



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL REGIONAL GENERAL IGNACIO ZARAGOZA
(ISSSTE)**



**“EFECTIVIDAD DEL SUGAMMADEX EN COMPARACIÓN CON NEOSTIGMINA
COMO ANTAGONISTA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN
COLECISTECTOMÍA LAPAROSCÓPICA”**

**TESIS QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALIDAD EN
ANESTESIOLOGÍA**

PRESENTA:

DR. EDGAR IVÁN ALARCÓN VERDIGUEL

ASESOR DE TESIS:

DR. VÍCTOR MANUEL ESQUIVEL RODRÍGUEZ

DR. MIGUEL PINEDA SÁNCHEZ

DRA. MAGALI DELGADO CARLO

MEXICO, D.F.

14 MARZO 2015



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.



**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE
LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

HOSPITAL REGIONAL "GENERAL IGNACIO ZARAGOZA"

DR. RENÉ GARCÍA SÁNCHEZ
COORDINADOR DE CAP. E INV. HOSP. REG. I. ZARAGOZA

DR. ARMANDO PÉREZ SOLARES
JEFE DE ENSEÑANZA HOSP. REG. I. ZARAGOZA

DRA. MIRNA MAGALI DELGADO CARLO
PROFESOR TITULAR DE ANESTESIOLOGÍA
HOSP. REG. I. ZARAGOZA

DR. MIGUEL PINEDA SÁNCHEZ
JEFE DE ANESTESIOLOGÍA

DR. VÍCTOR MANUEL ESQUIVEL RODRÍGUEZ
ASESOR DE TESIS

AGRADECIMIENTOS

A Dios que sé que siempre está conmigo.

A mis papás por darme el mejor ejemplo a seguir, así como las herramientas para triunfar en lo que me he fijado como metas.

A mi esposa por haber estado a mí lado en esta aventura, por todo su apoyo y todos nuestros desvelos, pero más que nada por ser el amor de mi vida.

A mi hermano por ser mi amigo en las buenas y en las malas y por estar ahí siempre.

A mi bebé por ser un motor para continuar creciendo en todos los aspectos.
Aunque aún no te conozco, te amo.

A mi familia que siempre me ha apoyado y ha estado conmigo.

A mis amigos, que sin ellos no hubiera podido realizar éste sueño, muchas gracias por todo lo brindado en éste proyecto. Cada uno sabe a qué me refiero.

A mis maestros y compañeros por todas las enseñanzas y experiencias que dejaron huella en mi vida personal y profesional

A todos muchas gracias por todo. "Dios los bendiga".

INDICE

• Resumen.....	5
• Abstract.....	6
1. Introducción	7
2. Marco teórico.....	8
3. Planteamiento del problema.....	22
4. Justificación.....	23
5. Objetivos.....	24
6. Diseños.....	25
7. Material y Métodos.....	25
a. Criterios de inclusión.....	28
b. Criterios de exclusión.....	28
c. Criterios de eliminación.....	28
d. Variables.....	29
e. Validación de datos.....	30
8. Consideraciones éticas.....	30
9. Resultados.....	31
10. Discusión.....	41
11. Conclusiones.....	42
12. Bibliografía.....	43

RESUMEN.

Título. Efectividad del Sugammadex en comparación con Neostigmina como antagonista del bloqueo neuromuscular en colecistectomía laparoscópica

Introducción. Los Relajantes Neuromusculares (RNM) se han usado por casi un siglo como coadyuvantes de la anestesia, son de especial importancia en optimizar las condiciones de intubación y en aquellos procedimientos donde mantener al paciente inmóvil facilita la realización del acto quirúrgico. Sin embargo, la recuperación incompleta del bloqueo neuromuscular es reconocida como una entidad con potencial de generación de complicaciones postoperatorias desde leves hasta fatales. De ahí que el monitoreo de la función neuromuscular es de gran importancia en la práctica anestesiológica, pues resulta interesante conocer el grado de relajación neuromuscular en que se encuentra el paciente. Para evitar complicaciones postoperatorias en los pacientes quirúrgicos que reciben relajantes musculares no despolarizantes se deben antagonizar los efectos residuales de los mismos, con uso de drogas anticolinesterásicas, cuya acción se basa en la inhibición de la acetilcolinesterasa mediante la formación reversible de un complejo éster carbamil en la porción éster de la parte activa de la colinesterasa en la placa motora, lo cual aumenta los niveles de acetilcolina en la periferia de ésta, favoreciendo la interacción entre la acetilcolina y el receptor consecutivamente, revirtiendo el bloqueo neuromuscular. El otro mecanismo, es a través de la disminución activa de la cantidad de bloqueador neuromuscular presente en el plasma mediante la encapsulación e inactivación de las moléculas libres de fármaco.

Objetivo. Comparar la efectividad de Sugammadex como antagonista del bloqueador neuromuscular en comparación con neostigmina.

Metodología. De acuerdo a los criterios de inclusión se solicitó el consentimiento informado a los pacientes que serían sometidos a colecistectomía laparoscópica y mediante técnica de aleatorización se le asignó el medicamento A o B a administrar para revertir el bloqueo neuromuscular y mediante el Tren de Cuatro se evaluó el grado de profundidad de bloqueo y el tiempo de recuperación.

Resultados. En su mayoría se trataron de pacientes del género femenino, mayores de 40 años. La recuperación neuromuscular y el tiempo de inicio de acción fueron 5 veces más rápido con el Sugammadex que con la Neostigmina. De igual manera, al tener en el estudio, una población mayor de 42 años se tiene un mayor riesgo de enfermedades crónico-degenerativas, lo cual puede explicar que la mayoría de los pacientes estudiados tenían una valoración de ASA 2.

ABSTRACT.

Title. Effectiveness of Sugammadex compared with Neostigmine as an antagonist of neuromuscular blockade in laparoscopic cholecystectomy

Introduction. Anticholinesterase drugs, whose action is based on inhibition of acetylcholinesterase enzyme in the endplate and the other mechanism, is through active decreasing in the amount of neuromuscular blocker present in plasma by encapsulating and inactivating the free drug molecules. The Neuromuscular relaxants (MRI) have been used for nearly a century as an adjunct to anesthesia, and are especially important in optimizing the conditions for intubation and in those procedures which keep the patient still facilitates the completion of surgery. However, the incomplete recovery from neuromuscular blockade is recognized as entity generating potential postoperative complications from mild to fatal. Hence, monitoring of neuromuscular function is of great importance in anesthesiology, because it is interesting to know the degree of neuromuscular relaxation in which the patient is. To avoid postoperative complications in surgical patients receiving non-depolarizing muscle relaxants should antagonize residual effects thereof, with use of Anticholinesterase drugs, whose action is based on inhibition of acetylcholinesterase by reversible formation of an ester carbamyl in ester portion of the active part of cholinesterase endplate, which increases levels of acetylcholine in the periphery thereof, favoring the interaction between acetylcholine and receiver consecutively, reversing neuromuscular blockade. The other mechanism is activated through the decrease in the amount of neuromuscular blocker present in plasma by encapsulating and inactivation of free drug molecules.

Objective. Sugammadex compare the effectiveness of neuromuscular blocker antagonist compared with neostigmine.

Methodology. According to the inclusion criteria, patients who would be undergoing laparoscopic cholecystectomy informed consent was requested, and by randomization technique was assigned drug A or B to be administered to reverse neuromuscular blockade and by Train of four evaluated the degree of locking depth and recovery time.

Results. Most of the patients were female, aged 40 years. The neuromuscular recovery and time of onset was 5 times faster with Sugammadex than with Neostigmine. Similarly, having in the study over 42 years old population, have an increased risk of chronic degenerative diseases, which may explain that most of the studied patients had an ASA score of 2.

INTRODUCCIÓN.

La anestesia general se puede definir como un estado inconsciente, con efectos de analgesia, relajación neuromuscular y depresión de los reflejos. La cual presenta tres fases: a) inducción; b) mantenimiento; c) recuperación. En la inducción de la anestesia general se deben cumplir tres objetivos: hipnosis, analgesia y relajación neuromuscular.

La introducción de los relajantes neuromusculares desde el uso del curare, contribuyó a facilitar la realización de procedimientos quirúrgicos. Su uso ha llevado también a un mejor manejo de los pacientes en las salas de cuidados intensivos, en lo relacionado a ventilación mecánica. El relajante neuromuscular ideal debería caracterizarse por presentar una acción no despolarizante, breve y no acumulativa, con un inicio de acción y una posterior recuperación rápida, fácilmente reversible mediante el empleo de antagonistas farmacológicos y con escasos efectos secundarios.

En la anestesia general se requiere de relajación neuromuscular, pero no es deseable que la misma se extienda más allá del período operatorio. Por eso, se requiere de su antagonismo, por un uso de drogas apropiadas, tomando en cuenta factores como: relajante utilizado, profundidad del bloqueo, la farmacología del agente de reversión y las características clínicas del paciente, así como su grupo etario o la presencia de disfunción orgánica previa. Para prevenir el bloqueo residual, debe evitarse en lo posible el uso de relajantes neuromusculares de acción prolongada, sin antagonizar el bloqueo hasta que no se obtengan al menos dos respuestas en la prueba de tren de cuatro, y con un nuevo fármaco que incluso permite su uso para el antagonismo después de 3 minutos de haber administrado el relajante neuromuscular.

MARCO TEÓRICO.

Los Relajantes Neuromusculares (RNM) se han usado por casi un siglo como coadyuvantes de la anestesia, y son de especial importancia en optimizar las condiciones de intubación y en aquellos procedimientos donde mantener al paciente inmóvil facilita la realización del acto quirúrgico. Su uso hace posible que se lleven a cabo intervenciones que requieren de movimientos exactos (3).

El uso clínico de los relajantes neuromusculares se plantea siempre que se requiere intubación endotraqueal, debido a que los tejidos de esta zona son muy reflexógenos y siempre que la cirugía que se va a realizar requiera la relajación de los tejidos musculares para su realización. Estos relajantes se clasifican en despolarizantes y no despolarizantes (1).

Los Relajantes musculares despolarizantes (RMD) actúan como agonistas de los receptores nicotínicos de la placa motriz, pero al contrario que la acetilcolina, no son metabolizados por la acetilcolinesterasa, por lo que persisten largo tiempo en la unión neuromuscular. La activación repetida del receptor conduce a una reducción progresiva de la respuesta de éste y a una pérdida de la excitabilidad muscular. El único RMD utilizado hoy día es la succinilcolina o suxametonio. Es el de acción más corta y más rápida, su indicación por excelencia es la inducción e intubación rápida. La reversión del bloqueo de los RMD se produce por su metabolización por la colinesterasa plasmática (pseudocolinesterasa), siendo la duración de sus efectos muy corta (7 minutos) (1).

