: la especificidad es del 96%. Si no se detecta diferencia entre la magnitud de las dos repuestas evocadas, esta situación corresponde a un índice T4/T1 superior a 0.7, lo que a su vez se ha correlacionado con una recuperación del bloqueo no despolarizante suficiente para que la fuerza de contracción muscular se haya recuperado totalmente.

En un músculo no relajado, las dos contracciones son cortas, de igual fuerza, mientras que si está relajado, la segunda respuesta es más débil (hay debilitamiento). Hay factores que pueden alterar la

respuesta: (1) la hipotermia inferior a 36° C produce una disminución significativa de las respuestas en todas las modalidades de estímulos, por tanto, el paciente parece estar más relajado de lo que realmente está. (2) el edema de los tejidos y (3) la obesidad, que pueden hacer necesario el uso de electrodos de aguja.

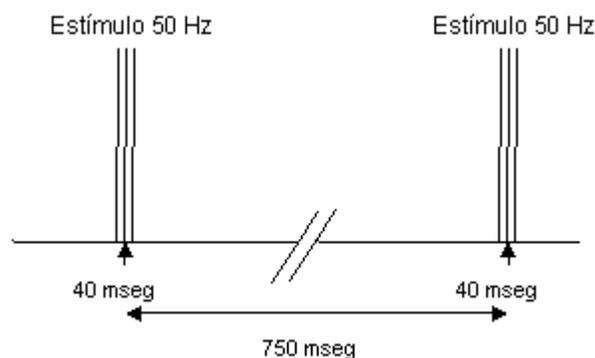


Fig. 7. En la doble ráfaga se compara la amplitud de dos estímulos tetánicos de 40 mseg de duración, separados 750 mseg. Si existe acción de un RMND la amplitud del segundo estímulo estará reducida.

5. Cuenta postetánica

En bloqueos musculares muy profundos la evaluación no es posible con TDC ni con estímulo único. Es posible cuantificar este bloqueo mediante un cuenta postetánica (CPT).

La CPT consiste en: (1) Un estímulo único de 1 Hz, y se espera un minuto; (2) Un estímulo tetánico de 50 Hz durante 5 segundos; (3) Tres segundos de latencia; (4) Una serie de estímulos únicos de 1 Hz por un minuto y se cuenta el número de contracciones musculares. Esta cuenta de contracciones únicas permite calcular el tiempo de reaparición de la contracción muscular de acuerdo con el relajante muscular administrado, de la siguiente manera: una cuenta de 2 sugiere que no habrá respuestas al TDC antes de 35 minutos para pancuronio, 7-8 minutos para atracurio y vecuronio; una cuenta de 5 indica ausencia de respuestas al TDC en los siguientes 10 – 15 minutos. Una CPT de 7 a 10 indica que la aparición de la primera respuesta del tren de cuatro está a punto de ocurrir.

Este es el mejor método para monitorear y asegurar la relajación muscular en pacientes que requieren parálisis completa como en microcirugía, cirugía oftálmica y neurocirugía.

REVERSIÓN DE LA RELAJACIÓN MUSCULAR

La reversión espontánea de los relajantes musculares ocurre cuando el medicamento se separa del receptor nicotínico por redistribución, metabolismo y difusión. La reversión de los RMND se puede acelerar con los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa, neostigmina o edrofonio que antagonizan



el bloqueo no despolarizante. Al disminuir la hidrólisis de acetilcolina se aumenta la concentración del neurotransmisor en la hendidura sináptica desplazando los relajantes musculares de los receptores.

Los anticolinesterásicos tienen efectos nicotínicos que son los que se buscan para revertir los relajantes musculares-, pero también tienen efectos muscarínicos que siempre se deben antagonizar. Estos efectos son: bradicardia, broncoespasmo, aumento de las secreciones traqueobranquiales, aumento del tono y las secreciones intestinales y aumento de la sudoración. En los pacientes con tono vagal aumentado, como ancianos, niños y deportistas los anticolinesterásicos se deben administrar con monitoreo cuidadoso de la frecuencia cardíaca. Los anticolinesterásicos están contraindicados en pacientes con asma, EPOC, y trastornos de la conducción cardíaca. Para antagonizar los efectos muscarínicos se utilizan anticolinérgicos como la atropina o el glicopirrolato en mezcla con el anticolinesterásico, o administrados previamente. La mezcla es ampliamente usada puesto que el tiempo de latencia de la atropina es menor y el del glicopirrolato semejante al del anticolinesterásico. Al administrarse con neostigmina, la dosis de atropina es de 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ y la del glicopirrolato es de 7 $\mu\text{g}/\text{kg}$. La mezcla glicopirrolato-neostigmina ocasiona menos taquicardia que la atropina-neostigmina.

Para la reversión farmacológica se debe tener en cuenta lo siguiente:

- 1- Farmacocinética y farmacodinamia del agente bloqueante neuromuscular
- 2- Tiempo del bloqueo (duración administración del relajante)
- 3- Profundidad del bloqueo
- 4- Balance térmico
- 5- Estado ácido-base del paciente y trastornos hidroelectrolíticos
- 6- Estado físico del paciente (patología)
- 7- Fármacos asociados (interacciones medicamentosas)

Normas para la reversión de los RMND

1. Todos los RMND deben ser revertidos farmacológicamente antes de la extubación, con la posible excepción del mivacurio.
2. Los signos clínicos más confiables para diagnosticar la adecuada restauración de la función neuromuscular son: sostener la cabeza elevada durante 5 segundos, capacidad de apretar la mano de otra persona durante 5 seg, contracción sostenida de los maseteros, presión negativa inspiratoria $\geq 50 \text{ cm H}_2\text{O}$.
3. El bloqueo no puede ser revertido si no hay contracciones visibles con el TDC
4. La reversión no debe intentarse antes de que existan al menos 2 contracciones visibles con el TDC.



5. El signo más confiable de reversión muscular adecuada es cuando no hay debilitamiento detectable de la contracción, en el monitoreo con doble ráfaga.

AGENTES ANTICOLINESTERASICOS DE USO EN ANESTESIA

Neostigmina: Es la droga específica para la reversión de los agentes no despolarizantes. Actúa en el primer minuto de su administración y su efecto dura 20 a 30 minutos. La neostigmina se debe administrar antes o con atropina o glicopirrolato para evitar los efectos muscarínicos de los anticolinesterásicos, como aumento de las secreciones traqueobronquiales, bradicardia, salivación y otros del sistema gastrointestinal.

Dosis: 0.05 – 0.07 mg/kg IV (máximo 5 mg) con atropina 0.01 mg/kg o con glicopirrolato 0.08 – 0.1 mg/kg. Nombre comercial: Prostigmina ®. Existe una preparación que contiene 2.5 mg de neostigmina con 0.5 mg de glicopirrolato por mililitro (Robinul®), para administrar 0.02 ml/kg.

Edrofonio: Es un inhibidor muy débil y de acción muy corta que se une de manera electrostática y reversible con el sitio aniónico de la acetilcolinesterasa. Esto hace que la magnitud y duración de su efecto sea menor. Es útil para diagnosticar la miastenia gravis y evaluar la terapia, y para diagnosticar el bloqueo dual con succinilcolina. Se puede utilizar para la reversión de los relajantes musculares, pero su uso no es común.

Dosis: 0.5 – 0.7 mg/kg IV, después o con sulfato de atropina 0.01 mg/kg.

Piridostigmina: Es cuatro veces menos potente que la neostigmina y se usa principalmente para el tratamiento de la miastenia gravis. Sin embargo, en presentación parenteral se puede utilizar para la reversión del bloqueo neuromuscular no despolarizante. Puede usarse también en el tratamiento de la intoxicación con escopolamina.

LA PARÁLISIS RESIDUAL DESPUÉS DE LA EMERGENCIA DE LA ANESTESIA

Varios estudios han documentado que el bloqueo neuromuscular con frecuencia persiste en la unidad de recuperación postanestésica (URPA), incluso con la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa. La frecuencia de este fenómeno, que ha sido llamado "curarización residual", "bloqueo neuromuscular residual", "curarización residual postoperatorio," o "parálisis residual", oscila entre un 4 y un 50% en función de los criterios diagnósticos, el tipo de neuromuscular no despolarizante el bloqueo de drogas (NMBD), la administración de un agente de inversión, y, en menor medida, el uso del control neuromuscular. El problema es, obviamente, clínicamente relevante, porque la parálisis residual después de la anestesia (en adelante, parálisis residual) se asocia con debilidad muscular, desaturación de oxígeno, el colapso pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda que podría llevar a graves lesiones cerebrales permanentes o la muerte. A pesar de una amplia



Dirección Médica

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



documentación de parálisis residual en la literatura, la conciencia de sus consecuencias clínicas sigue siendo sorprendentemente limitada y el uso de NMBDs, control neuromuscular, y los agentes de inversión están dictadas más por la tradición y las prácticas locales que por la medicina basada en evidencias.

Varios estudios han documentado que el bloqueo neuromuscular con frecuencia persiste en la unidad de recuperación postanestésica (URPA), incluso con la administración de inhibidores de la acetilcolinesterasa. La frecuencia de este fenómeno, que ha sido llamado "curarización residual", "bloqueo neuromuscular residual", "curarización residual postoperatorio," o "parálisis residual", oscila entre un 4 y un 50% en función de los criterios diagnósticos, el tipo de neuromuscular no despolarizante el bloqueo de drogas (NMBD), la administración de un agente de inversión, y, en menor medida, el uso del control neuromuscular. El problema es, obviamente, clínicamente relevante, porque la parálisis residual después de la anestesia (en adelante, parálisis residual) se asocia con debilidad muscular, desaturación de oxígeno, el colapso pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda que podría llevar a graves lesiones cerebrales permanentes o la muerte. A pesar de una amplia documentación de parálisis residual en la literatura, la conciencia de sus consecuencias clínicas sigue siendo sorprendentemente limitada y el uso de NMBDs, control neuromuscular, y los agentes de inversión están dictadas más por la tradición y las prácticas locales que por la medicina basada en evidencias.

Parálisis residual se asocia con complicaciones postoperatorias, tales como la hipoxia, la debilidad y la insuficiencia respiratoria. Sin embargo, estas complicaciones pueden tener muchas otras causas para que la función de bloqueo neuromuscular es a menudo no reconocida. Por lo tanto, es importante para la gestión racional del bloqueo neuromuscular y tienen una buena estrategia para prevenir, diagnosticar y tratar la parálisis residual. Esto se puede lograr mediante la adhesión a pautas simples y coherentes, no sólo antes de la extubación traqueal, sino también durante todo el procedimiento quirúrgico. Los datos en la literatura actual sobre parálisis residual se obtuvieron con los inhibidores de la acetilcolinesterasa, como los agentes sólo está disponible para acelerar la recuperación neuromuscular. La reevaluación de la práctica en este sentido es pertinente ahora que sugammadex, un agente de unión selectiva, se ha convertido disponible en algunas partes del mundo.

|
La evolución de las definiciones de la parálisis residual :

Ausencia de parálisis residual significa que la transmisión neuromuscular se haya recuperado lo suficiente, y sin ayuda para que el paciente puede respirar normalmente, secreciones, tos, evitar la aspiración del contenido gástrico, y mantener una vía aérea superior. Debido a que este retorno a la recuperación completa no se puede evaluar fácilmente antes de la anestesia, e incluso durante la



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUÍA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



primera fase de recuperación postanestésica, los anestesiólogos tienen que basarse en mediciones de alquiler. Con la introducción, en la década de 1970, del tren de cuatro (estimulación TOF) aplicada al nervio cubital, se hizo necesario relacionar el aductor del pulgar respuesta a los índices de función respiratoria (fig. 1). En un estudio realizado por Alonso et al. 1 En seis voluntarios sanos, despiertos, la capacidad vital, fuerza inspiratoria y espiratoria fuerza resultaron ser normal cuando la concentración de árboles fuera del bosque (TOFR; la relación de la cuarta a la primera altura de la contracción) fue mayor o igual a 0,70. Fig. 1

Sobre la base de ese testimonio, la TOFR umbral de 0,7 se considera que indican una recuperación neuromuscular adecuada para casi dos décadas. Sin embargo, en la década de 1990, varias líneas de evidencia indica que el bloqueo neuromuscular clínicamente relevante aún persiste en TOFR = 0.7. En voluntarios humanos, unidad respiratoria hipóxica ha demostrado ser disminuido en hasta un vecuronio TOFR mayor o igual a 0,9. 2. En otro estudio, la capacidad de tragar también se constató que se deteriore cuando la TOFR fue inferior a 0,9. 3. Función del músculo masetero , evaluado por la capacidad de sostener un depresor de la lengua entre los dientes contra la resistencia, no regresó a la normalidad salvo TOFR igualó 0.8 0.9. 4. Por lo tanto, un umbral TOFR revisited mayor o igual a 0,90, obtenido por la fuerza se propuso la medición o Mecanomiografía, a finales de 1990. Con el advenimiento de las técnicas de medición de aceleración, o aceleromiografía, un TOFR mayor o igual a 1,0 se recomienda.5

Las pruebas para detectar la parálisis residual

El grado de parálisis residual puede ser evaluado de distintas maneras: (1) ensayos clínicos que requiere la cooperación del paciente, que normalmente sólo se pueden realizar después de la emergencia; (2) evaluación visual o táctil de las respuestas al TOF o doble estimulación ráfaga (DBS) en el músculo aductor del pulgar (cualitativo o subjetivo de evaluación), y (3) la medición de la TOFR con un dispositivo (o el objetivo de la medición cuantitativa).

Pruebas Clínicas

Para el paciente consciente y cooperativo, varias pruebas clínicas se han propuesto (cuadro 1). Levantar la cabeza sostenida ha sido estudiado ampliamente y se encontró que corresponden a un máximo de presión inspiratoria que van desde 50 hasta 53 cm de H₂O en voluntarios no anestesiado parcialmente paralizado por la d tubocurarina. 6 Sin embargo, en voluntarios que recibieron dosis de subparalizante mivacurio, sostenida levantar la cabeza durante 5 s correlacionado con un TOFR medida que van 0,45 a 0,75, inferior al límite recomendado de 0,9. 4 En los pacientes, la sensibilidad de la prueba de levantar la cabeza fue de aproximadamente 10%, mientras que la especificidad fue excelente en 87%, 7 lo que indica que es probable que la parálisis residual En pacientes incapaces de



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



mantener una elevación de la cabeza sostenido. Más recientemente, la capacidad de sostener un depresor de la lengua entre los dientes a pesar de los esfuerzos de alguien que tire de él se ha propuesto como una prueba más sensible. 4Voluntarios que recibieron mivacurio son incapaces de controlar la espátula en un TOFR media inferior a 0,86; cerca del umbral del 0,9. Sin embargo, la sensibilidad de la prueba de lengua depresor en los pacientes (13%) no era mucho mayor que el de la prueba de levantar la cabeza, pero su especificidad fue mayor (90%). 7Cuando la cabeza de elevación o de la lengua las pruebas son depresores "pasado", la persistencia de un cierto grado de parálisis residual no puede ser excluido, lo que sugiere que se requieren pruebas más fiables. Además, estos ensayos clínicos no se puede realizar en el paciente anestesiado.