Los Relajantes Musculares no despolarizantes (RMND) también se unen a los receptores postsinápticos nicotínicos, pero actúan como antagonistas competitivos. Como consecuencia, no se produce la despolarización necesaria para propagar el potencial de acción muscular. Los más utilizados son: Pancuronio, Vecuronio y rocuronio (compuestos esteroideos) y Atracurio, Cisatracurio y Mivacurio (bencilisoquinolonas). La instauración de la relajación muscular es rápida y se observa una debilidad motora inicial que progresa a parálisis muscular. Rocuronio es el de elección en la inducción de secuencia rápida. El bloqueo de los RMND se revierte por su redistribución, metabolismo hepático y excreción o por agentes reversores específicos, ya sea por la administración de acetilcolina o por la administración de anticolinesterásicos que aumentan la cantidad de acetilcolina endógena disponible para competir por los receptores (1).

En presencia de estados patológicos o fármacos que alteren la respuesta normal a los relajantes, el monitoreo permite un manejo más ajustado y preciso de los RMND en el intraoperatorio, mayor control del antagonismo y un elemento diagnóstico y pronóstico en el postoperatorio inmediato. La recuperación incompleta del bloqueo neuromuscular ha sido evaluada en diversos centros a nivel mundial y reconocida como entidad con potencial de generación de complicaciones postoperatorias desde leves hasta fatales.

La vía final común a ellas ha sido tanto la insuficiencia ventilatoria como la debilidad muscular con incapacidad para evitar la obstrucción de la vía aérea o la aspiración de contenido gástrico, así como las consecuencias del insuficiente intercambio gaseoso. El reconocimiento del bloqueo neuromuscular residual y la prevención de las complicaciones competen tanto al anestesiólogo del quirófano como al personal de la sala de recuperación. Dos conceptos básicos deben considerarse respecto de la adecuación de la función neuromuscular al final de una intervención quirúrgica, los cuales son la necesidad de reconocer por un medio objetivo el estado actual de la transmisión neuromuscular y la consideración pronóstica de dicho estado, evaluando los factores incidentes en la farmacodinamia y la farmacocinética del relajante, que pueden o no atentar contra el sostenimiento del grado de recuperación del paciente. El único medio idóneo para evaluación neuromuscular al final de la operación es el monitoreo de las respuestas musculares a la neuroestimulación de un tronco nervioso motor periférico, Tren de cuatro (2).

Rocuronio

El rocuronio fue introducido a la práctica clínica en 1995. Es estructuralmente similar al vecuronio pero menos potente, y luego de una dosis convencional de 0,6 mg/kg (600 mcg/Kg) tiene un rápido inicio de acción y una duración intermedia comparado con los demás Relajantes Neuromusculares no despolarizantes. Su rápido inicio de acción es su principal ventaja, aunque además el rocuronio tiene mínimo efecto en el sistema cardiovascular, podría llegar a tener un leve efecto vagolítico pero no causa liberación de histamina. Es eliminado principalmente por vía biliar en un 55% y por vía renal en un 35% (3).

La administración conjunta de agentes anestésicos inhalados produce una potenciación de su efecto que se traduce en disminución del ED50 y ED90, (Dosis efectiva de un medicamento a la dosis mínima capaz de producir el efecto deseado de la droga. La dosis que produce el efecto deseado en el 50% de la población y la dosis efectiva que produce el efecto deseado en el 90% de la población). Prolongación del tiempo de recuperación y disminución en las velocidades de infusión cuando estas son utilizadas. En los pacientes con enfermedad renal, el inicio de acción de la dosis en bolo es similar al del paciente con función renal normal, sin embargo el tiempo de recuperación se encuentra prolongado en especial en aquellos pacientes con depuración de creatinina < 10ml/min, clínicamente se observa una diferencia de aproximadamente 17 minutos TOF (Tren de cuatro) $\geq 0,7$ (49 minutos en pacientes con falla renal vs. 32 min en paciente sanos). El tiempo de recuperación también se altera en pacientes con falla hepática, el estudio realizado por Van Miert y colaboradores encontró que después de 0.6 mg/kg la recuperación hasta un TOF $\geq 0,7$ era de 114 minutos y 76 minutos en pacientes con cirrosis y en pacientes sanos respectivamente (3).

Se ha evaluado el modelo farmacológico del rocuronio en infusión, encontrándose que se adapta a un modelo tricompartmental, donde el peso y la edad son los principales factores que explican los cambios farmacocinéticos (3).

Acerca de las interacciones con medicamentos se conoce de la prolongación de los tiempos de recuperación de dosis únicas de rocuronio con el uso concomitante de beta bloqueadores, al igual que con bloqueadores de los canales de calcio y aminoglucósidos. Los anticonvulsivantes, en especial la fenitoína en uso crónico, acortan los tiempos de recuperación de la relajación neuromuscular con rocuronio (3).

El rocuronio ya ha sido ampliamente utilizado para facilitar la intubación endotraqueal, incluyendo la secuencia rápida de intubación, mientras el sugammadex lo ha revertido de forma rápida y segura, reportado en numerosos ensayos clínicos. Lee y col. evaluó recientemente la reversión del bloqueo neuromuscular profundo inducido con rocuronio con altas dosis de sugammadex. En este estudio multicéntrico de 110 pacientes de 11 centros médicos (9 de Estados Unidos, 2 de Canadá), la mitad de los pacientes recibieron 1 mg/kg de succinilcolina seguidos de recuperación espontánea; la otra mitad recibió 1,2 mg/kg de rocuronio seguida de 16 mg/kg de sugammadex 3 minutos más tarde. Los pacientes fueron asignados al azar, y ambos grupos recibieron anestesia intravenosa durante el estudio. Ambos grupos de pacientes tuvieron intubación endotraqueal en 1 minuto desde el inicio de la administración del relajante. Los resultados mostraron reversión eficaz y segura de bloqueo neuromuscular profundo inducido con rocuronio por sugammadex. El tiempo promedio de recuperación de la T1 al 10% y T1 al 90% fue significativamente más rápido en el grupo de rocuronio-sugammadex (4,4 y 6,2 minutos, respectivamente) en comparación con el grupo de succinilcolina (7,1 y 10,9 minutos, respectivamente; todo $P < .001$). La media de recuperación es como sigue: T1 al 10%, 1,2 minutos; T1 al 90%, 2,9 minutos; y la relación TOF a 0,9, 2,2 minutos (9).

Neostigmina

Los anticolinesterásicos son fármacos que inhiben la enzima colinesterasa. Su uso en la práctica anestesiológica está relacionado con el antagonismo del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes neuromusculares no despolarizantes. Dentro de los más utilizados se encuentra la neostigmina (4).

La acetilcolinesterasa es una enzima que normalmente hidroliza la acetilcolina (ACh) en colina y a ácido acético. En la unión neuromuscular esta enzima actúa fisiológicamente disminuyendo la cantidad de ACh presente en la cercanía de dicha unión. Durante el bloqueo neuromuscular, compete con los bloqueantes neuromusculares para ocupar el receptor nicotínico. Alguno de ellos reducen además, la liberación de ACh presináptica (4).

Está constituida por moléculas de amonio cuaternario. Produce inhibición de la acetilcolinesterasa mediante la formación reversible de un complejo éster carbamil (carbamilación de la molécula de acetilcolinesterasa) en la porción de la parte activa de la colinesterasa y forman un enlace covalente en sitios tanto aniónicos como esterásicos. Esto aumenta los niveles de Ach y favorece la interacción entre acetilcolina y el receptor por lo que revierte el bloqueo neuromuscular. Es decir, actúa como un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa mediante un mecanismo de unión similar al de la Ach ⁽³⁾. Tanto como esta unión se prolongue, la acetilcolinesterasa será incapaz de hidrolizar su sustrato, sin embargo su separación por hidrólisis como sucede con la unión AchE:acetilcolina es 50 millones de veces más lenta, produciendo un aumento en los niveles de acetilcolina a una concentración que permite la competencia por el receptor de acetilcolina en la placa neuromuscular ⁽⁵⁾.

Una dosis de neostigmina de 40 a 70 µg/kg tiene un tiempo de latencia de 1 minuto, su pico de acción a los 9 minutos, y un tiempo de acción de solo 20 a 30 minutos, es metabolizado en el hígado y aproximadamente el 80% del medicamento se excreta por vía renal en 24 horas, tiene una vida media de eliminación de 15-80 minutos. Dosis mayores no incrementan la reversión (Antagonismo), pero si aumentan los efectos adversos ⁽⁹⁾. El aclaramiento renal contribuye al 50 % de su eliminación, prolongándose la vida media de eliminación en la falla renal. El aclaramiento con función renal normal es de 9 mL/kg/min mientras el metabolismo hepático contribuye al aclaramiento del resto del 50 %, produciéndose el principal metabolito de la neostigmina, el 3-hidroxifenil trimetilamonio que tiene aproximadamente 1/10 de su actividad antagonista. Se estima que con neostigmina, el tiempo promedio de antagonismo es de 22.6 minutos.

La administración de neostigmina se asocia a una gran cantidad de efectos adversos no deseados, ya que tienen efectos muscarínicos cardiovasculares, que incluyen bradicardia por disminución de la conducción en el nódulo AV, vasodilatación con disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) e hipotensión arterial ⁽⁴⁾. Efectos gastrointestinales incluyen un aumento de la actividad de las células parietales y un aumento de la motilidad. Esto puede producir a la vez un aumento de la incidencia de vómitos y náuseas en el postoperatorio, incluso cuando se administre con un anticolinérgico.

Los efectos respiratorios incluyen broncoconstricción secundaria a la contracción del músculo liso bronquial. Se incrementa la actividad de las glándulas secretoras que incluye las bronquiales, lagrimales, salivares, sudoríparas y la actividad pancreática. Los efectos sobre el ojo incluyen miosis y dificultad para enfocar. Probablemente un amonio cuaternario soluble en lípidos tiene muy limitada la penetración a través de la barrera hematoencefálica, por lo que produce muy pocos efectos sobre el SNC con las dosis normalmente utilizadas en la práctica anestésica ⁽⁵⁾.

Uno de los inconvenientes de la neostigmina es la imposibilidad de utilización en pacientes con bloqueo profundo, así como su retardo de acción en casos de bloqueo moderado y uso de infusiones. Diversos estudios no encuentran diferencia entre la recuperación espontánea y la administración de neostigmina previo a la obtención de T2, lo que pone en manifiesto algunas de sus debilidades como medicamento de reversión de la relajación neuromuscular frente a los nuevos agentes ⁽⁹⁾.