Evaluación cualitativa

Pruebas relacionadas con un estimulador y táctil o la evaluación subjetiva visual del observador clínico se han elaborado (cuadro 1). Diversos estudios documentan que la evaluación visual o táctil de las respuestas TOF poco correlacionados con TOFR medida. 8 10 Incluso observadores experimentados son incapaces de detectar TOF desaparecer visualmente o manualmente cuando el TOFR es superior a 0,4, lo que significa que la parálisis residual que puede pasar inadvertida si TOFR está en el rango de 0,4 a 0,9. 7Esta zona de la parálisis ciego puede reducirse un poco con el modo de DBS de estimulación. Con DBS, fundido se puede detectar visualmente o de forma manual hasta un TOFR mide de 0,6, muy por debajo del umbral deseado 0,9. 9El fracaso de estos métodos subjetivos para detectar parálisis residual fue confirmada más recientemente. 7,11La especificidad de estos dos test fue buena (98 99%), pero la sensibilidad sigue siendo pobre (11 y 14% para los árboles fuera del bosque y la estimulación de DBS, respectivamente).

Por lo tanto, se desvanecen cuando se detecta por medios táctiles o visuales, un cierto grado de parálisis residual se puede esperar con un alto grado de certeza. En un estudio, parálisis residual (TOFR <0,9) estuvo presente en el 92 96% de sujetos con demostrado táctil o visual se desvanecen en respuesta a la estimulación TOF o DBS (valor predictivo positivo). 7Sin embargo, la recuperación completa se observó en sólo la mitad de los pacientes sin decoloración (valor predictivo negativo, 53 62%). 7Por lo tanto, no es sorprendente que la ausencia de clínica se desvanecen después de DBS o estimulación TOF no significa que la recuperación completa.

Estimulación tetánica se ha utilizado también para evaluar la parálisis residual. Evaluación tetánica desaparecer después de 50 estimulación Hz por 5 s no proporciona más información que los árboles fuera del bosque, porque la mayoría de los observadores no detectan tetánica se desvanecen cuando la TOFR es superior a 0,4. 12Tetánica se desvanecen después de 100 Hz estimulación puede ser detectada en un TOFR de 0.8 0.9, por lo que es una prueba más sensible. 13Sin embargo, este estímulo es muy dolorosa y no debe ser utilizado en el paciente despierto. Además, se produce un periodo de facilitación posttetánica de 5 10 minutos, durante los cuales se mejora la respuesta a cualquiera de los



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



ensayos (TOF, DBS, o el tétanos), indicando falsamente más de recuperación que es realmente el caso. Así, ni los ensayos clínicos aplicados después de la emergencia, ni las pruebas cualitativas instrumentales son suficientemente precisas para detectar la ausencia de bloqueo neuromuscular residual.

Las pruebas cuantitativas antes de la emergencia

Recuperación neuromuscular adecuada, definida como un músculo aductor del pulgar TOFR mayor o igual a 0,90, requiere la evaluación cuantitativa de TOFR, utilizando los métodos de medición tales como la aceleración (aceleromiografía), electromiografía, (fuerza Mecanomiografía) o desplazamiento (kinemyography; cuadro 1). Para ser clínicamente aceptable, estos métodos deben tener una excelente reproducibilidad y ser fácil de usar. Durante muchos años, Mecanomiografía en el aductor del pulgar era la única técnica disponible en la sala de operaciones y la UCPA. El umbral de TOFR de 0,9 se estableció con este dispositivo. Sin embargo, los instrumentos Mecanomiografía son engorrosos, difíciles de establecer, por lo que la técnica nunca ha ganado la aceptación clínica de ancho. Electromiografía, que se basa en la medición de la actividad eléctrica del músculo, es más fácil de usar y menos engoroso, pero es frágil, costoso y sujeto a la interferencia eléctrica de cauterio.

Con la introducción de los monitores aceleromiografía a mediados de la década de 1990, la TOFR ahora se puede cuantificar objetivamente en la práctica diaria de rutina. Estos monitores son de bajo costo, versátil y relativamente fácil de configurar. Sin embargo, los límites del acuerdo son relativamente amplio entre los datos medidos con este dispositivo y los obtenidos con el patrón oro, el Mecanomiografía. La discrepancia entre Mecanomiografía y aceleromiografía es particularmente importante cuando TOFR está en el rango de 0.9 1.0, porque TOFR medido por aceleromiografía tiende a rebasar los límites y mostrar los valores de más de 1,0. Por ejemplo, cuando el TOFR Mecanomiografía alcanzó 0,9 después de la administración atracurio, el TOFR aceleromiografía correspondientes oscilaron entre 0,86 y 1,0 (media 0,95). Los valores predictivos negativos de TOFRs aceleromiografía de 0,9, 0,95, y 1,0 para detectar la parálisis residual fue de 37, 70, y el 97%, respectivamente. Por lo tanto, para detectar de manera fiable con parálisis residual aceleromiografía, la recuperación de un TOFR de 0,9 se considera insuficiente, y un umbral de 1,0 ahora se recomienda para confirmar la recuperación completa del bloqueo neuromuscular.

Las pruebas cuantitativas después de la emergencia

Pruebas objetivas (cuadro 1) de la recuperación neuromuscular puede aplicar a la paciente despierta en la URPA, pero la respuesta no es tan fiable como en pacientes anestesiados, porque las mediciones TOFR puede verse afectada por los movimientos espontáneos del pulgar. Así, los valores obtenidos con dos mediciones sucesivas pueden variar sustancialmente. En un estudio, la respuesta se midió el pulgar evocado por aceleromiografía después de la estimulación TOF en 253 pacientes después de su



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



llegada a la URPA. Intensidad de la corriente se fijó en 30 mA, en lugar de los 50 70 mA de uso común en los sujetos anestesiados, para limitar las molestias. Dos estímulos TOF se aplicó sucesivamente y registrados en un intervalo de 30 s. La medición TOFR indicó en primer lugar la recuperación neuromuscular adecuado en 175 pacientes (TOFR \geq 0,9), pero para 40 de ellos, el TOFR segundo fue inferior a 0,9. En los 78 pacientes considerados parcialmente paralizado después de la primera medición (primera TOFR $<$ 0,9), 21 de ellos tenían una TOFR segundo mayor o igual a 0,9. En otras palabras, los dos TOFRs eran discordantes en 61 pacientes (24%). Con base en ese estudio, se puede concluir que dos TOFR aceleromiografía aisladas no representan con precisión el estado neuromuscular del paciente y que las mediciones repetidas ($>$ 2) son necesarios.

Frecuencia de la parálisis residual después de la emergencia

La tasa de parálisis residual después de la emergencia se ha evaluado durante los últimos 30 años, con frecuencias mundiales que van desde 5 a más del 85%. Esta amplia variabilidad puede ser explicada por diferencias metodológicas importantes entre los estudios.

Evolución de los criterios

Parálisis residual fue documentado por primera vez a finales de 1970, cuando el umbral para la recuperación neuromuscular fue considerado como un TOFR más de 0,7. No es de extrañar que los estudios posteriores sobre la base de un umbral más alto TOFR detectado una mayor frecuencia de parálisis residual. Por ejemplo, en un estudio publicado en 2003, 526 pacientes recibieron una dosis única de intubación ($2 \times$ el 95ED) de atracurio, vecuronio o rocuronio. Al final del procedimiento, que duró 1 4 h, 16% tenían un TOFR inferior a 0,7, pero el 45% tenían un TOFR menos de 0,9. 7En otro estudio con el NMBDs mismo (148 pacientes), la tasa de parálisis residual 41%, basado en un valor TOFR del 0,7 y el 52% al 0,8 se consideró como el umbral de la recuperación. 15En los pacientes que recibieron pancuronio, la frecuencia de parálisis residual, definida como un TOFR inferior a 0,7, fue inferior (40%) que si se define como un TOFR menos de 0,9 (85%). 16Con rocuronio, los porcentajes fueron más bajos, pero la diferencia entre el umbral de 0,7 (6%) y 0,9 (29%) persistía.16

Duración de la acción de NMBDs

Cuanto más larga sea la duración de acción NMBD, mayor es la frecuencia de parálisis residual, independientemente del umbral de TOFR elegido. 17En un estudio no aleatorizado, parálisis residual, definida como un TOFR inferior a 0,7 en la URPA, fue más frecuente en pacientes pancuronio dado (36%, 17/47) que en aquellos que habían recibido el atracurio (4%, 2 / 46) o vecuronio (8%, 5 / 57).18



Dirección Médica

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Mantenimiento de bloqueo neuromuscular: bolo o infusión

Parece que los pacientes que recibieron NMBDs en infusión son más propensos a tener parálisis residual. En 150 pacientes que recibieron atracurio o vecuronio, 100 recibieron el NMBD como bolos repetidas y otras 50 por perfusión continua. 19 Reversión Neostigmina se administró a 97% de los casos. Parálisis residual, definida como un TOFR inferior a 0,7, se encontró en 12% de los pacientes del grupo de bolo y en el 24% de los pacientes del grupo de infusión a la llegada a la URPA. Quince minutos más tarde, el problema persiste en 2 y 12%, respectivamente. Estas observaciones sugieren que la infusión continua de NMBDs puede aumentar el riesgo de parálisis residual en la emergencia.

Monitorización neuromuscular durante la anestesia

La utilidad del control neuromuscular intraoperatoria para reducir la frecuencia de parálisis residual a la llegada a la URPA sigue siendo un tema de debate. Los resultados de un meta análisis reciente indica que el uso de los monitores intraoperatorio de la función neuromuscular no se asoció con una disminución de la tasa de parálisis residual. 17 Sin embargo, el estudio incluye una serie de ensayos no controlados. Al analizar sólo los estudios con una metodología adecuada, basada en una puntuación de Jadad mayor o igual a 3 (es decir, al menos un ensayo controlado aleatorizado y descripción de los retiros de dinero), sólo cinco artículos que cumplían con estos criterios y cuatro de ellos se demostró un beneficio de neuromusculares preoperatorios supervisión de la transmisión para disminuir la tasa de parálisis residual, mientras que sólo uno mostró lo contrario. 10,20 22 La utilidad del control aceleromiografía perioperatoria fue evaluado entre dos grupos de pacientes que recibieron pancuronio neostigmina y la inversión con el seguimiento (n = 19) o sin (n = 21). 21 Acceleromyographic TOFR se midieron en ambos grupos después de la extubación. El TOFR fue inferior a 0,7 para el 11/21 (52%) pacientes no controlados, mientras que sólo 1 / 19 (5%) tuvo un seguimiento TOFR inferior a ese umbral.

Una de las ventajas de la monitorización intraoperatoria también se encontró con intermedio NMBDs actuar. En un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, el grado de parálisis residual después de su uso rocuronio se comparó entre los pacientes controlados y no controlados aceleromiografía (80 pacientes en cada grupo). 20 Parálisis muscular residual, definida como un TOFR inferior a 0,8, se encuentra en el 16,7% de los no controlados y el 3% del grupo control. Por lo tanto, el problema de la parálisis residual al parecer, puede ser minimizado mediante el control neuromuscular, pero no puede ser definitivamente excluidos. Por último, recientemente se ha demostrado en un estudio aleatorio que la incidencia de la recuperación neuromuscular incompleta fue menor con aceleromiografía cuantitativos () que con la calidad (evaluación visual de los TOF) de seguimiento. 23

|



El uso de Reversión

Obviamente, la inversión de bloqueo neuromuscular no despolarizante parece ser uno de los pasos críticos en la reducción o la eliminación de parálisis residual. Hasta la fecha, ningún estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego estudios han comparado las tasas de parálisis residual entre las dos ramas terapéuticas: la inversión en comparación con el placebo. Por lo tanto, las eficacias de las estrategias de inversión diferentes sólo puede ser evaluada indirectamente por el análisis de la literatura existente.

En un estudio con 148 pacientes que recibieron duración intermedia no despolarizantes NMEDs, 101 no recibieron inversión, mientras que los restantes 74 pacientes recibieron neostigmina, pero la asignación no fue aleatoria. 15Parálisis residual se define como un TOFR de menos de 0,8 se encontró en el 48% de los pacientes que recibieron neostigmina en comparación con el 59% en aquellos que no lo hicieron. La diferencia no fue estadísticamente diferente. Las pruebas indirectas de la eficacia de los agentes de la inversión se puede calcular mediante la comparación de los resultados de Bevan et al. 18Con los obtenidos por Baillard et al. 24En el primer estudio, el 58% de 103 pacientes anestesiados paralizados ya sea con atracurio o vecuronio se les dio la neostigmina o edrofonio inversión, y la frecuencia de parálisis residual, definida como un TOFR inferior a 0,7, fue de 7%. 18En este último estudio, 568 pacientes recibieron vecuronio, y no hay inversión posterior, y la parálisis residual, definida con los mismos criterios, se detectó en 42% de los sujetos.24

Consecuencias clínicas de la parálisis residual

Las consecuencias fisiológicas de la parálisis residual, como la insuficiencia respiratoria, 1,2colapso de la vía aérea superior, 4,6y la deglución anormal, 3están bien documentados, pero la gran mayoría de los estudios fueron conducidos en nonanesthetized voluntarios sanos en condiciones controladas. Sin embargo, un vínculo directo entre la parálisis residuales, y los más pobres resultado es difícil de establecer, porque muchos otros factores pueden contribuir a complicaciones respiratorias después de un procedimiento (es decir, los efectos residuales de otros agentes anestésicos, el tipo de procedimiento, las comorbilidades, y la duración del procedimiento). Sin embargo, los efectos adversos de la parálisis residual después de la emergencia se han documentado en estudios clínicos (cuadro 2). Algunos de ellos demostraron peores resultados para los pacientes anestesiados en términos de morbilidad y mortalidad postoperatorias cuando la parálisis residual persiste.

Por lo tanto, la parálisis residual es un efecto secundario no deseado en el período postoperatorio inmediato y un factor de riesgo de complicaciones respiratorias. Ese riesgo puede ser disminuido por el uso sistemático del control neuromuscular y la administración prudente de los agentes de inversión.