Sugammadex

El Sugammadex pertenece al grupo de las ciclodextrinas. Actúa ligando las moléculas de RNM no despolarizante formando un compuesto inseparable e hidrosoluble que es eliminado por vía renal. De esta manera finaliza el efecto del RMND de manera directa, sin modificar las concentraciones de acetilcolinesterasa. En el 2005 se reportó la primera exposición de un ser humano a esta molécula ⁽⁶⁾.

El descubrimiento 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. 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-Glucosil. Su estructura tridimensional consiste de una cavidad hidrofóbica y un exterior hidrofílico por lo que son hidrosolubles y biológicamente estables. Por esta razón las ciclodextrinas se han utilizado y son aprobadas por la FDA. 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 -cyclodextrin) ⁽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 ⁽¹¹⁾.

Es un agente selectivo para la unión y encapsulamiento de RNM no despolarizantes con conformación de amino esteroides entre los que se encuentran el rocuronio, el vecuronio y el pancuronio, impidiendo su unión al receptor de acetilcolina en la placa neuromuscular ⁽⁸⁾.

Presenta una gran afinidad por rocuronio 2,5 veces mayor a la de los otros amino esteroides, y no presenta ningún tipo de actividad hacia la succinilcolina, el cisatracurio, atracurio o mivacurio. El fármaco forma una unión no covalente con el rocuronio y funciona como un agente quelante, la estabilidad de la unión rocuronio-sugammadex está dada por las fuerzas intermoleculares o de van der Waals, puentes de hidrogeno e interacciones hidrofóbicas. Revierte rápidamente la

relajación muscular removiendo el rocuronio de la placa neuromuscular transfiriéndolo al compartimiento central (18).

La farmacocinética del sugammadex muestra una relación lineal dosis dependiente sobre un rango de dosis de 0,1 a 8 mg/kg. La vida media de eliminación es de aproximadamente 100 minutos, donde el 59% al 80% de la dosis administrada es excretada por vía renal por 24 horas, la depuración es de 120L/min, el volumen de distribución es de 18 L (8).

Múltiples estudios confirman la efectividad del sugammadex para la reversión de la relajación muscular. Sorgenfrel y colaboradores compararon la recuperación (TOF > 0,9) luego de una dosis única de rocuronio de 0,6 mg/kg y la administración de sugammadex vs la recuperación espontánea encontrando una respuesta al sugammadex de 1,1 min vs 21 min con la recuperación espontánea. Una de las ventajas del sugammadex es la capacidad para revertir el bloqueo neuromuscular profundo (10). Jones y colaboradores compararon la administración de neostigmina más glicopirrolato vs sugammadex luego de una dosis de rocuronio de 0.6 mg/kg y dosis de mantenimiento de 0.15 mg/kg con el fin de mantener una relajación profunda. La recuperación con sugammadex (TOF > 0,9) se logró en promedio a los 2.9 minutos, contrastando con 50,4 min. Obtenido en el grupo de neostigmina más glicopirrolato (11). El sugammadex también se ha evaluado a diferentes dosis luego de la administración de dosis relativamente altas de rocuronio (1,2mg x kg), el antagonismo muestra una relación dosis dependiente obteniéndose tiempos de recuperación tan cortos como 1,9 minutos en el grupo de 16mg/kg de sugammadex vs 94,2 minutos en el grupo placebo (7).

El único estudio que evalúa el empleo de sugammadex luego de infusión continua de rocuronio (bolo de 0,6 mg/kg y mantenimiento a 7µg/kg/min) es el realizado por Rex y colaboradores en pacientes sometidos anestesia con propofol o sevoflurano (10). La administración de 4mg/kg de sugammadex logra una recuperación (TOF > 0,9) en 1,2 y 1,3 minutos en los grupos propofol y sevoflurano respectivamente. Sin embargo el tipo de cirugía no es homogéneo entre los grupos y no existió comparación directa con anticolinesterásicos (7).

La insuficiencia renal puede llegar a prolongar el tiempo de acción de sugammadex, pero a su vez a prolongar la excreción del complejo sugammadex-rocuronio en especial en los paciente con depuración de creatinina < 30ml/min. No se encuentran reportes con fuerte evidencia acerca de interacciones del sugammadex con otros medicamentos, ni de eventos adversos graves (8).

Monitores de la función neuromuscular

El inicio del uso de los relajantes musculares en la práctica anestesiológica es uno de los avances más importantes en anestesiología. Este hecho aportó una mejor conducción de la anestesia general y una disminución significativa del tiempo quirúrgico, lo cual constituyó un considerable beneficio para los pacientes ⁽²⁾.

El monitoreo de la función neuromuscular es de gran importancia en la práctica anestesiológica, pues resulta interesante conocer qué grado de relajación y en qué momento de ella se encuentra el paciente. Esto resulta aplicable no sólo en el uso cotidiano de estos fármacos, sino en situaciones especiales en los que la respuesta a los relajantes musculares esté impredeciblemente alterada por enfermedades asociadas o por el uso de determinados fármacos ⁽¹⁶⁾.

Este hecho constituye la preocupación de muchos anestesiólogos desde finales de la década de 1940, quienes utilizaron diferentes métodos con el fin de precisar mediante el monitoreo de los mismos los diversos efectos que los fármacos producen ⁽¹²⁾.

Desde épocas remotas el anestesiólogo quiso monitorear la relajación muscular intraoperatoria; sin embargo, inicialmente no existían dispositivos idóneos y se utilizaron algunos utilizados para propósitos no médicos ⁽¹²⁾.

Durante la anestesia no es posible medir la contracción muscular voluntaria, en personas conscientes la precisión de estas pruebas clínicas quedaba limitada por la capacidad individual de reproducir un esfuerzo determinado ⁽¹³⁾.

El monitoreo de la función neuromuscular consiste en la aplicación de un estímulo eléctrico sobre el territorio de un nervio periférico para provocar un potencial de acción; el grado de la respuesta muscular evocada por la corriente cuantificará 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 ⁽¹³⁾.

Todas estas variables de monitoreo se realizan con un estímulo supramáximo, que consiste en un estímulo eléctrico aplicado a un nervio periférico cuya intensidad está ligeramente por encima (20 a 25%) de la necesaria para alcanzar una máxima respuesta; su determinación sirve como referencia a todos los estímulos subsiguientes ya que los resultados serán expresados como un porcentaje de esta respuesta ⁽¹³⁾. Algunos autores, señalaron que cuando es posible utilizar el monitoreo de manera rutinaria se puede hacer un uso adecuado de este tipo de fármacos y de la cantidad de dosis administrada en el momento preciso, por lo que se puede utilizar la reversión sin temor a errores. Con el paciente 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 la

distancia entre el electrodo y el nervio está aumentada por obesidad o edema, la resistencia está aumentada y se requieren 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 (14).

Los nervios más utilizados son el cubital, cuyo estímulo ocasiona la contracción del músculo aductor del pulgar, y 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. Las medidas de las variables respiratorias pueden proporcionar una estimación deficiente de la transmisión neuromuscular por el uso de ciertos fármacos, como hipnóticos, opioides y agentes inhalatorios, que con frecuencia deprimen la función respiratoria (13).

En los inicios del monitoreo de la relajación muscular intraoperatoria no existían dispositivos idóneos para su medición. Los pioneros fueron los dinamómetros, que medían la fuerza muscular para propósitos no médicos. Después se comenzaron a emplear los monitores que medían la fuerza de desplazamiento, entre ellos estaban los mecanomiógrafos, que requerían acondicionamiento y su uso resultaba engorroso (15). Los equipos que proporcionaban una visión del número de respuestas al estímulo eléctrico, fuera por iluminación de un pequeño bombillo, por forma acústica o mediante la valoración del número de respuestas eran muy subjetivos. Uno de ellos es el Myotest. Posteriormente surgieron los equipos que recogían potenciales de acción, en este grupo se encuentra el electromiógrafo, una desventaja es que se estimulan varios músculos circundantes al nervio estimulado (12).

El acelerómetro es un dispositivo que basa sus principios en la segunda ley de Newton, o ley de la dinámica. Si se sabe que la fuerza es directamente proporcional a la masa por la aceleración, en igualdad de masa, la fuerza será proporcional a la aceleración. Para medir la aceleración se ha empleado un dispositivo piezoeléctrico de cerámica que se fija con bandas adhesivas al pulgar, el desplazamiento del mismo crea una señal eléctrica proporcional a la aceleración, la exposición de este electrodo a una fuerza genera un voltaje eléctrico proporcional a la aceleración del pulgar en respuesta a la estimulación nerviosa. Esta señal eléctrica producida cuando se mueve el pulgar es analizada y ejecutada por un sistema de grabación, la cual permite que sea almacenada y posteriormente reproducida a través de una interfase en una computadora personal, previamente programada con un *software* para lectura de tarjeta.

Se ha señalado que la precisión de este método parece ser comparable con las mediciones mecánicas, este equipo fue modificado, actualizado y comercializado como TOF Guard, una de las ventajas de este equipo es que brinda la posibilidad de medir el conteo postetánico (PTC). El conteo de su respuesta y su intensidad

dan una idea del efecto residual ante el cual se está presente. Por otra parte, si en un momento dado no existe ninguna respuesta durante la determinación del tren de cuatro, se podrá considerar que existe un bloqueo total de la transmisión neuromuscular; pero no se sabe cuál es el grado de intensidad del bloqueo, ya que por debajo de cero no hay respuesta. Sin embargo, este método de producción de respuestas mayores a las normales puede dar idea de la intensidad del bloqueo ⁽¹³⁾.

Por último, se cuenta con un dispositivo más moderno llamado Tren de Cuatro, la respuesta evocada depende del patrón de estimulación que se emplee, la cual incluye estímulo único, estimulación tetánica, tren de cuatro (TOF), cuenta postetánica y doble descarga ⁽¹³⁾.

Características del estímulo

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.

Duración.

El tiempo de estimulación no debe ser mayor al del periodo refractario de la unión neuromuscular, el cual oscila entre 0.5 y 1 ms. En la práctica clínica se emplean pulsos de 0.1 a 0.3 ms, constituyendo el rango óptimo para medir la profundidad del bloqueo neuromuscular, además de que el estímulo debe tener forma rectangular.

Si no se cubren estas dos características, el estímulo podría volver a activar una placa neuromuscular que tras salir de su periodo refractario se encontraría en condiciones de volver a provocar una nueva contracción, llevando con ello a malas interpretaciones del grado de bloqueo neuromuscular ⁽¹³⁾.

Intensidad.

Debe ser capaz de estimular todos los axones del nervio que se pretende estimular, cuando se sobrepasa dicha intensidad se dice que el estímulo es supramáximo.