La muerte o daño permanente del cerebro Lunn et al. 25Demostró 25 años atrás en una encuesta basada en la denuncia anónima de fallecimientos en los primeros 6 días después de la anestesia que



Dirección Médica

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



11/32 (34%) defunciones atribuidas exclusivamente a la anestesia fueron causados, al menos en parte, por insuficiencia respiratoria postoperatoria. Parálisis residual se consideró contributivas en seis de esas muertes (cuadro 2). Durante la misma década, Cooper et al. 26 Informaron sobre las causas de ingreso inesperado a la unidad de cuidados intensivos debido a una complicación de la anestesia durante un período de 5 años. Hubo 53 casos, y la tasa de mortalidad fue del 17%. La mayoría (33 de 53) de complicaciones en el período de recuperación. Veinticuatro de estos 33 casos se debieron a la insuficiencia respiratoria tras la reversión del bloqueo neuromuscular. Guión et al. 27 Realizaron una encuesta nacional de Francia sobre la anestesia la mortalidad asociada a posteriori por el análisis de 200.000 procedimientos de anestesia y encontró que la mitad de la anestesia las 67 muertes asociadas con el resultado de la depresión respiratoria postanestésica. Más recientemente, una lista de factores de riesgo, directamente relacionados con la gestión de la anestesia y se considera responsables de la mortalidad y la morbilidad postoperatoria severa en las primeras 24 horas, fueron identificados. 28 Entre ellos, omitiendo para revertir un bloqueo residual se asoció con un 10 veces mayor riesgo de muerte o estado de coma. Este hallazgo proporciona evidencia indirecta de que la parálisis residual podría estar implicado en la muerte y morbilidad severa.

Las complicaciones respiratorias

La evidencia directa de la morbilidad asociada con la parálisis residual durante la emergencia se ha demostrado tras la administración de pancuronio. En un estudio aleatorio, la frecuencia de parálisis residual, definida como un TOFR de menos de 0,9, fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron pancuronio (85%) que los administrados rocuronio (29%). 16 Hipoxemia (definida como $SpO_2 < 93\%$) en la URPA se encontró con más frecuencia en pacientes que recibieron pancuronio. Una asociación entre la parálisis residual (TOFR $< 0,9$) y la hipoxemia pos operatoria fue demostrado. 29 Según un estudio grande y controlado en 693 pacientes aleatorizados para recibir el pancuronio, vecuronio o atracurio para la cirugía abdominal, ginecológica, ortopédica o, respectivamente, un factor de riesgo potencial para desarrollo de complicaciones pulmonares postoperatorias, definida como la atelectasia en una radiografía de rayos 2 días después de la cirugía, fue identificado como un TOFR inferior a 0,7 a la llegada a la URPA tras la administración de pancuronio. 30 Significativamente, más de los pacientes con parálisis residual desarrolló complicaciones pulmonares postoperatorias (17%, 10/59), en comparación con los pacientes sin parálisis residual tales (5%, 8 / 167). Estos resultados demuestran que la parálisis residual a la llegada a la URPA aumenta el riesgo de morbilidad pulmonar posterior.

Evitar la parálisis residual

En resumen, la evidencia sugiere que la parálisis residual sin ser detectados durante el despertar de la anestesia es común y puede tener consecuencias perjudiciales clínica. Aunque la detección y el tratamiento de la parálisis residual se logran con control neuromuscular y / o la reversión del bloqueo,



Dirección Médica

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



las encuestas han demostrado que la adhesión a estos principios es relativamente pobre. Por ejemplo, una encuesta nacional realizada en Francia demostró que nunca el 50% de los anestesiólogos utilizar un estimulador de nervio periférico, y sólo el 32% de forma sistemática o frecuentemente administra un inhibidor de la acetilcolinesterasa, 31 cuando un NMBD había dado. Por lo tanto, se produce parálisis residual, probablemente con más frecuencia en la práctica que en los estudios en la vigilancia y el uso de agentes de reversión fueron estandarizadas. De ello se deduce que es indispensable modificar el enfoque de los clínicos a la gestión de la parálisis residual, y esto constituye un problema de seguridad. Para evitar la parálisis residual, hay que centrarse en la gestión durante la anestesia. No existe una talla todas las soluciones están disponibles, pero una serie de estrategias se pueden aplicar dependiendo del tipo de procedimiento y el estado médico del paciente.

Determinar la real necesidad de NMBDs

A despolarizantes NMBD no debe administrarse cuando el procedimiento se puede realizar sin la parálisis y la vía aérea utilizando un dispositivo seguro supraglótica, como una mascarilla laríngea. Sin embargo, NMBDs mejorar la calidad y la facilidad de la intubación traqueal y conducir a la morbilidad laríngea menos posteriores. Por lo tanto, el bloqueo neuromuscular se recomienda para la intubación traqueal, incluso si la relajación no es necesaria para la cirugía. Si la duración del procedimiento es corto, la succinilcolina puede ser una alternativa a la no despolarizantes NMBDs pero expone al paciente a que el fármaco los efectos adversos.

Algunos autores han estudiado la utilidad de una dosis baja no despolarizantes NMBD (<2 veces el 95ED) para mejorar la calidad de la intubación traqueal, 32 pero el impacto de esta estrategia en la frecuencia de parálisis residual al final del procedimiento no ha sido evaluado. Cuando una dosis alta (es decir, 2 veces el 95ED) de acción intermedia no despolarizantes NMBD, por ejemplo, rocuronio, atracurio y vecuronio, se administra para facilitar la intubación traqueal, los médicos deben ser conscientes de que un intervalo de más de 2 h de la inyección NMBD de la llegada a la URPA no garantiza la ausencia de parálisis residual, 7 destacando la necesidad, antes de la extubación, para el control neuromuscular y la inversión, si es necesario.

Si el procedimiento requiere un bloqueo neuromuscular

Cuando la parálisis de los músculos es necesario durante un procedimiento, la elección de la droga se basa en la duración prevista y la situación médica del paciente. Independientemente de la duración del procedimiento, a largo NMBDs calidad, como el

pancuronio, debe evitarse ya que la tasa de parálisis residual a la llegada a la URPA es particularmente alta. 16 18,30 para procedimientos cortos, mivacurio puede ser una opción valiosa. Sin embargo, mivacurio ya no está disponible en América del Norte.

Debido a que los compuestos esteroideos son eliminados a través del hígado y / o renal,



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



bencilisoquinolinas, como el atracurio o cis atracurio, parecen ser una mejor opción para los pacientes con enfermedad hepática o insuficiencia renal. La administración en bolo de NMDBs deben preferirse a las infusiones porque la tasa de parálisis residual es superior con este último. 19Halogenados disminuir la dosis de la despolarizantes NMBD necesario y prolongar su duración de acción. Para disminuir la frecuencia de parálisis residual, la anestesia intravenosa en teoría podría ser más apropiado que la anestesia inhalada. Sin embargo, la frecuencia de la parálisis residual asociado con estos dos regímenes de la anestesia no se ha comparado en un estudio bien diseñado.

La prevención de la hipotermia es esencial, ya que aumenta la duración de la acción NMDBs. Aunque la utilidad de la monitorización neuromuscular intraoperatoria para reducir la frecuencia de los residuos sigue siendo un mater de debate, 17parece más fácil y más conveniente de utilizar un estimulador de nervio para ajustar el grado de bloqueo durante el procedimiento, para detectar la parálisis residual durante la emergencia y evaluar la necesidad para la inversión.

Gestión de la recuperación de la anestesia

Durante la emergencia, la atención debería centrarse en la prevención de la parálisis residual. Hay dos opciones disponibles: (1) que permite la recuperación espontánea o (2) revertir el bloqueo neuromuscular con un inhibidor de la acetilcolinesterasa o relajante unión selectiva.

Recuperación espontánea.

Si se opta por la recuperación espontánea, no debe haber pruebas sólidas de que la función neuromuscular ha vuelto a una TOFR superior o igual a 0,9 antes de la extubación traqueal. Como se indicó anteriormente, ninguno de los ensayos clínicos tradicionales y cualitativos de las pruebas neuromusculares pueden con precisión y confiabilidad indican un retorno a un TOFR superior o igual a 0,9. Por lo tanto, es más fácil y más conveniente utilizar el seguimiento objetivo, como un dispositivo de aceleromiografía, si la inversión se debe omitir. El tiempo no es una garantía de recuperación: parálisis residual puede persistir más que o igual a 4 h después de una dosis de intubación de rocuronio, vecuronio o atracurio es dado.⁷

Uso de un agente de reversión.

Después de la administración de un despolarizantes NMBD, un dispositivo de control neuromuscular de gran ayuda para decidir si se inyecta un agente de inversión: los inhibidores de la acetilcolinesterasa o sugammadex. Inhibidores de la acetilcolinesterasa

bloquear la enzima acetilcolinesterasa, que normalmente hidroliza la acetilcolina en la unión neuromuscular. Como resultado, más de acetilcolina compite con la NMBD no despolarizantes para el acceso a los receptores, de modo que se restaura parte de la función neuromuscular. Sin embargo, la eficacia de los inhibidores de la acetilcolinesterasa es limitada, porque su efecto máximo se alcanza



Dirección Médica

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



cuando la inhibición de la enzima se acerca al 100%. Clínicamente, este efecto es probablemente el techo alcanzado en las dosis de neostigmina de 0.04 0.07 mg / kg o equivalente. Este fenómeno implica que los inhibidores de la acetilcolinesterasa no son efectivas cuando el bloque es demasiado intenso. Por lo tanto, es esencial que esperar hasta un cierto grado de recuperación espontánea se ha logrado antes de administrar el inhibidor de la acetilcolinesterasa. El tiempo de recuperación adecuado ($TOF \geq 0,9$) disminuye de un promedio de 22 minutos, cuando si sólo uno de contracción es visible, a 16 min, cuando cuatro contracciones son visibles. 33Por lo tanto, ahora se recomienda que esperar hasta las cuatro contracciones son visibles antes de dar la neostigmina (fig. 2A). Dar a dosis más altas cuando el bloque es intensa, no es eficaz debido al efecto de techo.

Fig.2

Inhibidores de la acetilcolinesterasa también tienen efectos anticolinérgicos, en particular, la bradicardia y el aumento de los volúmenes de las secreciones salivales y bronquiales. Estas acciones pueden ser contrarrestados por los fármacos anticolinérgicos, como la atropina o glicopirrolato. Sin embargo, la administración de la mezcla se asocia con una mayor frecuencia de arritmias.

Otro enfoque puede ser propuesta para obtener la inversión de bloque. En lugar de proporcionar más acetilcolina en la unión neuromuscular, una sustancia que se une selectivamente a la NMBD se ha desarrollado. Este fármaco, llamado sugammadex, es una γ ciclodextrina, que es un anillo de azúcares, que se une selectivamente rocuronio y tiene una afinidad más débil para el vecuronio y pancuronio. Sugammadex es una abreviatura de azúcar y γ ciclodextrina. No es vinculante para otras clases de NMBDs, como la succinilcolina, atracurio, cis atracurio, y doxacurio. En el momento de la escritura, sugammadex había sido aprobado para su comercialización en Europa, Australia, pero no en América del Norte.

Las principales ventajas de sugammadex son su rápida velocidad de la recuperación con una variación interindividual mínima independientemente del nivel de bloque y, finalmente, la falta de efectos secundarios colinérgicos. Además, se logra la recuperación de TOFR mayor o igual a 0,9 rápida (3 5 min), cuando se administra la dosis adecuada. Sin embargo, la dosis sugammadex requerido depende de la intensidad de la manzana. Cuando dos contracciones son visibles después de una estimulación TOF en el nervio cubital, 2 mg / kg debería ser suficiente. 34Para los bloques más profunda, en la reaparición de una cuenta postetánica de 1 2 en el aductor del pulgar, 4 mg / kg se necesitan, 35y tanto como 8 16 mg / kg puede ser necesario si sugammadex se da unos minutos después de una dosis de intubación de rocuronio (0,9 1,2 mg / kg; fig. 2B). 36bloque With vecuronio, la dosis sugammadex es aproximadamente la misma que con rocuronio. 37No hay datos disponibles para el pancuronio.

Sugammadex no es eficaz contra NMBDs otros. Debido a la dosis sugammadex depende del nivel de bloque, se recomienda encarecidamente monitorizar la función neuromuscular, antes y después de su administración para determinar la dosis y evaluar su eficacia. Independientemente de la estrategia



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



seleccionada (la recuperación espontánea o inversión), medido TOFR mayor o igual a 0,9 se requiere antes de la extubación traqueal

SUGAMMADEX

El sugammadex es una nueva clase de ciclodextrina que funciona como encapsulador específico de relajantes musculares aminoesteroides. El descubrimiento del efecto encapsulador de estos medicamentos es resultado del trabajo del Dr. Anton Bom y colaboradores al estudiar las moléculas de ciclodextrina como transportadoras y encapsuladoras del rocuronio(1,2).

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos con anillos D-glucosil alfa-1,4, que pueden contener 6 (α -ciclodextrinas), 7 (β -ciclodextrinas) u 8 (γ -ciclodextrinas) anillos D-Glu- cosil(3). Su estructura tridimensional consiste de una cavidad hidrofóbica y un exterior hidrofílico debido a la presencia de grupos polares hidroxilo, por lo que son hidrosolubles y biológicamente estables. Por esta razón las ciclodextrinas se han utilizado y son aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) como solventes de diferentes anestésicos como el propofol, midazolam, bupivacaína y sulfentanil. Las γ -ciclodextrinas semejan una dona en donde el orificio es la cavidad lipofílica con un diámetro de 7.5 - 8.3Å(4). Esta cavidad atrae y une moléculas formando complejos. Se ha demostrado una gran afinidad del rocuronio por la molécula de ciclodextrina modificada denominada Org 25969 a la que se denominó sugammadex (Su, por sugar, gammadex, por su estructura molecular γ -ciclodextrin). Esta molécula encapsula y antagoniza el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio(5) (Figura 1). El descubrimiento de esta nueva ciclodextrina, dio lugar al desarrollo de protocolos de investigación básicos y clínicos para evaluar las propiedades de encapsulación con el objetivo de revertir el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes, en especial del rocuronio.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Epemolu y colaboradores encontraron que la rápida inactivación de los relajantes musculares por el Org 25969 se llevaba a cabo en el compartimiento extracelular a través de un gradiente de concentración(6). El sugammadex disminuye rápidamente la concentración de relajante muscular en el plasma, no unido al receptor neuromuscular, y esto permite establecer un gradiente y flujo de relajante hacia el torrente sanguíneo, donde es rápidamente encapsulado. Las moléculas de sugammadex tienen la capacidad de penetrar al tejido y formar complejos con el rocuronio. El complejo formado es de alta afinidad, tiene una muy baja tasa de disociación y no interactúa con el receptor de acetilcolina ni con la acetilcolinesterasa. La elevada afinidad del sugammadex por el rocuronio y vecuronio ha sido comparada con la de otras moléculas esteroideas y no esteroideas como la cortisona, hidrocortisona,



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



aldosterona, atropina y verapamil con las que forma complejos, pero éstos son 120 a 700 veces más débiles debido a que no existen interacciones electrostáticas con los grupos carboxílicos de sus moléculas(7). La interacción del sugammadex con otros relajantes neuromusculares como la succinilcolina y los derivados benzilquinolínicos (atracurio, cis-atracurio y mivacuronio) y anestésicos como propofol y sevoflurano es mucho más baja o inexistente respecto a los relajantes musculares no despolarizantes aminoesteroides. La excreción de las ciclodextrinas es por vía renal en las primeras 8 horas de administrado y va en paralelo a la eliminación renal del rocuronio. Estudios específicos sobre la acción del sugammadex en presencia de anomalías en la perfusión renal y alteraciones ácido-base han demostrado que no interfieren con su actividad(8).

ENCAPSULACIÓN POR SUGAMMADEX

El mecanismo de interacción del sugammadex con el rocuronio es a través de la encapsulación por medio de fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofóbicas, lo que mantiene al relajante muscular dentro de la cavidad del sugammadex (Figura 2). El sitio activo de unión del relajante muscular 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(5). Aunque los relajantes amino-esteroides tienen un cuarto a un tercio del tamaño de las ciclodextrinas, su encapsulación es incompleta(9). La modificación de las ciclodextrinas, como la realizada con el sugammadex permite mejorar la encapsulación y la unión entre ambas moléculas. Los sitios modificados son los grupos hidroxilo en el segundo, tercero y sexto carbonos de los átomos de glucosa de base (Figura 3). Para incrementar el tamaño de la cavidad de las ciclodextrinas, se modificó la estructura molecular sustituyendo cada sexto carbono de un grupo hidroxilo por un carboxilo tioether.(CH₂SCH₂CH₂CO₂Na) (Figura 4). Este nuevo arreglo no sólo incrementa el tamaño y profundidad de la cavidad sino también el área de interacciones lipofílicas con la molécula de rocuronio (Figura 5). Los grupos aniónicos carboxilo proveen afinidad adicional para la molécula de rocuronio, sobre todo hacia el grupo amino cargado positivamente(9). Dada la afinidad confirmada entre el sugammadex y el rocuronio, Ploeger y colaboradores, desarrollaron un modelo farmacocinético y farmacodinámico de tres fases que expresa la interacción entre sugammadex y rocuronio: (Figura 6).

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

El modelo de Ploeger y colaboradores fue validado para simular las interacciones del sugammadex y el rocuronio(10,11).



Dirección Médica

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



ESTUDIOS EN ANIMALES

En modelos animales se ha confirmado la eficacia del sugammadex como agente revertidor de la relajación muscular. Miller y Bom, utilizaron preparaciones de hemidiafragmas de ratones con el nervio frénico intacto, en las que se registraban las contracciones isométricas producidas por estimulación eléctrica. Se administraron diferentes relajantes musculares (vecuronio, rocuronio, rapacuronio y pancuronio) hasta alcanzar bloqueo de 90% del tren de cuatro y confirmarse la parálisis, posteriormente se aplicaron dosis ascendentes de sugammadex y se registró el tiempo en el que desaparecía la parálisis. Los hallazgos indicaron que los relajantes musculares amino-esteroides rocuronio, rapacuronio, vecuronio y pancuronio fueron revertidos efectivamente. El mejor efecto se presentó con el rocuronio, seguido del rapacuronio, vecuronio y pancuronio respectivamente. Los relajantes musculares, succinilcolina, atracurio y mivacurio no se revertieron(12). En un modelo que utilizó cerdos de Guinea, en una primera fase se administraron dosis de relajantes musculares en infusión hasta alcanzar un bloqueo de 90% del tren de cuatro, monitorizándolo en el nervio ciático. Posteriormente se permitió la recuperación espontánea y se determinó el tiempo en la que ocurría. En la segunda fase, se repetía la infusión del relajante muscular y se administraba un bolo intravenoso de sugammadex de 1 mg/kg observándose que todos los relajantes amino-esteroides fueron revertidos en menos de 1 minuto a 90% del tren de cuatro(13). En otro estudio en donde se utilizó un modelo felino, se observó que posterior a la inducción de parálisis con un bolo inicial e infusión continua de rocuronio al 10% usando tren de cuatro en el nervio tibial para monitorizar la relajación, la recuperación espontánea del 90% del bloqueo fue de 6.2 minutos, y posterior a la infusión de sugammadex fue de 1.3 minutos sin repercusiones hemodinámicas importantes(14). Un estudio con monos Rhesus a los que se les administró anestesia intravenosa con pentobarbital y ketamina, realizándose tren de cuatro basal en el nervio ulnar, se indujo parálisis con rocuronio o vecuronio hasta alcanzar 90% de bloqueo. En una primera fase se monitorizó la recuperación espontánea y en la segunda fase se registró después de 1 mg/kg de sugammadex, considerando la recuperación al 50%, 75% y 90% del tren de cuatro. Los resultados de este estudio se muestran en el cuadro I. Un dato relevante fue la rapidez con la que se obtuvo reversión de la relajación muscular con sugammadex(15). De Boer y colaboradores utilizaron 2 grupos de gatos como modelo experimental, los cuales fueron anestesiados y posteriormente paralizados con 820 $\mu\text{mol/kg}$ de rocuronio, monitoreando la relajación con tren de cuatro en el nervio tibial. Noventa minutos después, se ocluyeron ambas arterias renales. En el grupo 1 se registró el tiempo de recuperación espontánea y en el grupo 2 el tiempo de recuperación posterior a la administración de sugammadex a dosis de 2,300 nmol/kg. La recuperación espontánea de la relajación muscular en el grupo 1 no presentó modificaciones. En el grupo 2 se observó que la parálisis se revertía 10 veces más rápido. De esta manera los resultados de este estudio demostraron que el efecto del sugammadex no se modificaba al excluirse el flujo sanguíneo y la función renal(16). Miller y Bom realizaron un estudio para evaluar si las alteraciones ácido-base



Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



provocaban cambios en la actividad del sugammadex. Para esto llevaron a cabo un protocolo en el que anestesiaron cerdos de Guinea y los paralizaron con rocuronio hasta llevarlos a 25% del tren de cuatro, registrándolo en el músculo gastrocnemio. Posteriormente se indujo acidosis y alcalosis metabólica inyectando ácido láctico y bicarbonato de sodio respectivamente, y las alteraciones respiratorias (acidosis y alcalosis) se indujeron con modificaciones en la ventilación mecánica. Inicialmente se registró la recuperación espontánea de la relajación muscular, posteriormente se administró sugammadex 1 mg/kg en forma intravenosa a cada grupo. Los resultados mostraron una rápida y completa recuperación del bloqueo neuromuscular tras recibir sugammadex, en comparación con la recuperación espontánea que tomaba de 4 a 9 minutos. Este estudio permitió demostrar la efectividad del sugammadex independientemente del estado ácido-base(17).

ESTUDIOS CLÍNICOS

Fase I El primer estudio documentado de sugammadex en humanos fue publicado por Gijzenbergh y colaboradores(18)

en 2002. En este estudio se incluyó a 29 sujetos sanos que se asignaron a dos grupos que recibieron placebo o sugammadex en dosis que variaron de 0.8 a 8 mg/kg después de la relajación con rocuronio. No se presentaron efectos adversos en el grupo del sugammadex y el tiempo en revertir el efecto del relajante fue más rápido que con el placebo. El sugammadex a dosis de 0.8 mg/kg revirtió el efecto del relajante en promedio en 1 minuto comparado con 52 minutos del placebo. Este estudio permitió evaluar en sujetos sanos la efectividad, seguridad y tolerancia al sugammadex(19).

Fase II Los resultados de los estudios de fase II, han sido concordantes con los realizados en animales en cuanto a dosis- efectividad y estabilidad hemodinámica. Los primeros estudios y sus resultados se muestran en el cuadro II. Estos resultados fueron confirmados por Suy y colaboradores, mediante un protocolo que incluyó a 79 individuos sanos entre 19 y 84 años, asignados a tres grupos, el primero recibió rocuronio y posteriormente sugammadex a dosis de 0.5 mg/kg a 4.0 mg/kg, al segundo se le administró vecuronio, y sugammadex a dosis de 0.5 a 8.0 mg/kg, y al tercero se administró placebo. El sugammadex se administró por vía intravenosa cuando la relajación respondía al 50% del tren de cuatro. Los resultados permitieron concluir que el sugammadex revirtió la relajación inducida por rocuronio y vecuronio en forma dosis-dependiente. La dosis más alta de sugammadex (8 mg/kg) revirtió ambos relajantes en menos de 2 minutos comparado con los 30 a 48 minutos del placebo(24). De Boer y colaboradores desarrollaron un protocolo con la finalidad de confirmar la eficacia y seguridad de la reversión del rocuronio por sugammadex en el que se incluyó a 46 sujetos sanos que se anestesiaron con propofol, remifentanil y oxígeno, posteriormente se administró rocuronio a dosis de 1.2 mg/kg y cinco minutos después se administró sugammadex de 2 a 16 mg/kg o placebo por vía intravenosa. Los resultados mostraron un menor tiempo de recuperación de la relajación



Dirección Médica

Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



neuromuscular inducida por rocuronio tras la administración de sugammadex de manera dosis-dependiente y no se presentó recurarización en ningún caso(25). En un estudio multicéntrico se comparó la efectividad de la intubación de secuencia rápida entre succinilcolina a dosis de 1 mg/kg y la combinación de rocuronio a dosis de 1.2 mg/kg con la aplicación tres minutos después de sugammadex a dosis de 16 mg/kg. La secuencia de intubación rápida con rocuronio-sugammadex ofreció mejores condiciones de intubación con una rápida recuperación(26). Los efectos colaterales asociados a sugammadex que se han reportado en estos estudios son: hipotensión, tos, náusea, vómito, boca seca, parosmia, QT prolongado y niveles elevados de N-acetil glucosaminidasa en la orina(27,28).

Fase III Actualmente se realizan estudios que evalúan la eficacia y seguridad del sugammadex en una amplia variedad de pacientes y escenarios clínicos de los que aún no se tienen los resultados(29).

CONCLUSIÓN

Las ciclodextrinas son moléculas complejas en forma de dona que tienen la capacidad de ser solventes y encapsuladoras de medicamentos. El sugammadex es una ciclodextrina modificada mediante la sustitución de cada sexto carbono del grupo hidroxilo por un carboxilo tioether que tiene la propiedad de encapsular relajantes neuromusculares aminoesteroides con especial afinidad para el rocuronio. Estudios experimentales en animales y clínicos Fase I, II y III han demostrado su eficacia y margen de seguridad como revertidor de relajación neuromuscular profunda y como parte de una nueva técnica de intubación de secuencia rápida a base de rocuronio-sugammadex. La dosis que se ha empleado en los diferentes ensayos clínicos va de 0.5 a 16 mg/kg, pero la dosis estándar es de 4 a 8 mg/kg. La disponibilidad de esta nueva molécula ampliará la gama del armamentario terapéutico del anestesiólogo, lo que de seguro impactará en la seguridad y calidad de la práctica cotidiana de la anestesiología.

3. JUSTIFICACIÓN. Argumentación de la relevancia de las conclusiones que se esperan de la investigación y su viabilidad y comentarios sobre los resultados esperados y su factibilidad de aplicación en el corto, mediano y largo plazo

La reversión neuromuscular es necesaria para evitar o minimizar el bloqueo residual al final de la cirugía, ya que esta juega un papel importante en la disminución de la morbimortalidad en anestesia.

Se pueden evitar los riesgos asociados causados por el bloqueo residual (debilidad, insuficiencia respiratoria, necesidad de reintubar a el paciente), hasta los signos más sutiles como descoordinación orofaríngea con el consecuente riesgo de aspiración, disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y el colapso de la vía aérea durante la inspiración forzada.

Acorde a lo anteriormente expuesto, queda ampliamente demostrado, las graves consecuencias de la recuperación incompleta del bloqueo neuromuscular, que constituye un elemento fundamental en la



Departamento de Investigación
**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN**



disminución de la morbilidad postoperatoria, estancia hospitalaria y disminución de costos en materia de salud. Igualmente la limitación de las drogas de reversión neuromuscular convencionales, debido a sus repercusiones hemodinámicas y falta de utilidad en pacientes con altos grados de bloqueo neuromuscular hace que la utilización de Sugammadex como droga principal de reversión sea tomada en cuenta en la práctica anestésica aumentando así la seguridad en los cuidados del paciente. Por lo que es importante realizar este protocolo para poder observar la efectividad de sugammadex y así evitar la relajación residual en los pacientes.

4. HIPÓTESIS. En los casos que corresponda, debe formularse una o varias suposiciones que establezcan relaciones entre hechos ya comprobados y que se acepten tentativamente para deducir otros que se espera que ocurran, por lo que deben especificarse las consecuencias verificables que se comprobarán a través de la investigación

HIPOTESIS DE TRABAJO

Si se utiliza sugammadex como agente de reversión neuromuscular en la anestesia general, entonces se disminuyen los riesgos de presentar relajación residual y sus complicaciones.

HIPOTESIS ALTERNA

Si se utiliza sugammadex como agente de reversión neuromuscular en la anestesia general, no se disminuyen los riesgos de presentar relajación residual y sus complicaciones.

HIPOTESIS NULA

Si se utiliza sugammadex como agente de reversión neuromuscular en anestesia general no se modifican los riesgos de presentar relajación residual y sus complicaciones.

5. OBJETIVO GENERAL. Descripción del propósito global que se espera lograr durante el período total definido para la ejecución del proyecto, el cual debe ser desglosado en la presentación de los objetivos específicos

Demostrar la efectividad de la reversión neuromuscular con rocuronio, luego de la administración de sugammadex en pacientes sometidos a cirugía, bajo anestesia general balanceada.

6. OBJETIVOS ESPECÍFICOS. Descripción de las metas por alcanzar en períodos determinados y que constituyen los logros directos y evaluables del estudio



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



1. Determinar la presencia de parálisis neuromuscular residual, al final del procedimiento quirúrgico por medio de la valoración de la función neuromuscular mediante la utilización del tren de cuatro (TOF).
2. Determinar el tiempo para revertir el bloqueo neuromuscular posterior a la administración de suggamadex en la relajación inducida x rocuronio.
3. Determinar los efectos secundarios del uso de sugammadex para reversión del bloqueo neuromuscular.

7. DISEÑO

7.1 Tamaño de la muestra. Cuando no es posible estudiar todo el universo, es necesario diseñar una muestra representativa sobre la que se harán inferencias, especificando el número de sujetos a estudiar

Se obtendrá de acuerdo a :

$$N = \frac{K^2 * P * Q * N}{(E^{12} * (N-1) + K^2 * P * Q)}$$

120 cirugías generales al mes (N) en la que queremos un nivel de confianza del 95.5%, que determina que k= 2, deseamos un error muestral del 5% (e) y consideramos que estarán satisfechos el 50% (p=9 = 0.5). Necesitamos una muestra de 104 pacientes.

7.2 Definición de las unidades de observación. Especificación del elemento típico del que se obtendrá la información sobre cada una de las variables que se están estudiando y sus características

Pacientes sometidos a cirugía electiva o de urgencia que requieran anestesia general balanceada y se utilice rocuronio como relajante muscular.