En la mayoría de los casos, cuando se utilizan electrodos de superficie, la corriente requerida es de 30 a 50 mA y cuando se utilizan electrodos subcutáneos el valor requerido es de 10 mA. En algunas condiciones, como en la obesidad y la hipotermia cutánea, la resistencia rebasa los 2 500 Ohm, por lo que se necesitarán intensidades de 50 a 70 mA.

La intensidad es determinada por el voltaje generado por el neuroestimulador, la resistencia y la impedancia de los electrodos, así como la piel y el tejido subyacente. El rango puede ser de 0 a 80 mA ⁽¹³⁾.

Electrodos.

En la mayoría de los casos la estimulación eléctrica se puede llevar a cabo de manera eficaz mediante: Electrodo de superficie: contienen gel conductor que transmite el impulso eléctrico a través de la piel. La impedancia transcutánea se reduce con los electrodos conductivos y la limpieza de la piel.

Agujas subcutáneas: liberan el impulso eléctrico cerca del nervio. Las desventajas incluyen irritación local, infección y daño al nervio, especialmente cuando se colocan sitios intraneurales (13).

Estímulo único

Este patrón de estimulación tiene una utilidad comparativa, por lo que siempre será deseable obtener una respuesta control antes de aplicar un bloqueador neuromuscular, de tal forma que el grado de depresión en la respuesta al estímulo único después de la aplicación del relajante muscular medirá el porcentaje de bloqueo.

Consiste en aplicar un estímulo supramáximo único (15 a 30% mayor que el estímulo máximo que hace que todas las fibras se contraigan) a un nervio periférico a una frecuencia de 0.1 a 1 Hz; es decir, un estímulo cada segundo (0.1 Hz) o un estímulo cada 10 seg (1 Hz), con una duración de 200 ms.

Para que el estímulo único tenga su evaluación real y pueda ser comparable no debe estar precedido por ninguno otro que condicione o modifique su respuesta (13).

Al monitorear la acción de un relajante muscular utilizando solamente estímulos únicos se observa una disminución progresiva en la magnitud de la respuesta hasta que se establece el bloqueo neuromuscular, lo cual se conoce como declinación.

El tiempo de recuperación del estímulo único es de 75% de bloqueo a 25%; es lo que se conoce como índice de recuperación.

Ventajas: Sencillo, Poco doloroso, Útil para cuenta postetánica, Útil durante el inicio de acción del relajante muscular.

Desventajas: Requiere valor de referencia, no sirve para detectar parálisis residual debido a su baja sensibilidad (13).

Estímulo tetánico

Consiste en un estímulo eléctrico repetitivo entre 50 y 200 Hz. En la práctica clínica la frecuencia más utilizada es de 50 Hz mantenida durante cinco segundos. Esta alta frecuencia genera una gran demanda de acetilcolina en la sinapsis neuromuscular y agota los depósitos del neurotransmisor. También existe una acumulación de calcio dentro de la terminal nerviosa (debido a que durante un estímulo tetánico entra una gran cantidad de calcio y no alcanza a ser excretado dentro en la misma proporción) por lo que al aplicar un estímulo normal después de un estímulo tetánico existe una gran liberación de acetilcolina, denominada

facilitación o potenciación postetánica; esto es un fenómeno presináptico que depende de la duración y la intensidad del estímulo tetánico (13).

Ante un estímulo tetánico en el que no existe bloqueo neuromuscular o éste es de tipo despolarizante la contracción muscular producida se mantiene mientras dura el estímulo; si existe un bloqueo no despolarizante, la contracción sufre decaimiento (debido a que el número de receptores de acetilcolina es escaso por estar ocupados por el relajante muscular no despolarizante) (13).

Se debe aplicar con una diferencia de al menos seis minutos entre dos aplicaciones. En la práctica este patrón sirve sólo para cuentas postetánicas.

Ventajas: No requiere calibración, la amortiguación indica parálisis residual, puede diferenciar el tipo de relajante muscular utilizado.

Desventajas: Doloroso, sólo se puede realizar en el paciente anestesiado (13).

Cuenta postetánica

Durante un bloqueo neuromuscular profundo no es posible la evaluación por medio del tren de cuatro, por lo que la cuenta postetánica (CPT) fue concebida para poder monitorear este tipo de bloqueo neuromuscular intenso. En ella se aplica un estímulo tetánico de 50 Hz durante cinco segundos. Después de una pausa de tres segundos se aplican estímulos únicos de 1.0 Hz —de 10 a 20 dependiendo del neuroestimulador utilizado y se cuenta el número de contracciones musculares, lo cual permite calcular el tiempo de reparación del tren de cuatro dependiendo del tipo de relajante muscular utilizado (12). Se ha observado que una CPT de uno a dos indica que la aparición de la primera respuesta de tren de cuatro será en promedio de 35 min para un bloqueo con pancuronio y de siete a ocho minutos con atracurio o vecuronio; una cuenta de 5 indica ausencia de tren de cuatro en los próximos 10 a 15 min y una cuenta de 12 a 15 indica que la aparición, de la primera respuesta del tren de cuatro está a punto de ocurrir. Así, el número de respuestas postetánicas indica indirectamente la profundidad del bloqueo; cuanto mayor es el número de respuestas mejor es la recuperación (13).

La cuenta postetánica se basa en el fenómeno denominado facilitación o potenciación postetánica, un fenómeno presináptico que depende de la duración y la intensidad del estímulo tetánico, en la que existe una liberación exagerada de acetilcolina después de aplicar el estímulo simple, debido a la cantidad exagerada de calcio dentro de la terminal nerviosa. Cada estímulo tetánico distorsiona el estado postetánico de la transmisión neuromuscular durante cinco o más minutos, por lo que no se debe repetir innecesariamente, ya que dará resultados alterados, aparentando una recuperación más rápida (13).

Ventajas: Valora el bloqueo neuromuscular profundo sin respuesta al TOF o al estímulo tetánico.

Desventajas: Doloroso, Induce recuperación muscular, Difícil de evaluar, Imposible repetir antes de cinco minutos.

TREN DE CUATRO

Este patrón de estimulación se empezó a utilizar a principios de la década de 1970 por parte del grupo del Dr. C. Grey, quien lo introdujo como parte de la práctica clínica ⁽¹⁴⁾.

En este patrón para estimular el nervio motor se administran cuatro pulsos supramáximos de 200 ms de duración en intervalos de cada 0.5 seg. Por lo tanto, la frecuencia de estimulación es de dos segundos o el equivalente de 2 Hz; puede ser en forma continua o intermitente. Estos estímulos no se deben repetir con una frecuencia menor de 10 a 12 segundos y de preferencia después de los 20 segundos, ya que su aplicación interfiere con la liberación de acetilcolina. Cada estímulo del tren de cuatro produce una contracción muscular; ante la ausencia de bloqueo neuromuscular las cuatro respuestas serán de idéntica amplitud. Las respuestas pueden ser observadas como cuenta de tren de cuatro, o TOF ratio ($T4/T1 = 1$).⁹ TOF ratio, cociente TDC ($T4/T1$) o relación del tren de cuatro Es la comparación de la altura de la cuarta respuesta dividida por la altura de la primera de un mismo tren de cuatro, tomando a este último como 100% ⁽¹³⁾.

En ausencia de un bloqueador neuromuscular el TOF ratio es de 1. En un bloqueo neuromuscular parcial tipo no despolarizante el ratio disminuye y es inversamente proporcional al grado de bloqueo neuromuscular, es decir 25% (equivalente a un bloqueo de 75%); si se divide este 25% entre 100 (valor del primer estímulo), se obtendrá una relación de TOF de 0.25 ⁽¹⁷⁾.

Cuenta del tren de cuatro

Resulta simplemente de contar o sentir el número de respuestas (0 a 4) después de los cuatro estímulos del T4. Así se puede estimar de manera subjetiva el grado de bloqueo neuromuscular, simplemente contando o sintiendo el número de respuestas evocadas por las cuatro estimulaciones ⁽¹⁹⁾. Ante la ausencia de un bloqueador neuromuscular las cuatro respuestas están presentes; se ha observado que la cuarta respuesta (T4) desaparece cuando entre 75 y 80% de los receptores son bloqueados (altura de la primera respuesta: 25% del control); la tercera respuesta (T3) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 85% (altura de la primera respuesta: 15% del control). La segunda respuesta (T2) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 85 a 90%. La primera respuesta (T1) desaparece a una profundidad de bloqueo de 90 a 98% ⁽¹⁷⁾. De tal manera que se observa que al sentir o contar las respuestas de T4 se puede valorar el bloqueo de manera subjetiva, para dosificar adecuadamente los bloqueadores neuromusculares y evitar la sobredosificación ⁽¹⁹⁾.

Ventajas: Hace innecesario un estímulo único de control, Permite dosificar adecuadamente los bloqueadores neuromusculares, se puede valorar con más certeza un bloqueo residual, permite diagnosticar y observar el curso de un bloqueo dual, no es doloroso, permite conocer el inicio, la intensidad y la recuperación del bloqueo neuromuscular, permite comparar el grado de bloqueo entre un paciente y

otro, permite diferenciar un bloqueo neuromuscular despolarizante de uno no despolarizante. Se puede utilizar en pacientes despiertos siempre y cuando ellos lo sepan (13).

Desventajas: El TOF ratio precisa calibración, Es difícil de evaluar de manera táctil o visual, Es imposible la evaluación cuando T4/T1 sobrepasan 40%, No evalúa el bloqueo neuromuscular profundo, Provoca una relativa incomodidad en el paciente no anestesiado, Genera error en la apreciación de la respuesta cuando se utilizan métodos táctiles o visuales (13).

Estimulación de doble descarga o doble ráfaga (Double Bursa Stimulation)

Este tipo de estimulación fue presentada por primera vez en 1989 por Engbaeck y col., con el fin de detectar con mayor facilidad de forma manual o visual la declinación que se produce con este tipo de estimulación, en comparación con la que se obtiene con el tétanos o el tren de cuatro para diagnosticar parálisis residual (13).

Consiste en la aplicación de dos estímulos tetánicos (50 Hz durante 60 ms) separados por un corto periodo de tiempo (750 ms). Cada serie produce como respuesta una contracción muscular. En un músculo no relajado las dos contracciones son cortas y de igual fuerza, mientras que en el músculo relajado la segunda respuesta es más débil, de tal manera que estas respuestas permiten valorar táctil o visualmente si existe o no declinación, es decir, si existe o no bloqueo neuromuscular residual. El propósito es evaluar el radio resultante de la segunda respuesta sobre la primera respuesta (D2/D1) al tener una buena correlación sobre el TOF radio. Este tipo de patrón presenta una especificidad de 96% para detectar parálisis residual (13).