7.3 Definición del grupo control. En caso de estudios que requieren comparación entre grupos con igualdad de características excepto la variable en estudio, es necesario integrar un grupo control que puede o no recibir intervención, según se considere conveniente

No aplica

7.4 Criterios de inclusión. Definición de las características que necesariamente deberán tener los elementos en estudio

- Pacientes de sexo femenino y masculino.
- Pacientes entre 15 y 60 años de edad.
- Pacientes estado físico ASA I-II
- Pacientes que van a ser sometidos a cualquier tipo de cirugía electiva o de urgencia y que requieran rocuronio para la intubación y relajación muscular.



7.5 Criterios de exclusión. Definición de las características cuya existencia obligue a no incluir un sujeto como elemento de estudio

- Pacientes con cualquier patología renal o hepática.
- Historia de antecedentes alérgicos a alguno de los fármacos anestésicos utilizados.
- Historia familiar de hipertermia maligna.
- Pacientes a los que se les haya administrado recientemente antibióticos como aminoglucosidos, o medicación que altere la función muscular (magnesio, anticonvulsivantes).
- Obesos mórbidos.

7.6 Criterios de eliminación. Definición de las características que presenten los sujetos de estudio durante el desarrollo del mismo y que obliguen a prescindir de ellos

- Pacientes en los que durante el procedimiento presenten choque hipovolémico.
- Hipotermia con temperatura de 35°C o menor.
- Pacientes que durante el transanestésico hayan requerido la administración de medicación que altere la función muscular. (Sulfato de magnesio, anticonvulsivantes, aminoglucosidos).

7.7 Definición de variables y unidades de medida. Especificación de las características o atributos de los elementos en estudio que deben tomarse en consideración para cumplir los objetivos de la investigación, determinando los datos a recolectar, así como las unidades de medida y las escalas de clasificación en que se medirán y agruparán los datos para registrarlos

- Sexo: masculino o femenino.
- Edad: cuantificada en años.
- Peso: cuantificado en kilogramos
- Estado Físico: Clasificado según ASA
- Signos vitales: TA en mmHg, FC latidos x minuto, SPO2 en porcentaje, Temperatura en grados centígrados.
- Relajante utilizado: Bromuro de rocuronio a dosis de 0.6mg/kg
- Reversión: Las dosis Suggamadex utilizadas para la reversión fueron de 2, 4 y 16mg/kg en bloqueo moderado, profundo e intenso respectivamente.
- Profundidad del bloqueo: Moderado en presencia de TOF, profundo si ha PTC < 10 sin presencia de TOF e intenso si no hay PTC ni TOF.
- Tipo de cirugía:
- Efectos secundarios (hipotensión, tos, náusea, vómito, boca seca, parosmia, QT prolongado y niveles elevados de N-acetil glucosaminidasa en la orina).



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



7.8 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Determinación de dónde y cómo se obtendrá la información y diseño de los formularios que se utilizarán para anotar los datos, debiéndose anexar dichos instrumentos de recolección de datos. En los casos que corresponda, deben especificarse los procedimientos e instrumentos que se utilizarán en la medición, señalando los criterios de validez y controles de calidad

NOMBRE DE VARIABLES				
Variables	Definición	Cuantificación	Tipo	Análisis
Edad	Tiempo de existencia desde el nacimiento	(años)	Cuantitativa	T student
Sexo	Se refiere a aquella condición de tipo orgánica que diferencia al macho de la hembra, al hombre de la mujer.	(masculino y/o femenino)	Cualitativa	X2
Peso	La cantidad de masa que alberga el cuerpo de una persona.	(kilogramos)	Cuantitativa	T student
ASA	Clasificación del Estado Físico de la American Society of Anesthesiologists la cual tiene el propósito de evaluar el grado de enfermedad del paciente o estado físico, antes de seleccionar el anestésico o	ASA I. Paciente sano. ASA II. Patología sistémica leve moderada, relacionada o no con la causa quirúrgica. ASA III. Patología sistémica severa, relacionada o no con la causa	Cualitativa	X2



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



	realizar cirugía.	quirúrgica. ASA IV. Patología sistémica severa, que puede ocasionar la muerte con o sin cirugía. ASA V. Paciente extremadamente grave, moribundo. ASA VI. Donador de órganos.		
PAM	La tensión que estaría presente para efectuar el mismo trabajo de circulación si este valor no oscilara.	mmHg	Cuantitativa	T student
FC	Número de contracciones del corazón o pulsaciones por unida de tiempo.	latidos x minuto	Cuantitativa	T student
SPO2	Es la medición, no invasiva, del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos.	Porcentaje	Cuantitativa	T student
Temperatura	Es una magnitud física que refleja la cantidad de calor,	Grados centígrados	Cuantitativa	T student



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



	ya sea de un cuerpo, de un objeto o del ambiente.			
TOF ratio (TR)	<p>Cociente expresado en porcentaje de la amplitud de la 4ta respuesta del TOF/1ra respuesta.</p> <p>Superficial. Se define como el período desde la aparición de la primera respuesta hasta la cuarta respuesta del TOF Fase que sigue después de un bloqueo intenso. TOF ratio < 10%</p> <p>Profundo. No existe respuesta al TOF. Empieza con respuestas a estímulos simples sucesivos a un estímulo tetánico (llamada cuenta postetánica) y termina con la aparición de la primera respuesta al TOF ratio entre 10 y 50%</p> <p>Intenso. Relajación</p>	T4/T1 (porcentaje)	Cuantitativa	T student



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



	muscular inducida inmediatamente después de la administración de un bloqueante neuromuscular, no existe respuesta a estímulos simples o evocados tras un estímulo tetánico. TOF ratio > 90%			
Dosis total de rocuronio (mg/	Total de dosis administrado a el paciente de bloqueador neuromuscular no despolarizante.	(Miligramos /kilogramo)	Cuantitativa	T- student
Bloqueo Residual	La parálisis o debilidad muscular postoperatoria proveniente de un antagonismo incompleto o ausente de los bloqueantes neuromuscular no despolarizantes.	Relación T4/T1 menor de 0.9.	Cuantitativa	T-student
Tiempo de cirugía (min)	El tiempo medido en minutos desde el inicio del procedimiento anestésico, hasta el fin del mismo.	(minutos)	Cuantiva	T-student



Departamento de Investigación
**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN**



7.9 Prueba piloto. Especificación del programa para la prueba piloto o ensayo que permita detectar fallas o inconsistencias en el diseño de la investigación

No aplica

7.10 Definición del plan de procesamiento y presentación de la información. Especificación de las técnicas y procedimientos para el procesamiento de datos (manual, mecánico o electrónico) y de la forma en que se relacionarán las variables en estudio, seleccionando y diseñando los cuadros y las gráficas que se utilizarán para mostrar la información recolectada, así como especificación de las técnicas para el tratamiento estadístico de los datos

Luego de obtener el consentimiento y aprobación del COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ETICA, así como firma del consentimiento informado por parte de los pacientes, se estudiarán # pacientes ASA I y II entre 15 y 60 años programados en los que se utilizara anestesia general. Se realizará premedicación con midazolam 0.04mg/kg i.v de 5 a 10 minutos antes de la inducción anestésica. Al llegar a el quirófano, se realizará monitoreo estándar de acuerdo a la Asociación Americana de Anestesiología (ASA) de rutina, con medición de presión arterial, electrocardiograma de superficie, pulso-oximetría para CO₂ teleexpirado, temperatura central a través de termómetro esofágico y monitoreo de la función neuromuscular con aceleromiógrafo (TOF Watch) para determinar el cociente TOF (T₄/T₁) según las pautas internacionales, . Después de la oxigenación con un flujo de gas fresco de 5 litros x minuto durante 5 minutos con mascarilla facial, se inducirá anestesia con Fentanilo 3mcg/kg, como inductor propofol 2-2.5mg/kg, se realizará la evaluación de la función neuromuscular, para la ejecución del estudio se utilizará un monitor cualitativo de la función neuromuscular TOF Watch, previa limpieza con alcohol de la muñeca se colocan 2 electrodos sobre el nervio cubital, el electrodo distal se colocará en el lugar donde la línea de flexión proximal se cruza con el lado radial del músculo flexor, carpi ulnaris, el electrodo proximal se colocará de 2 a 3 cms por encima del distal, la posición del brazo deberá permanecer inmóvil durante la medición, se procederá a realizar medición inicial control, se administrará relajante muscular rocuronio a dosis de 0.6mg/kg, se estimulará el nervio cubital percutáneamente en la cara anterior del tercio inferior del antebrazo al inicio con un estímulo simple, supramáximo de 0,2 ms de duración y 1 Hz. Se intubará cuando la respuesta al estímulo simple sea 0 % y se conectará a ventilación mecánica. En el transoperatorio se monitorizará la relajación neuromuscular cada 10 minutos y si se observan 2 o más respuestas motoras al TOF, se administrará dosis adicionales de bromuro de rocuronio a 0.15 mg/kg. Se administrará también fentanyl 1 mcg/kg en bolo, cada sesenta minutos y el sevoflurane se mantendrá con Concentración Alveolar Mínima (CAM) de 1 manteniendo la presión arterial media(PAM) en un rango de variación del 20%. La ventilación mecánica será controlada para mantener el ET CO₂ entre 30 y 35 mmHg, y se mantendrá la temperatura central > 35° y la temperatura del brazo monitorizado > 32°. Cuando finalice el procedimiento quirúrgico, se descontinuará el uso del sevoflurane, se modificarán los parámetros ventilatorios aumentando el flujo de gases frescos (FGF) a 6 lts/ min con FiO₂ de 1, cuando el bloqueo



Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



neuromuscular se consideró moderado según la monitorización neuromuscular, es decir con la obtención de la segunda respuesta del TOF (T2), se administrará 2 mg/kg de sugammadex, a partir de este momento, se medirá el tiempo hasta la obtención del cociente TOF ≥ 0.9 . Adicionalmente se medirá la presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media y frecuencia cardíaca 5 minutos previos a la reversión; 2 y 5 minutos después de la reversión. La extubación de los pacientes se realizará de acuerdo a los criterios clínicos recomendados: sostén cefálico > 5 s, presión manual, apertura ocular a la orden, fuerza inspiratoria $> - 20$ cmH₂O, capacidad vital > 15 cc/kg, y la relación T1/T4 ≥ 0.9 . Posteriormente en la UCPA, se interrogará acerca de efectos secundarios asociados a sugammadex. Los datos del estudio serán recolectados en un cuestionario realizado por los investigadores, con la información pertinente del paciente, la cirugía y las variables a tomar en cuenta.

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS. En el diseño de toda investigación que se realice en seres humanos, deberá especificarse la manera en que serán observados los preceptos éticos, incluyendo los elementos adicionales que señalen otras normas técnicas que sobre la materia emita la Secretaría de Salud y disposiciones que establezca el ISSSTE

Este estudio se realizara en sujetos adultos mayores de 18 años. A los individuos se les explicara los alcances del proyecto y de aceptar su participación firmaran el Consentimiento Informado (Ver anexo). La estrategia para la recolección de los datos sera por entrevista verbal y la toma de los mismos se llevara a cabo en salas de cirugía. Los sujetos seguiran los procedimientos rutinarios a que son sometidos los pacientes llevados a cirugía. Los datos que se obtengan a partir de la monitorización de la relajación neuromuscular seran procesados y analizados en un software específico en el Departamento de Anestesiología.

Los datos recolectados durante el estudio seran usados para propósitos exclusivos de la investigación y se tomara todas las medidas para mantener la información confidencial, el individuo podrá rehusarse a participar en el estudio al momento de solicitarle su consentimiento.

9. CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD. En el diseño de toda investigación que utilice dispositivos generadores de radiaciones ionizantes y electromagnéticas, isótopos radiactivos, microorganismos patógenos o material biológico que los contenga y otros procedimientos que puedan representar un riesgo para la salud y de toda investigación que implique construcción y manejo de ácidos nucleicos recombinantes, deberán especificarse las implicaciones y medidas de bioseguridad, incluyendo los elementos adicionales que señalen otras normas técnicas que al efecto emita la Secretaría de Salud y demás disposiciones vigentes en la materia



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación

GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Se anexa bibliografía en donde se demuestra que el medicamento está aprobado por la FDA y se comercializa libremente

10. PROGRAMA DE TRABAJO. Especificación del calendario y flujo de actividades (cronograma), las metas y los responsables en cada una de las etapas de la investigación: recolección de la información o ejecución del experimento, procesamiento de datos, descripción y análisis de datos y elaboración del informe técnico final

ACTIVIDAD	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO		JULIO		AGOSTO	SEPT
				1ra quincena	2da quincena	1ra quincena	2da quincena		
Elaboración del protocolo									
Autorización del Protocolo									
Recolección de datos.									
Análisis estadístico de datos									
informe final.									
Publicación de resultados.									

11. RECURSOS HUMANOS. Especificación de los nombres, cargos y funciones de cada uno de los recursos humanos que participarán en la investigación, así como el tiempo que dedicarán a las actividades de investigación

Dra. Magali Delgado Carlo
Dr. Miguel Pineda Sánchez.
Personal médico. Residentes de anestesiología.

11.1 RECURSOS MATERIALES. Descripción de los materiales, aparatos y equipos a utilizarse en la investigación



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación

GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



<p>Quirófanos Máquina de anestesia Electrocardiografía Pulsooxímetro Baumanómetro Termómetro esofágico Capnógrafo. TOF WATCH SX Ámpulas de Bromuro de Rocuronio y Vecuronio. Parches de electrodos. 1 Computadora Portatil Hoja de recolección de datos. Hoja de consentimiento informado.</p>
11.2 RECURSOS FINANCIEROS. Estimación de los recursos financieros internos y externos requeridos para la investigación, desglosados según las normas internas de presupuestación de cada Institución
Se proporciona medicamento e insumos por parte del servicio de anestesiología del hospital.
11.3 DIFUSIÓN. Especificación de los mecanismos de difusión de los productos parciales y finales de la investigación, tales como publicaciones, conferencias, presentación en eventos, etcétera.