Ventajas: No necesita calibración, Sencillo y más sensible que el TOF para apreciar de forma visual o táctil la parálisis residual.

Desventajas: Subjetividad e imprecisión, No es tan fiable como el TOF ratio o el tétanos, Es doloroso, Sólo se usa en pacientes anestesiados.

Por todo lo anterior, se concluye que es de gran importancia conocer las ventajas y desventajas de la estimulación de los nervios periféricos para saber cuál utilizar y en qué paciente.

Para evitar complicaciones postoperatorias en los pacientes quirúrgicos que reciben relajantes musculares no despolarizantes se deben revertir los efectos residuales de los mismos, por uso de drogas anticolinesterásicas cuya acción se basa en la inhibición de la enzima acetilcolinesterasa en la placa motora. Para elegir un agente anticolinesterásico se debe considerar: su farmacología, profundidad del bloqueo neuromuscular al momento de iniciar la reversión, relajante muscular usado, disfunción de órganos, edad del paciente, y experiencia

personal del anestesiólogo. La neostigmina es el fármaco más frecuentemente empleado en la actualidad con este fin y la dosis habitual es de 40-50 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ⁽¹³⁾.

Otro mecanismo para revertir los efectos de los BNMND es a través de la disminución activa de la cantidad de BNM presente en el plasma. Esto se consigue por la encapsulación e inactivación de las moléculas libres de fármaco formando un compuesto inactivo que se elimina por orina. En la actualidad está disponible el Sugammadex, un antagonista de este tipo específico para rocuronio⁽¹³⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Neostigmina es el fármaco más utilizado en el antagonismo del bloqueo neuromuscular, este fármaco se asocia a varios efectos secundarios adversos, con tiempo de inicio de acción ya definidos y comprobados, el Sugammadex es un nuevo medicamento con menos efectos adversos y tiempo de acción más rápido. Por lo que es importante su empleo clínico y plantear la siguiente pregunta.

¿Es el Sugammadex un fármaco con inicio de acción y velocidad de antagonismo mayor que la Neostigmina?

JUSTIFICACIÓN

En cirugía abdominal es necesario mantener un bloqueo neuromuscular que se puede prolongar de acuerdo a la duración de la misma, lo que requiere de la administración repetida de medicamentos con dicho efecto, pudiendo resultar en bloqueo neuromuscular persistente. Es por tal motivo que el antagonismo de los bloqueadores neuromusculares es un aspecto importante en el manejo anestésico.

El Sugammadex es un fármaco antagonista de bloqueadores neuromusculares de reciente aparición, específico para el rocuronio, el cual no se ha utilizado en nuestro hospital y teóricamente puede ofrecer beneficios y ventajas sobre la neostigmina, que es el antagonista tradicionalmente utilizado. Éste puede utilizarse a partir de 3 minutos de haberse aplicado el Bloqueador neuromuscular no despolarizante, sin asociarlo con otro medicamento, mayor rapidez de acción y se tienen menos efectos adversos, lo que le confiere seguridad para su administración, incluso de manera rutinaria.

El fármaco antagonista más utilizado es la neostigmina, sin embargo por sus efectos colaterales, el tiempo para su aplicación y la necesidad de asociarlo con anticolinérgico para contrarrestar sus efectos adversos no se recomienda como administración rutinaria.

Lo anterior es importante dado que el bloqueo residual neuromuscular es una complicación muy común en las unidades de reanimación post anestésica, ya que aproximadamente solo un 40% de los pacientes que llegan a estas unidades presentan un tren de cuatro estímulos > 90%.

Estudios realizados en voluntarios sanos muestran que pequeños grados de bloqueo residual (TOF *ratio* 0,7-0,9) se asocian con una alteración de la función faríngea con un mayor riesgo de realizar microaspiraciones, debilidad de los músculos de vía aérea superior con aumento de riesgo de obstrucción de vía aérea, atenuación de la respuesta ventilatoria central a la hipoxia (aproximadamente un 30%) y síntomas desagradables para los pacientes de debilidad muscular generalizada.

Por lo que la necesidad de utilizar un antagonista de Bloqueador neuromuscular no despolarizante es indispensable para disminuir los riesgos antes mencionados en la unidad de cuidados post anestésicos.

OBJETIVOS

GENERAL:

- Comparar la efectividad de Sugammadex como antagonista del BNM en comparación con neostigmina.

ESPECÍFICOS:

- Medir el tiempo de inicio de acción del Sugammadex
- Medir el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular con Sugammadex
- Medir el tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular con Neostigmina

DISEÑO

Se trata de un estudio Prospectivo, longitudinal, aleatorizado, doble ciego, comparativo.

Tamaño de la muestra se toma en base a esta fórmula y da como resultado 36 pacientes por cada grupo dando un total de 72 pacientes.

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

Material y Métodos.

Autorizado por el comité de investigación de bioética.

Se inició la captación de pacientes en el periodo de Octubre – Diciembre de 2014 abarcando a todo paciente programado o de urgencia para colecistectomía vía laparoscópica que cumpliera con los criterios de inclusión, se les realizó la valoración correspondiente para asignarles su riesgo ASA y durante la misma se le explicaron los riesgos del procedimiento anestésico así como la necesidad de utilizar fármacos para el mantenimiento y recuperación del mismo, posterior a ello se obtuvo el consentimiento informado.

Los pacientes fueron aleatorizados, por medio de una tabla numérica aleatoria, se realizó doble ciego, ni los individuos participantes ni los investigadores supieron quién pertenecía al grupo control, solamente después de haberse analizado todos los datos y concluido el experimento, los investigadores conocieron qué individuos pertenecían a cada grupo.

Proceso de aleatorización; se asignó un número al paciente y de acuerdo a la tabla aleatoria generada por un sistema, se estipuló a cuál grupo pertenecía. Se prepararon 3 jeringas con distintas dosis del medicamento aforadas en 20 mililitros de solución salina para el grupo del medicamento A y 3 jeringas para el grupo del medicamento B, de las cuales un anesthesiólogo externo administró la jeringa con la dosis correspondiente de acuerdo al resultado del Tren de Cuatro, sin que el investigador principal y el investigador asociado supieran a que grupo pertenecía el paciente, que fármaco y dosis se estaba administrando, se aplicaron durante un minuto y a partir del término de la jeringa se inició el conteo del tren de cuatro.

Desde el ingreso del paciente a la sala quirúrgica, se monitorizaron las constantes vitales (tensión arterial no invasiva, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, actividad eléctrica cardiaca, saturación de oxígeno, saturación de dióxido de carbono) y se incluyó la utilización del tren de cuatro para valorar el grado de relajación neuromuscular. La administración de los fármacos fue de la siguiente manera:

Jeringa	Sugammadex (A)	Neostigmina + Atropina (B)
1	4 mg para relajación leve	20 mcg para relajación leve + 100-200 mcg
2	6 mg para relajación moderada	30 mcg para relajación moderada + 100-200 mcg
3	8 mg para relajación profunda	40 mcg para relajación profunda + 100-200 mcg

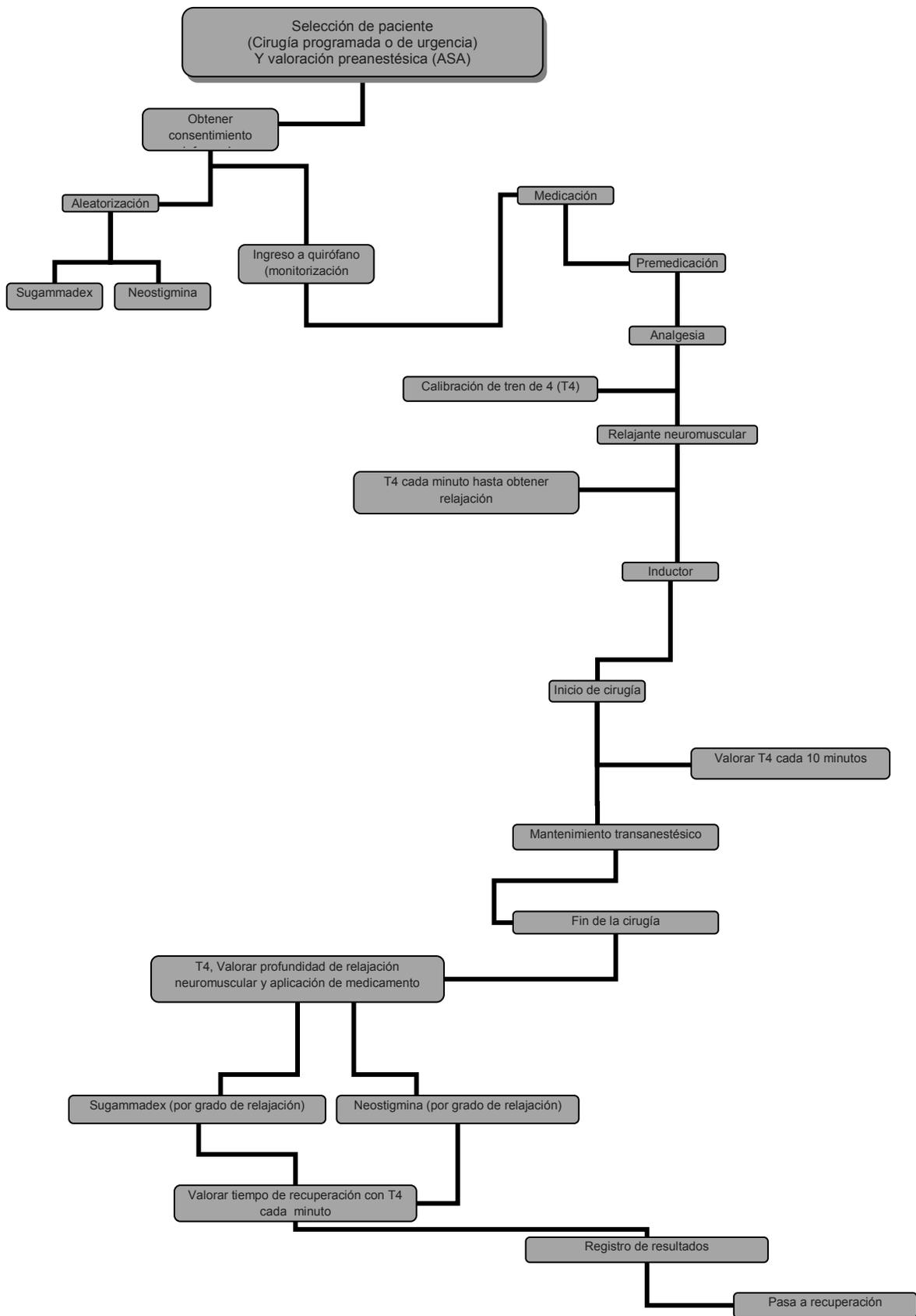
Se administraron medicamentos para inducción anestésica en el siguiente orden:

1. Premedicación
2. Analgésico de tipo opioide
3. Después del efecto máximo del opioide se realizó medición de tren de cuatro. Administración de relajante neuromuscular (Rocuronio 600mcg/kg) D95, monitorización de tren de cuatro cada minuto hasta que presentó el paciente una relajación neuromuscular del 0%, después la monitorización se realizó cada 10 minutos.
4. Inductor

Al finalizar el procedimiento quirúrgico se valoró el grado de relajación neuromuscular y de acuerdo al porcentaje que estableció el tren de cuatro (leve, moderada o profunda) se administró el medicamento asignado para reversión del bloqueo neuromuscular como se indicó en párrafos anteriores.