12. PATROCINADORES. En el caso de haber obtenido un financiamiento especifique (anexar carta compromiso)	
Nombre del Fondo	
Nombre del Laboratorio	



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN**



Nombre de la Institución u Organismo	
---	--

13. AUTORIZACIONES

Del Jefe de Enseñanza e Investigación	
NOMBRE	FIRMA
Dr. Rene García Sánchez	

Del Jefe del Servicio	
NOMBRE	FIRMA
Dr. Miguel Pineda Sánchez	

Del Asesor del Protocolo (tesis)	
NOMBRE	FIRMA
Dra. Mirna Magali Delgado Carlo	

Del Director de la Unidad	
NOMBRE	FIRMA
Dra. Luz Veronica Hernández García	



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN**



ANEXOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

PERMISO PARA INTERVENCIÓN ANESTÉSICA

En _____ a ____ días del mes de _____ del año _____;

Yo _____ estoy de acuerdo en recibir el(los) siguiente(s) procedimiento(s) anestésico(s):

ANESTESIA GENERAL _____ CONDUCTIVA _____ SEDACIÓN ANESTÉSICA _____
BLOQUEO NERVIOSO _____ OTRO PROCEDIMIENTO ANESTÉSICO _____

Para que se realice el procedimiento quirúrgico, examen o procedimiento especial denominado _____, y: Emergencia

1. Por la presente autorizo al médico Anestesiólogo Doctor _____ y médico residente de anestesiología (solo bajo la tutoría del médico anestesiólogo tratante) a administrar en mi persona, los anestésicos que se consideren necesarios.
2. Acepto que para dicho procedimiento quirúrgico, examen o procedimiento especial mencionado, el anestesiólogo me ha realizado una valoración clínica y, ha solicitado los exámenes necesarios, para recibir el procedimiento anestésico inicialmente descrito
3. Se me ha informado que, previo al ingreso al quirófano o sala de _____ me administrará de ser necesario, un medicamento que me tranquilizará.
4. El anestesiólogo me ha explicado en qué consiste y como se realizará el procedimiento anestésico inicialmente descrito, además ha contestado mis preguntas y he comprendido todas sus respuestas.
5. Reconozco que siempre hay riesgos para la vida y la salud asociados con la anestesia (por ejemplo daño cerebral e incluso la muerte), y tales riesgos me han sido explicados por el anestesiólogo y se me ha informado que, se tomarán todas las precauciones para evitarlos.
6. Acepto los cambios del procedimiento anestésico (anestesia local, peridural, raquídea, general) que el anestesiólogo considere indispensables para asistirme durante el procedimiento quirúrgico.
7. Autorizo y comprendo que el Anestesiólogo que me asistirá durante el procedimiento quirúrgico, examen o procedimiento especial antes mencionado, pueda no ser el mismo que está realizando esta valoración preanestésica, por razones que me han sido explicadas.
8. Mientras dure el acto operatorio y anestésico, el anestesiólogo me cuidará sin abandonarme, y estaré adecuadamente vigilado de mis signos vitales con medios no invasivos, e invasivos si fuesen necesarios, y que me han sido debidamente explicados en qué consisten.
11. Cuando termine el procedimiento quirúrgico, examen o procedimiento especial antes mencionado, recibiré control postoperatorio inmediato, en un sitio adecuado, hasta que esté totalmente recuperado.
Dolor y manejo



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



12. SI___ NO___ Autorizo que se fotografíe o filme mi cuerpo durante el procedimiento quirúrgico, examen o procedimiento especial mencionado, para utilizarlo con fines médicos, científicos o pedagógicos, siempre que mi identidad no sea revelada.

13. Acepto que se me entregue una copia idéntica de este documento, el mismo que deberá incluirse en mi historial clínico.

14. Acepto el reglamento interno del Departamento de Anestesiología y me someto en todos sus puntos.

15. Certifico que he leído y/o me han leído, y que comprendo lo anterior, que además todos los espacios en blanco han sido completados antes de mi firma y me encuentro en capacidad de expresar mi libre voluntad.

Firma de paciente

Firma de Testigo

Firma de Testigo

16. Certifico que, he explicado la naturaleza, propósitos, ventajas, riesgos y alternativas de la propuesta anestesia, y he contestado todas las preguntas.

Considero que el (la) paciente o tutor legal comprende totalmente lo que he explicado.

Fecha

Firma del Anestesiólogo que realizó la valoración preanestésica

17. ADEMUM EN CASO DE NEGACIÓN AL PROCEDIMIENTO

ANESTÉSICO: Yo _____, acepto que he leído y/o me han leído, y comprendido todos los puntos anteriores de este consentimiento informado, y al encontrarme en capacidad de expresar mi libre voluntad, NO Autorizo este procedimiento anestésico, y eximo de responsabilidades legal al médico anestesiólogo y personal médico, que labora en esta institución.

Firma de paciente

Firma de Testigo

Firma de Testigo



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN**



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. EDAD
2. PESO
3. SEXO
4. ASA
5. TIPO DE CIRUGIA
6. TIEMPO DE CIRUGIA

Variable	T0 (Basal)	T1 (inducción)	T2 (30')	T3 (60')	T4 (90')	T5 (120')	T6 (150')	T7 (180')
TOF								
PAM								
FC								
SPO2								
TEMP								
CO2								
DOSIS ADICIONALES								
DOSIS TOTAL								
BLOQUEO RESIDUAL								
EFFECTOS SECUNDARIOS								



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN**



BLOQUEO RESIDUAL

	SUPERFICIAL	PROFUNDO	INTENSO
DOSIS SUGAMMADEX			

EFFECTOS SECUNDARIOS

NAUSEAS	
VOMITOS	
CEFALEA	
ALERGIAS	
CAMBIOS HEMODINAMICOS	



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Anexo

Principales tipos de Investigación (Caiceo y Mardones)

Según la naturaleza de los objetivos en cuanto al nivel de conocimiento que se desea alcanzar:

- ***Investigación exploratoria.*** es considerada como el primer acercamiento científico a un problema. Se utiliza cuando éste aún no ha sido abordado o no ha sido suficientemente estudiado y las condiciones existentes no son aún determinantes
- ***Investigación descriptiva.*** se efectúa cuando se desea describir, en todos sus componentes principales, una realidad
- ***Investigación correlacional.*** es aquel tipo de estudio que persigue medir el grado de relación existente entre dos o más conceptos o variables
- ***Investigación explicativa.*** es aquella que tiene relación causal; no sólo persigue describir o acercarse a un problema, sino que intenta encontrar las causas del mismo. Existen diseños experimentales y no experimentales
- ***Diseños cuasiexperimentales.*** se utilizan cuando no es posible asignar al azar los sujetos de los grupos de investigación que recibirán tratamiento experimental
- ***Diseños experimentales.*** se aplican experimentos "puros", entendiéndose por tales los que reúnen tres requisitos fundamentales: 1) manipulación de una o más variables independientes; 2) medir el efecto de la variable independiente sobre la variable dependiente ; y 3) validación interna de la situación experimental
- ***Investigaciones no experimentales.*** se entiende por investigación no experimental cuando se realiza un estudio sin manipular deliberadamente las variables



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



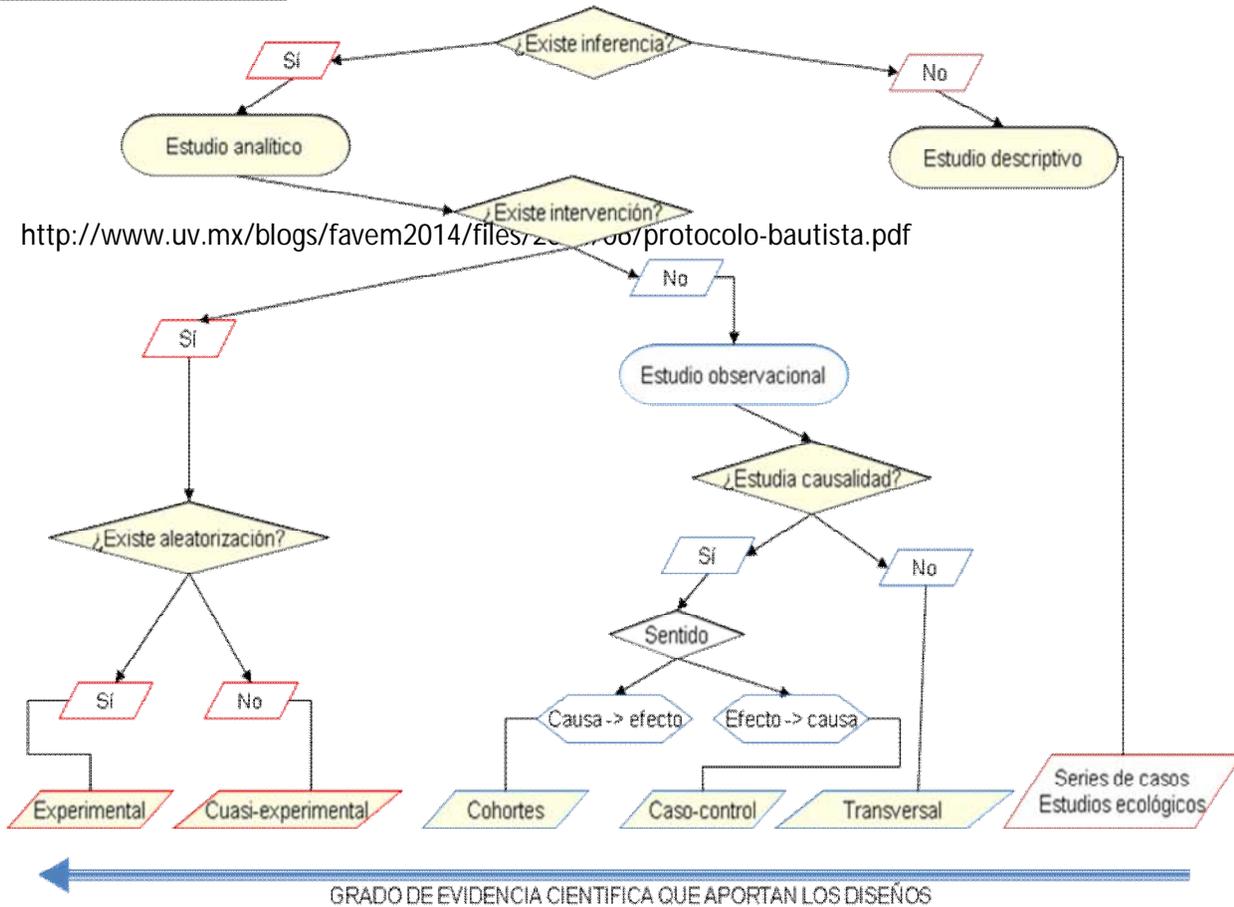
Según la naturaleza de la información que se recoge para responder al problema de investigación:

- **Investigación cuantitativa.** es aquella que utiliza predominantemente información de tipo cuantitativo directo. Dentro de la investigación cuantitativa se pueden observar:
 - Los diseños experimentales (véase más arriba);
 - La encuesta social: es la investigación cuantitativa de mayor uso en el ámbito de las ciencias sociales y consiste en aplicar una serie de técnicas específicas con el objeto de recoger, procesar y analizar características que se dan en personas de un grupo determinado;
 - Estudios cuantitativos con datos secundarios: los cuales, a diferencia de los dos anteriores, abordan análisis con utilización de datos ya existentes;
- **Investigación cualitativa.** es aquella que persigue describir sucesos complejos en su medio natural, con información preferentemente cualitativa. Los principales tipos de investigación cualitativa son:
 - **Investigación-acción.** es un tipo de investigación aplicada, destinada a encontrar soluciones a problemas que tenga un grupo, una comunidad, una organización. Los propios afectados participan en la misma;
 - **Investigación participativa.** es un estudio que surge a partir de un problema que se origina en la misma comunidad, con el objeto de que en la búsqueda de la solución se mejore el nivel de vida de las personas involucradas. Dentro de la investigación participativa se pueden encontrar:
 1. Estudio de casos: es el estudio de sucesos que se hacen en uno o pocos grupos naturales.
 2. Estudio etnográfico: es una investigación en la cual el investigador se inserta camuflado en una comunidad, grupo o institución, con el objeto de observar, con una pauta previamente elaborada.



Fco. Javier Caballero Granado
Hospital Punta de Europa
Algeciras, Cádiz

Tipos de estudios epidemiológicos



Pinche en los recuadros sombreados para más información

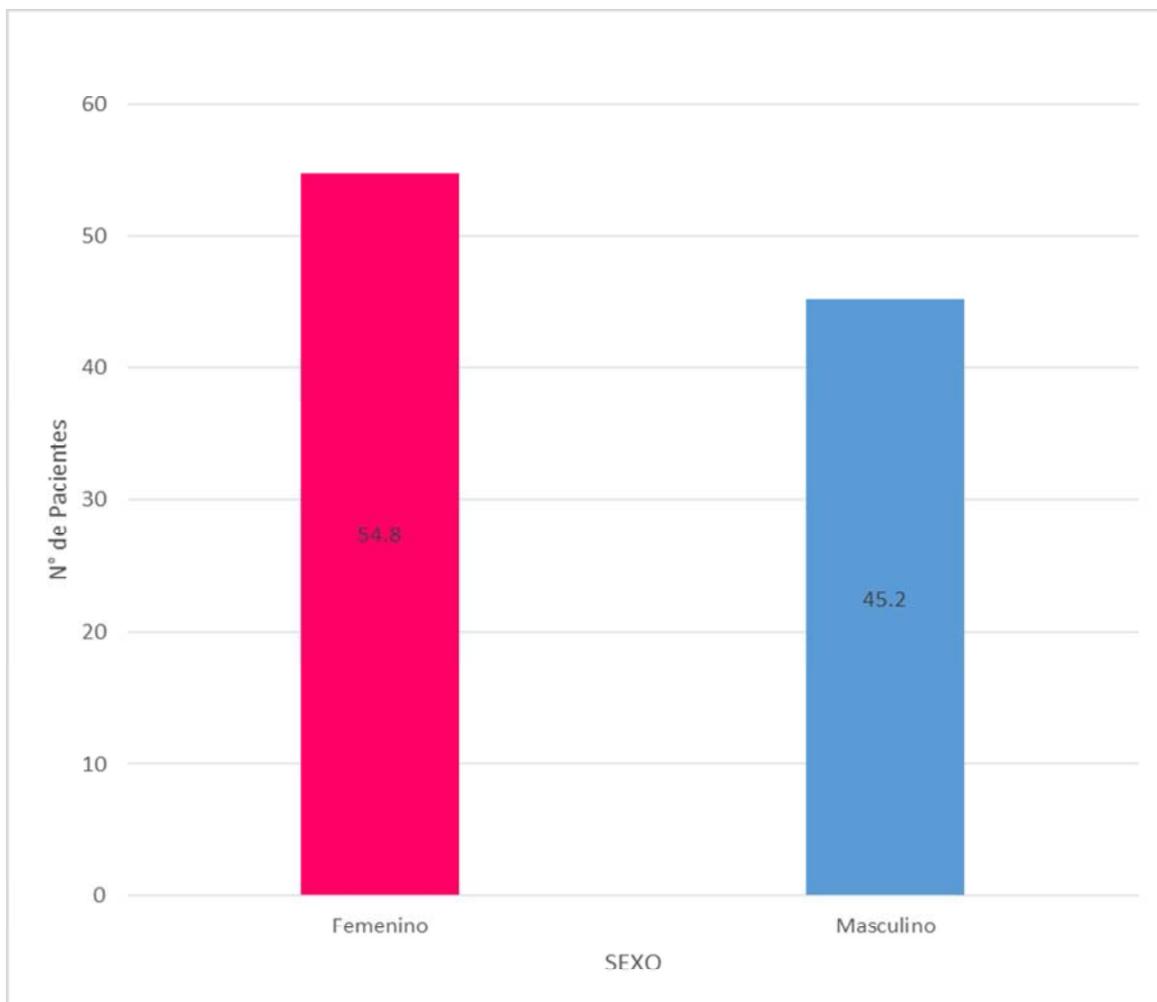


Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



RESULTADOS

Ingresaron al estudio 104 pacientes, de los cuales 57 (54.8%) fueron mujeres y 47(45.2%) hombres.