A partir de su administración se hizo un registro cada minuto del tiempo de recuperación del bloqueo neuromuscular. Realizándose posteriormente el vaciado de dichos datos a la hoja de recolección ya establecida, a partir de la cual se obtuvieron los resultados.

Se incluyeron un total de 72 pacientes en el estudio, siendo 36 pacientes asignados al grupo de medicamento A y 36 pacientes al grupo de medicamento B.



Criterios de inclusión.

- Pacientes de cualquier sexo.
- Pacientes de 18 a 50 años de edad.
- Pacientes con Clasificación ASA 1 y ASA 2 de riesgo físico anestésico.
- Pacientes programados electivos o de urgencia.
- Pacientes a los cuales se les realizará colecistectomía vía laparoscópica.
- Pacientes que acepten participar en el estudio.

Criterios de exclusión.

- Pacientes portadores de patología oncológica que involucre vía biliar.
- Pacientes con alergia a alguno de los medicamentos (Sugammadex / Neostigmina).
- Pacientes con miopatías o patología neuromuscular.

Criterios de eliminación.

- Pacientes que presenten complicación en el transoperatorio que requiera un mayor tiempo quirúrgico.
- Pacientes que tengan complicación transoperatoria y que no se puedan extubar.

VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	MEDIDA	TIPO DE VARIABLE
Genero	Variable biológica y genética	Masculino/femenino	Cualitativa Dicotómica
Edad	Tiempo que ha vivido una persona	Años	Cuantitativa
ASA	Clasificación utilizada para valorar el estado físico general de salud de los pacientes programados para intervención quirúrgica (1 paciente sano, 2 Enfermedad sistémica leve, sin limitación funcional)	Número	Cuantitativa
Cirugía	Procedimiento que consiste en la manipulación mecánica de estructuras anatómicas con fines diagnósticos y/o terapéuticos	Urgente/Electiva	Cualitativa
Inicio de tiempo de acción	Tiempo en que un fármaco inicia su efecto	Minutos/segundos	Cuantitativa
Inicio de tiempo de recuperación	Tiempo en volver en sí o a un estado de normalidad, volver a tomar lo que antes se tenía	Minutos/segundos	Cuantitativa

VALIDACIÓN DE DATOS

Para la descripción de las variables demográficas se realizarán promedios y desviación estándar en caso de distribución normal y mediana y rango intercuartil para una distribución no paramétrica en variables cuantitativas, en variables cualitativas se expresarán porcentajes. Se realizará prueba de t de student en las variables cuantitativas. Se utilizará chi cuadrada para comprar variables cualitativas

Se determinará una significancia estadística con 0.05 y los cálculos se realizarán con STATA 10.0

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los pacientes programados para Colectomía por vía laparoscópica serán informados del protocolo de estudio e ingresarán al mismo previo consentimiento informado.

De Acuerdo a la Norma Oficial Mexicana 006 – SSA3 - 2011 para la práctica de la anestesiología en el punto 11, se realizará toda la documentación del procedimiento anestésico lo cual incluirá signos vitales, hora de inicio y termino del procedimiento anestésico, dosis de los medicamentos y el tiempo en el que fueron administrados, técnica utilizada, tipo y cantidad de líquidos intravenosos administrados, registro de contingencias, accidentes e incidentes y estado del paciente al salir de sala.

De acuerdo a la ley General de Salud se suspenderá la investigación de inmediato, al advertir algún riesgo o daño a la salud del sujeto en quien se realice la investigación. Asimismo, será suspendida de inmediato cuando el sujeto de investigación así lo manifieste.

El Hospital regional General Ignacio Zaragoza cuenta con los recursos necesarios para el manejo de complicaciones presentadas por el uso de estos medicamentos.

RESULTADOS

Los pacientes que se incluyeron en el estudio contaban con las características que se muestran en la Tabla No. 1, siendo la mayoría de pacientes del sexo femenino y menores de 50 años.

Tabla No. 1. Características de la población

Característica	n	Porcentaje
Género		
Femenino	47	65 %
Masculino	25	35 %
Edad		
Mediana (RIC)	37.5 (29-50)	
18 – 25	13	18 %
26 – 33	11	15 %
34 – 41	19	27 %
42 - 50	29	40 %
Peso		
Mediana (RIC)	67.5 (60.5 – 82)	
45 – 50	5	6.9%
51 – 55	5	6.9%
56 – 60	8	11.1%
61 – 65	15	20.8%
66 – 70	16	22.2%
71 – 75	9	12.5%
76 – 80	8	11.1%
81 – 85	6	8.3%
ASA		
1	17	24 %
2	55	76 %
Cirugía		
Electiva	33	46 %
Urgencia	39	54 %

Tabla No. 2 compara las características de los pacientes acorde al tratamiento al que fueron aleatorizados, se observa que en el grupo donde se utilizó el medicamento a prueba (Sugammadex) los pacientes tenían menor edad y un mayor porcentaje de pacientes tenían un ASA de 1.

Tabla No. 2. Comparación de grupos de acuerdo al tratamiento asignado

Característica	Sugammadex	Neostigmina	p
Género			
Femenino	25 (69%)	22 (61%)	0.45 *
Edad			
Promedio (DE)	34.3 (±10.1)	40.1 (±8.4)	0.01**
Peso			
Promedio (DE)	66 (±8.9)	67.6 (±10.7)	0.52**
ASA			
1 (%)	39	8.3	0.002*
Cirugía			
Electiva (%)	41.6	47.2	0.63*
Dosis			
1	22	39	0.14*
2 (%)	47	47	
3	31	14	

*DE: Desviación estándar. * chi cuadrada, ** Kruskal Wallis*

En la tabla No. 3 Se muestra una comparación entre ambos medicamentos sobre el inicio de acción y el tiempo de inicio de recuperación. Siendo el tiempo de inicio de acción menor para el sugammadex, lo mismo que el tiempo de recuperación.

Tabla No. 3 Comparación entre inicio de acción e inicio de recuperación

Tiempo de inicio de Acción	Sugammadex	Neostigmina
2 min	21 (58.3%)	-
3 min	14 (38,8%)	-
4 min	1 (2,7%)	-
6 min	-	1 (2.7%)
7 min	-	1 (2.7%)
8 min	-	4 (11.1%)
9 min	-	11 (30.5%)
10 min	-	11 (30.5%)
11 min	-	5 (13.8%)
13 min	-	2 (5.5%)
14 min	-	1 (2.7%)
Tiempo inicio de Recuperación	Sugammadex	Neostigmina
2 min	21 (58.3%)	-
3 min	14 (38,8%)	-
4 min	1 (2,7%)	-
6 min	-	1 (2.7%)
7 min	-	1 (2.7%)
8 min	-	4 (11.1%)
9 min	-	11 (30.5%)
10 min	-	11 (30.5%)
11 min	-	5 (13.8%)
13 min	-	2 (5.5%)
14 min	-	1 (2.7%)

Tabla No. 4 Comparación de resultados entre Sugammadex y Neostigmina

Tiempo de inicio de Acción	Sugammadex	Neostigmina	p
Promedio (DE) minutos	2.4 (\pm 0.55)	9.7 (\pm 1.58)	0.0001
Tiempo inicio de Recuperación	Sugammadex	Neostigmina	
Promedio (DE) minutos	2.4 (\pm 0.55)	9.7 (\pm 1.58)	0.0001



Gráfico 1.

En el gráfico 1 se muestra la distribución de población por edad sometidos a colecistectomía laparoscópica, reportándose los siguientes resultados, en edades de 18-25 años fueron 13 pacientes (18%), de 26-33 años 11 pacientes (15.2%), de 34-41 años 19 pacientes (26.4%) y de 42-50 años fueron 29 pacientes (40.2%).

Observándose que la frecuencia de colecistectomías se incrementa a partir de los 34 años, siendo mayor en el rango de edad de 42 a 50 años, como se reporta en el párrafo anterior.

Gráfico 2.

El gráfico 2 muestra la distribución de población por peso, siendo mayormente intervenidos aquellos con peso entre los 66-70 kg en un porcentaje de 22.2% (16 pacientes) en comparación con el resto de los grupos, siendo menos frecuente en aquellos de 45-50 y 51- 55 kg respectivamente que representaba el 6.9% (5 pacientes), de la población

Interrelacionando los datos de gráficos anteriores, en su mayoría se trataron de pacientes del género femenino, mayores de 40 años, en un rango de peso de 66-70 kg, y que por tratarse de población mexicana, su talla estándar era de 1.61 metros, lo cual se traduce en pacientes con sobrepeso e inclusive obesidad, conllevando a un incremento en la dosis de los medicamentos utilizados.