SEXO		
	Frecuencia	Porcentaje
Femenino	57	54.8
Masculino	47	45.2



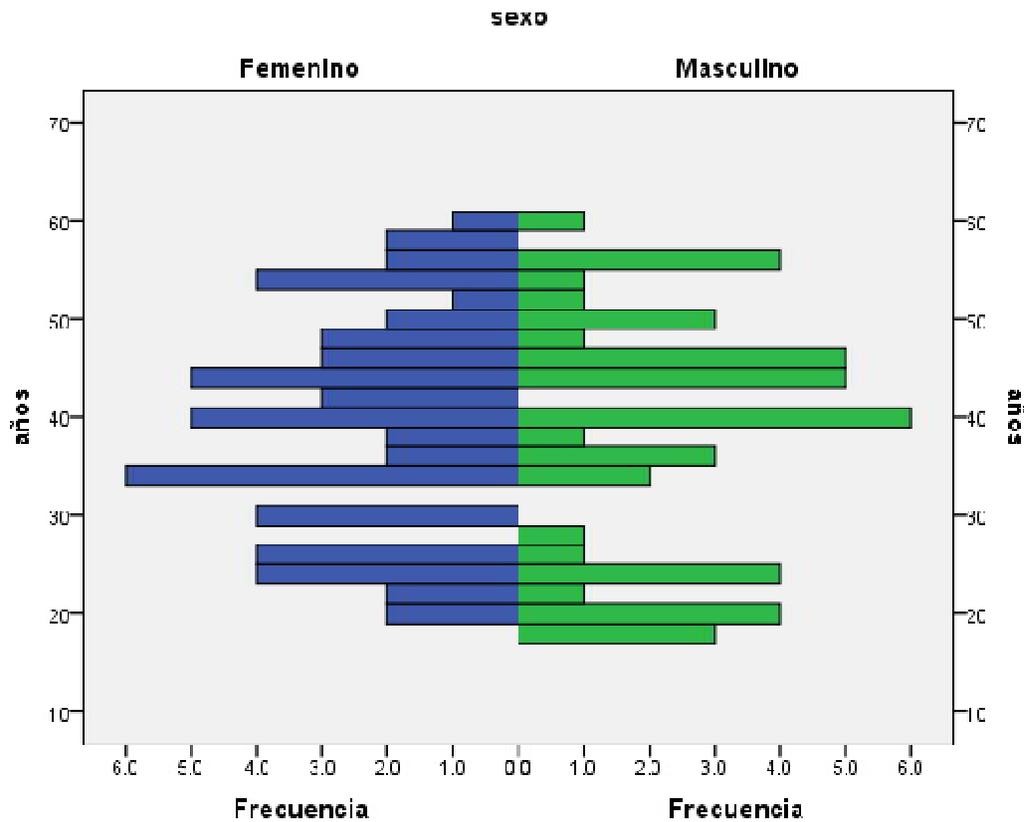
Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



La edad media fue de 38.3 ± 11.7 años con edades comprendidas entre los 18 y 59 años.

EDAD (años)	
Media	38.3
Mediana	39
Desviación Estándar	11.7
Mínimo	18
Máximo	59

PIRAMIDE POBLACIONAL





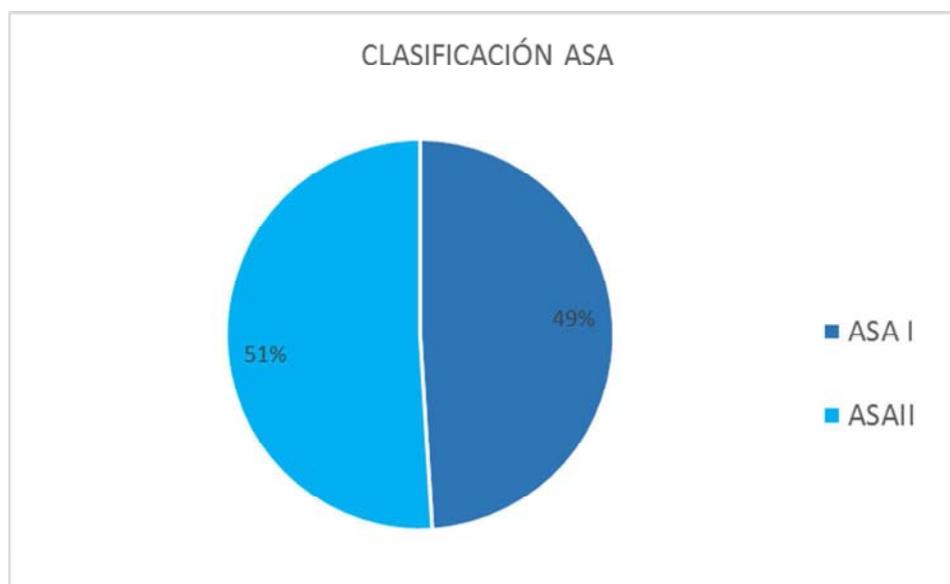
Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



El peso medio fue de $68 \text{ kg} \pm 23$, con un rango comprendido entre 45 y 89kg.

Peso	
Moda	68
Mínimo	45
Máximo	89

Con una clasificación ASA (American Society of Anesthesiologist) Clase I-II, de los cuales 51(49%), se clasificaron como I y 53 (51%), se clasificarán II.



Se realizaron 104 cirugías electivas por laparoscopia de las cuales 23 (22.1%) , fueron apendicectomías 71 el (68.3%), fueron colecistectomía y 10 el (9.6%) funduplicaturas, con un tiempo medio de 63.8 minutos y un rango desde 38-158 minutos, desviación estándar de 19.6.



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

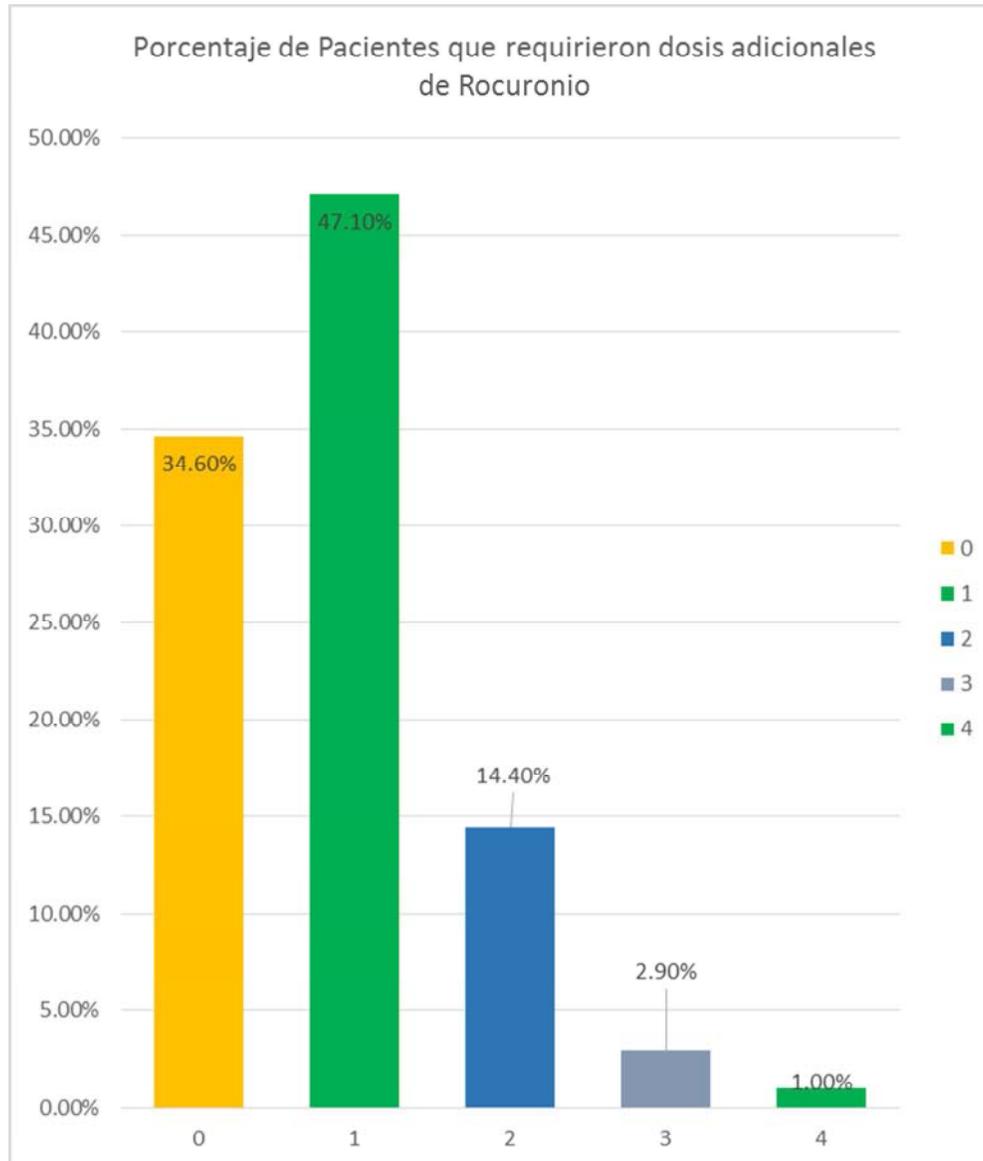


Tipos de Cirugías	
Apendicectomía	22.10%
Colecistectomía	68.30%
Funduplicatura	9.60%

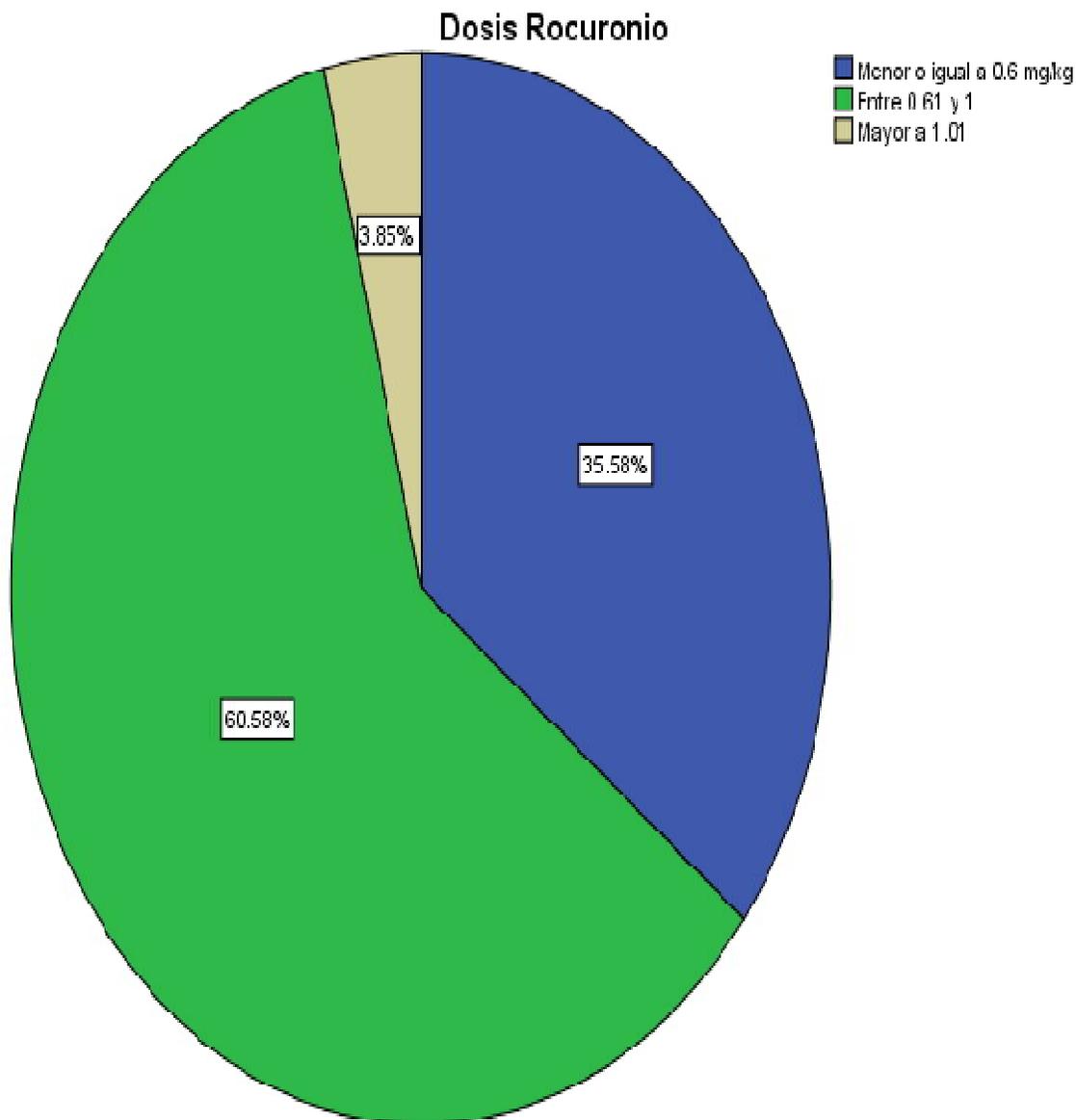
Se requirieron 68 dosis adicionales de rocuronio de las cuales 49 (47.1%) pacientes requirió 1 dosis adicional, 15 (14.4%) 2 dosis adicionales, 3 (2.9%) 3 dosis adicionales, 1 (1%) 4 dosis adicionales y 36 (34.6%) no requirió dosis adicionales para mantenimiento de la relajación.



Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



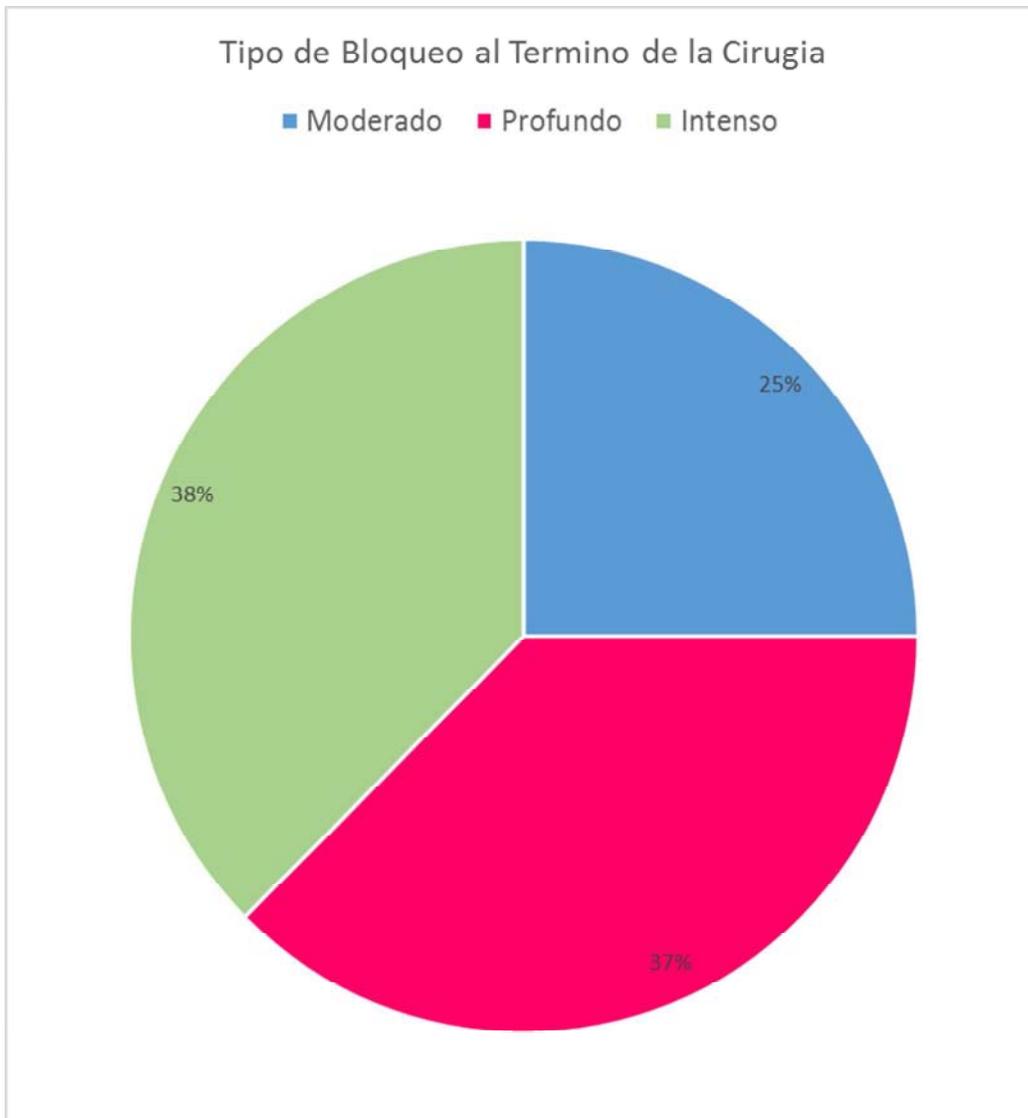
La dosis media de relajante utilizada fue de 49.2 mg, con un rango mínimo de 27 mg y máximo de 93.7mg, desviación estándar de 11.08.



Al término del procedimiento quirúrgico se verificó el tipo de bloqueo que presentaba el paciente, encontrándose que 26 (25%) se encontraba en un bloqueo moderado, 39 (37.5%) se encontraba en un grado profundo y 39(37.5%), presentaba un bloqueo intenso.



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



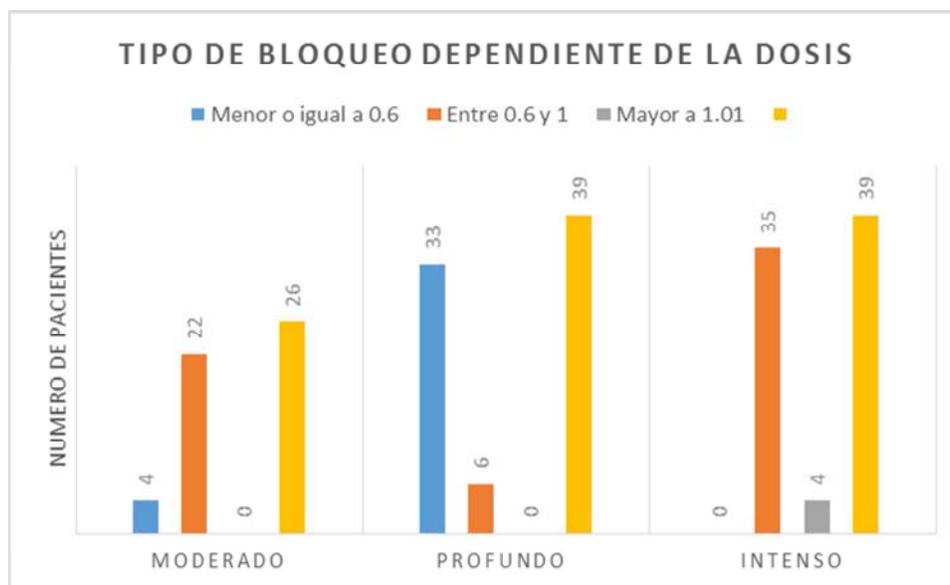
Observamos que el tipo de bloqueo al término del procedimiento, fue totalmente dependiente de la dosis lo que se puede observar en la siguiente tabla.



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



		Tipo de Bloqueo			
Dosis Rocuronio mg/kg		Moderado	Profundo	Intenso	Total
	Menor o igual a 0.6	4	33	0	37
	Entre 0.6 y 1	22	6	35	63
	Mayor a 1.01	0	0	4	4
Total		26	39	39	104



La duración de las cirugías fue de 38 a 158 minutos de duración promedio 63.86 D.E 19.6

Se procedió a administrar el sugammadex a dosis de 2 mg por kg de peso independientemente del grado de bloqueo presentado por el paciente y se registraron los siguientes resultados.

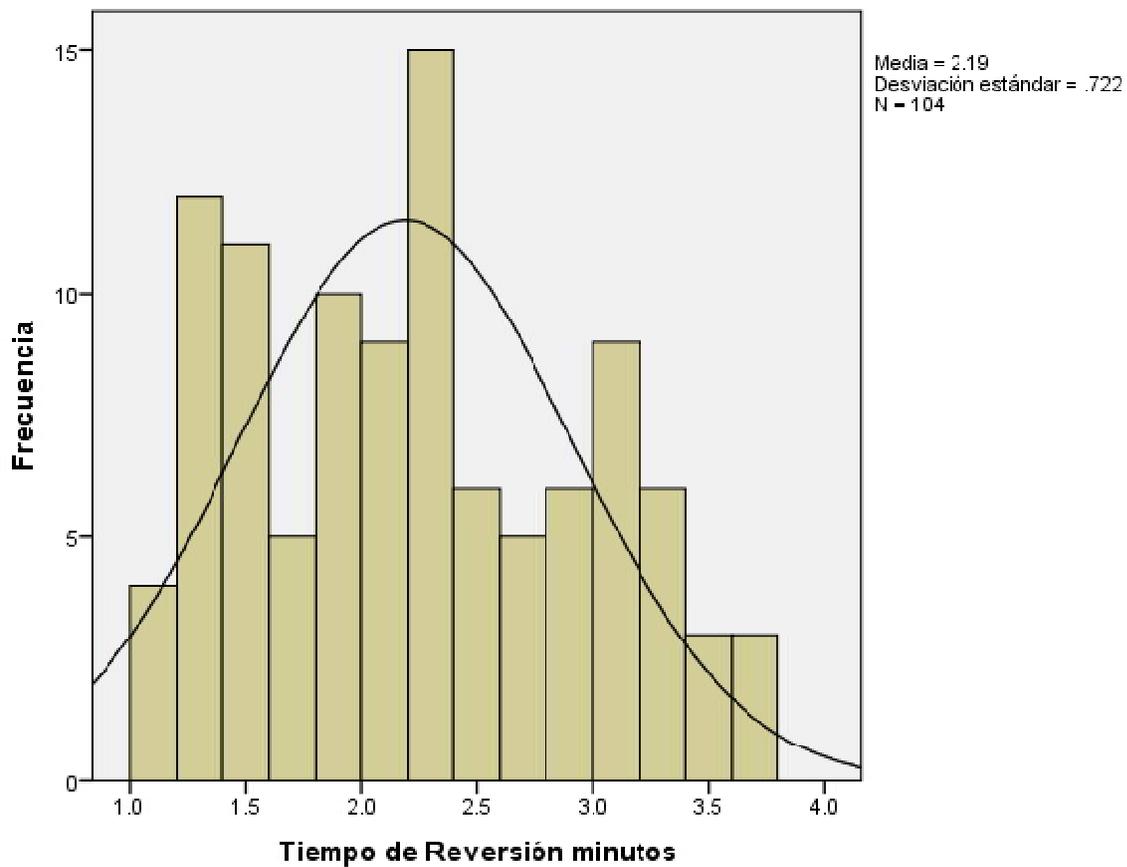
El tiempo desde el inicio de la administración de sugammadex hasta alcanzar un ratio 0.9 fue el siguiente: el tiempo mínimo fue de 1.1 minutos y el máximo de 3.6 con una media de 2.1 y una desviación estándar de 0.72.



Departamento de Investigación GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Tiempo de Reversión	
Media	2.1
Desviación Estandar	0.72
Mínimo	1.1
Máximo	3.6



Respeto a las variables hemodinámicas posterior a la administración del medicamento con respecto a las basales encontramos lo siguiente:



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Con respecto a la PAM basal con la presentada a el momento de la reversión, la correlación presento, T de student (-2.31) con una diferencia significativa ($p = 0.023$) entre las dos mediciones, lo que significa que se presentó un aumento de la PAM al momento de la reversión.

Diferencias Emparejadas								
PAM Basal- PAM reversión	Media	Desviación Estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia		t	gl	Sig (bilateral)
				Inferior	Superior			
	-1.240	5.46	0.53543	-2.30	-0.178	-2.31	103	0.023

La frecuencia cardiaca basal y la reportada en el momento de la reversión no se presentaron diferencias significativas.

Estadística de muestras emparejadas.				
	Media	N	Desviación Estandar	Media de error estándar.
FC Basal	77.1	104	9.62	0.944
FC Reversion	77.1	104	9.62	0.943



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Parámetros hemodinámicos desde la inducción hasta la reversión

	Inducción	30 min	60 min	90 min	120 min	150 min	Reversión
	n=104	n=104	n=53	n=12	n=1	n=1	n=104
	media (rango)						
PAM mmHg	68.94 (58-85)	70.5 (59-85)	71.71 (65-80)	69.83 (66-77)	76	78	88.68 (72-110)
FC lpm	63.43 (52-76)	64.84 (55-78)	67.76 (59-82)	62.25 (55-69)	69	70	77.16 (56-106)
SpO2 %	99 (97-100)	99.58 (98-100)	99.43 (98-100)	99.33 (99-100)	99	99	99.58 (98-100)
Temp C	36.57 (36-37.3)	36.38 (36-36.9)	36.39 (36-36.8)	36.2 (36-36.6)	36.5	36.5	36.38 (36-36.9)
CO2 %	31.84 (30-33)	30.35 (26-35)	29.94 (28-32)	29.58 (28-31)	29	29	41.57 (36-49)

En cuanto a los signos clínicos de relajación residual, posterior a la reversión se consiguieron los siguientes datos:

Signos clínicos de Relajación Residual								
	Extubación		Recuperación		15 minutos		30 minutos	
	Si	No	Si	No	Si	No	Si	No
Nivel de conciencia (conciente, orientado y cooperador) (1 SI/ 2 NO)	89 (85.6%)	15 (14.4%)	92 (88.5%)	12 (11.5%)	104 (100%)		104 (100%)	
Elevación de la cabeza >5s (1 SI/ 2 NO)	101 (97%)	3 (2.9%)	103 (99%)	1 (1%)	104 (100%)		104 (100%)	
Efectividad de la tos. (1 SI/ 2 NO)	101 (97%)	3 (2.9%)	102 (98.1%)	2 (1.9%)	104 (100%)		104 (100%)	
Apertura ocular más de 5 segundos. (1 SI/ 2 NO)	98 (94.2%)	6 (5.8%)	98 (94.2%)	6 (5.8%)	104 (100%)		104 (100%)	



Departamento de Investigación
GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN



Disnea (1 SI/ 2 NO)	0	104 (100%)	0	104 (100%)	104 (100%)		104 (100%)	
SPO2 (1 SI/ 2 NO)	95-99%		96-99%		98-100		98-100%	

En la tabla anterior se observa que durante la extubación, el 97% de los pacientes podían seguir indicaciones, elevaron la cabeza más de 5 segundos, la tos era efectiva, en el 94.2% presentaban apertura ocular por más de 5 segundos, ningún paciente manifestó disnea y la saturación se encontró dentro de un rango de 95-99%.

Ya en el área de recuperación el porcentaje de pacientes quienes pudieron elevar la cabeza, y tenían una tos efectiva fue de 99 y 98.1% respectivamente, los pacientes con una apertura ocular mayor de 5 segundos permaneció igual 94.2%, así como continuo sin manifestar disnea y con un rango de saturación esta vez del 96-99%.

Las mediciones de estos signos clínicos a los 15 y 30 minutos prácticamente fueron iguales con un 100% de los pacientes que podían realizar las indicaciones, ningún paciente con datos de disnea y mantenían saturación del 98-100%.

Los efectos adversos relacionados con la administración de sugammadex en los estudios con un mayor tamaño muestral son náuseas, vómitos, bradicardia, hipertensión e hipotensión, oliguria, vértigo, cefalea, tos.

En nuestro trabajo hemos registrado dos efectos adversos principales (náuseas y aumento en la PAM en relación con la basal) significativa ($p = 0.023$) entre las dos mediciones, lo que significa que se presentó un aumento de la PAM al momento de la reversión.

CONCLUSIONES.

Sugammadex es una molécula de γ -ciclodextrina modificada que encapsula e inactiva los relajantes neuromusculares esteroideos, tales como el rocuronio y vecuronio, revirtiendo rápida y completamente sus efectos; además no provoca efectos autonómicos secundarios. Su empleo permite niveles más profundos de BNM, prácticamente hasta el final del procedimiento quirúrgico, y la reversión pronta de este bloqueo a pocos minutos de finalizarla. De esta manera, existe una mayor flexibilidad en el uso de estos relajantes neuromusculares.

Aunque serán necesarios en el futuro estudios más amplios sobre el tema para conocer su riesgo-beneficio real, podemos concluir que sugammadex revierte de forma eficaz y segura en menos de 3 minutos, el bloqueo mantenido con rocuronio; además no provoca efectos autonómicos secundarios.



Dirección Médica
Subdirección de Regulación y Atención Hospitalaria

Departamento de Investigación
**GUIA PARA LA ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO DE
INVESTIGACIÓN**



Su empleo permite niveles más profundos de BNM, prácticamente hasta el final del procedimiento quirúrgico, y la reversión pronta de este bloqueo a pocos minutos de finalizarla. De esta manera, existe una mayor flexibilidad en el uso de estos relajantes neuromusculares.

En lo relativo a su seguridad, en el presente estudio no se presentó ningún efecto secundario serio. Adicionalmente, no se ha reportado recurrencia del BNM con su uso ni tiene efectos secundarios colinérgicos, con lo que parece tener un aceptable perfil de seguridad.