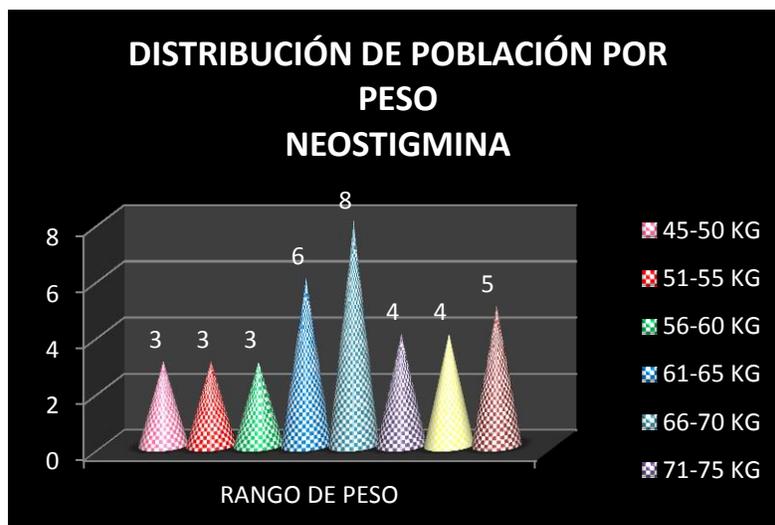
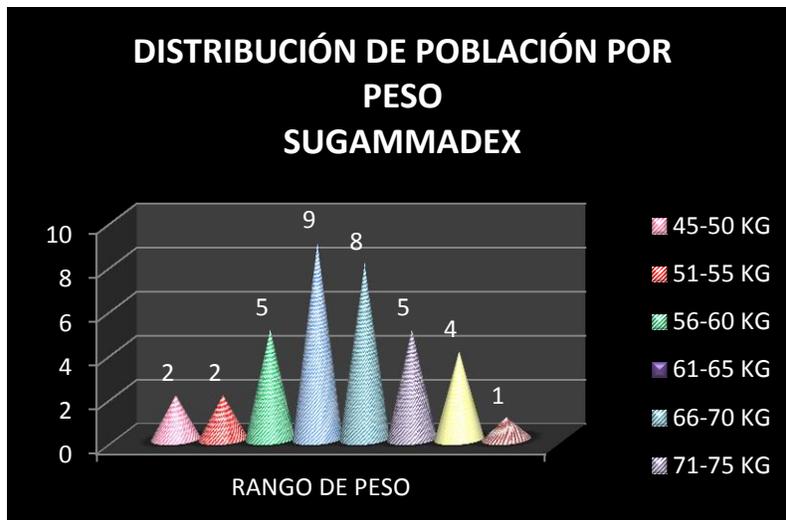


Gráfico 3.

El gráfico 3 muestra la distribución de población por valoración ASA, observándose 55 de los pacientes (76.3%) en ASA 2 respecto a 17 pacientes (23.6%) de ASA 1.

De igual manera, al tener en el estudio, una población mayor de 42 años se tiene un mayor riesgo de enfermedades crónico-degenerativas, lo cual puede explicar que la mayoría de los pacientes estudiados tenían una valoración de ASA 2.

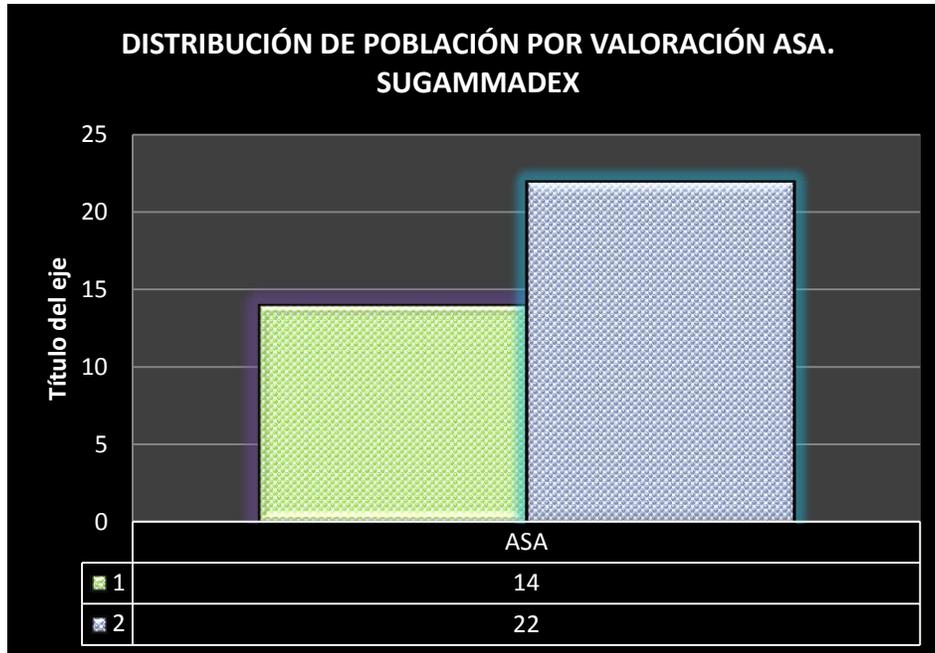


Gráfico 4.

El gráfico 4 esquematiza la distribución de la población de acuerdo al tipo de cirugía al que fueron sometidos los 72 pacientes, reportándose en resultados que el 54.1% (39 pacientes) fueron operados de urgencia mientras 45.8% (33 pacientes) fueron operados de forma electiva.

Se observó que a pesar de una elevada frecuencia de programación de colecistectomías vía laparoscópica de forma electiva, fue superada en un 8.3% por cirugías de urgencia.

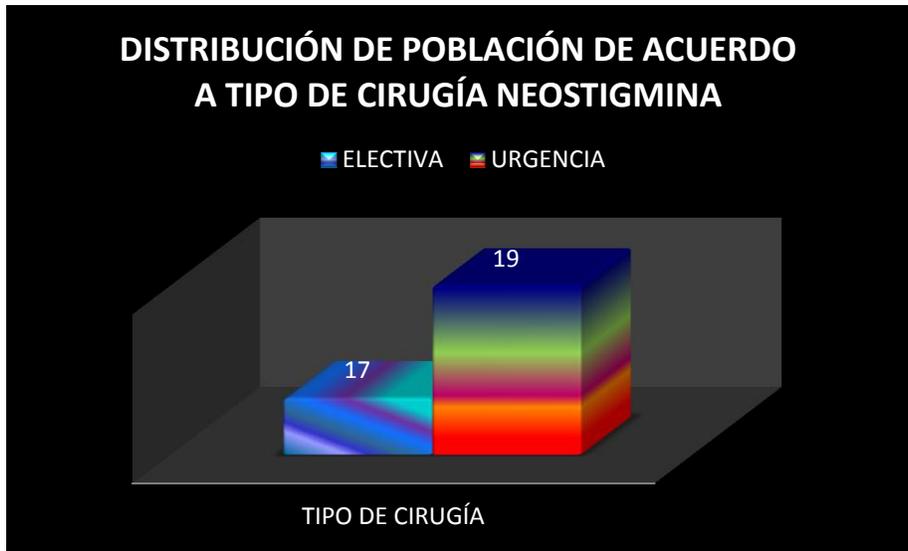
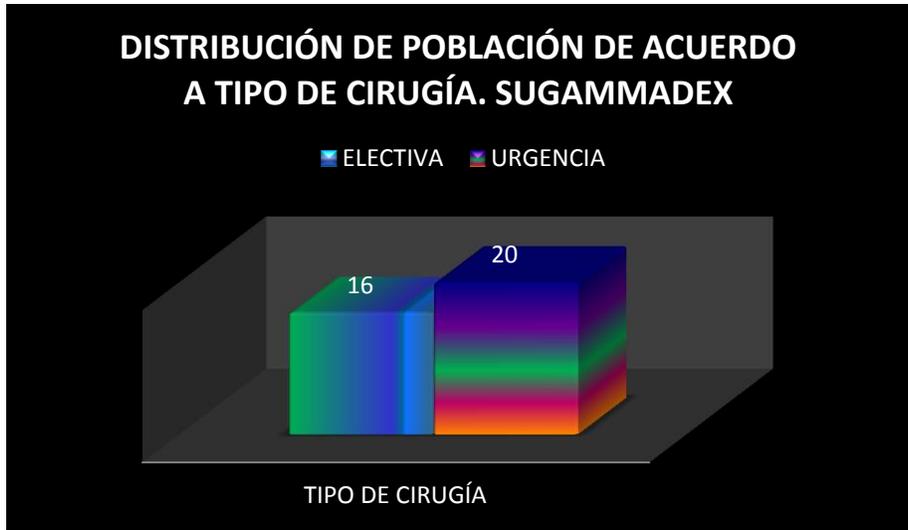


Gráfico 5.

En el gráfico 5 se esquematiza el número de pacientes que utilizó cada una de las dosis asignadas, distribuyéndose de la siguiente manera: 22 pacientes (30.5%) usaron la dosis 1, 34 pacientes (47.2%) utilizaron la dosis 2 y 16 pacientes (22.2%) utilizaron la dosis 3.

Es evidente que la dosis mayormente utilizada fue la 2. Lo cual se traduce en que un gran número de pacientes son egresados a sala de recuperación con bloqueo residual o se prolonga la salida de quirófano a recuperación.

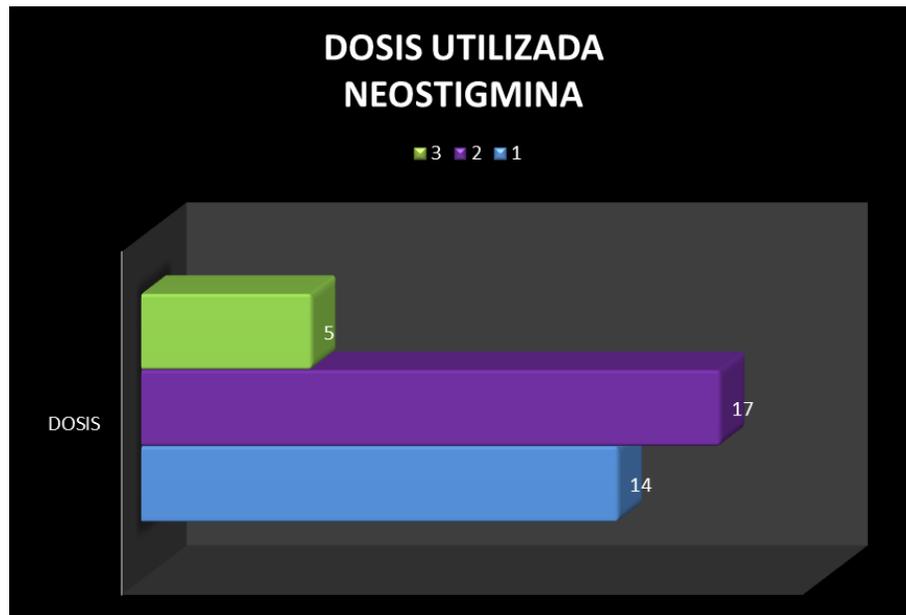
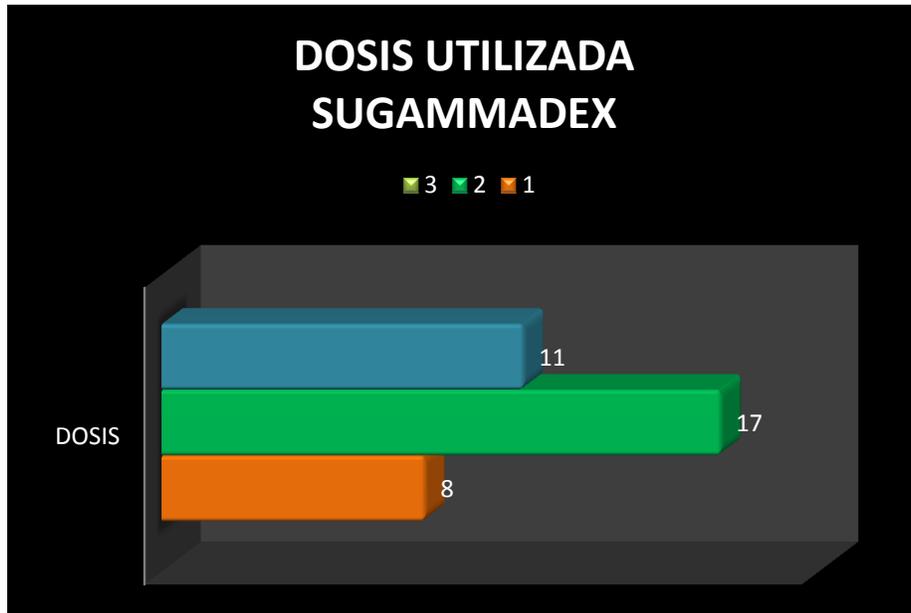
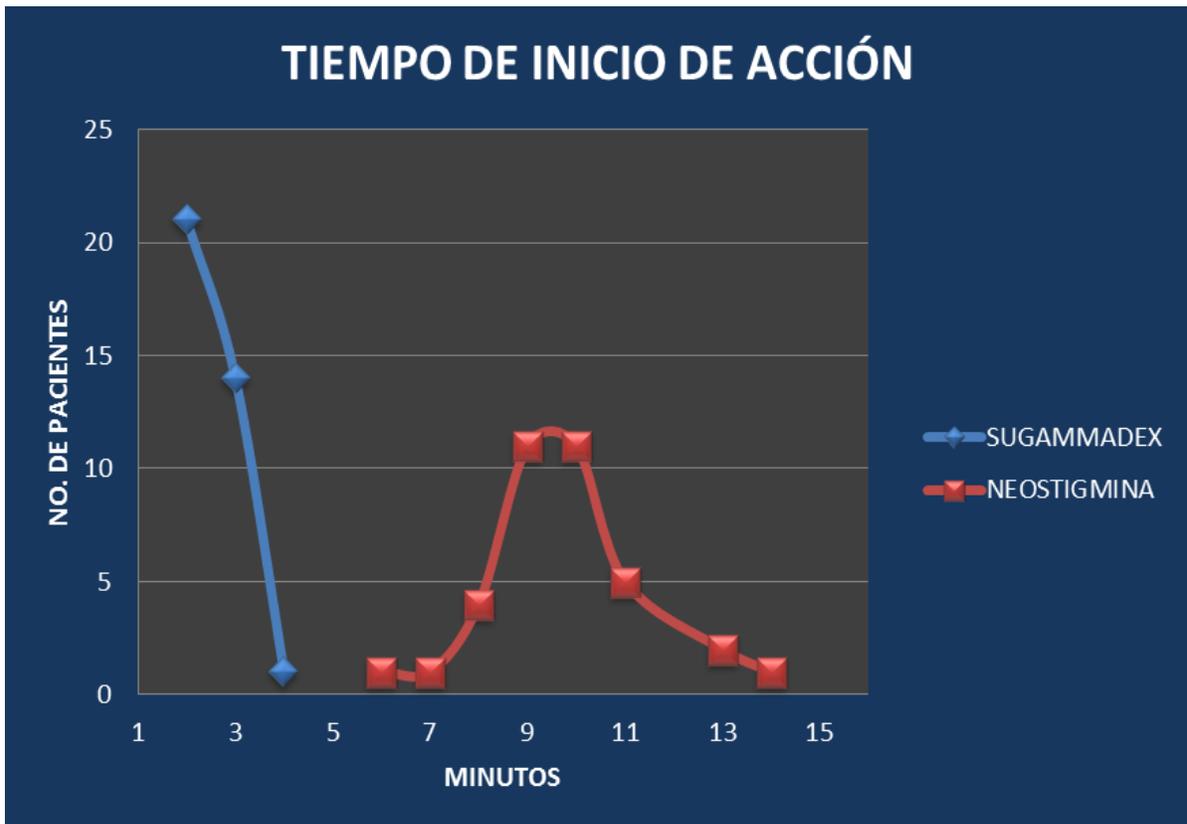


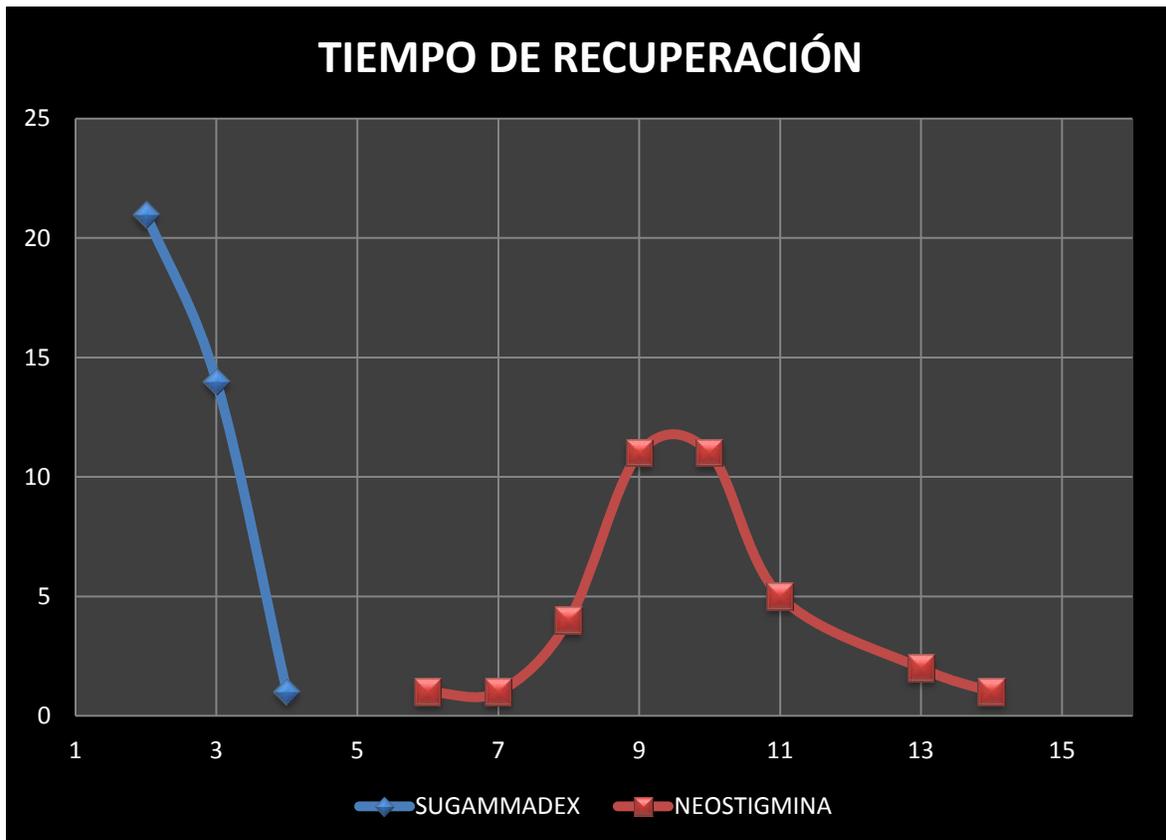
Gráfico 6.



El gráfico 6 esquematiza la comparación en el tiempo de acción entre un medicamento y otro, documentada mediante el Tren de cuatro.

Apreciándose que el inicio de acción con el Sugammadex se lograba en un periodo de 1-3 minutos como máximo versus Neostigmina que se llevaba un periodo de 6-14 minutos aproximadamente.

Gráfico 7.



El gráfico 7 esquematiza el tiempo de recuperación, tomando como parámetro una recuperación del 90%, documentada por medio del Tren de cuatro, la cual es considerada el porcentaje ideal para poder extubar al paciente y egresarlo a recuperación.

Apreciándose de igual manera que la recuperación muscular es mucho mayor con el Sugammadex versus Neostigmina. Siendo similares los resultados que con los del tiempo de inicio de acción.

DISCUSIÓN

Este estudio se realizó en una población sometida a colecistectomía laparoscópica, por ser el procedimiento quirúrgico realizado más frecuentemente en esta Unidad, permitiendo una mayor captación de pacientes y por ser un evento que requiere de anestesia general pero de corta duración, implicando la administración de algún tipo de relajante neuromuscular requiriendo a su vez de la reversión del mismo.

Como ya se ha reportado en la literatura a lo largo de los años, el Sugammadex continúa demostrando su eficacia en la reversión del bloqueo neuromuscular con las ventajas de rapidez de acción en el antagonismo del relajante neuromuscular y de forma consecuente menor riesgo de bloqueo residual y sus complicaciones asociadas, el uso de menor dosis y que no requiere asociación a otros medicamentos, optimizando de esta manera los tiempos y costos en las salas de quirófano. Como se observó en este estudio el Sugammadex tuvo un inicio de acción más rápido, así como un tiempo de recuperación también más corto en comparación a la Neostigmina.

Cabe mencionar que el costo del Sugammadex no ha permitido que sea utilizado de forma rutinaria, sin embargo las ventajas que ofrece dicho medicamento hacen que se valore el costo-beneficio a favor de la seguridad del paciente.

CONCLUSIONES

- Mediante el Tren de cuatro se observó que el 83.3% de los pacientes presentaba relajación leve a moderada a la dosis utilizada de Rocuronio, ameritando el antagonismo del bloqueo neuromuscular.
- Durante la realización del estudio, no se registró ningún tipo de reacción alérgica a ninguno de los medicamentos.
- El Sugammadex fue 4 veces más rápido que la Neostigmina en los tiempos de inicio de acción y de recuperación.
- El Sugammadex demostró ser más eficaz en la reversión del bloqueo neuromuscular.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Generalidades de Anestesiología. E.Soler. M. T. Faus. R. Burguera, J. A. Fernández, P. Mula. Pág. 777-783.
- 2.- Reversión de la relajación neuromuscular y medios de monitoreo. Prof. Dr. * Patricio J. Kelly. Rev. Arg. Anest (2000), 58, 4: 219-232.
- 3.- Sugammadex versus neostigmina en la reversión de la relajación neuromuscular en neurocirugía. Bogotá, Julio 2013.
- 4.- Neostigmine injected 5 minutes after low-dose rocuronium accelerates the recovery of neuromuscular function. Lederer W, Reiner T, Khuenl-Brady KS. J. Clin Anesth. 2010; 22(6):420-4.
- 5.- Actualidad del uso de neostigmina. Revista Cubana Anestesiología y Reanimación vol.12 no.1 Ciudad de la Habana Ene-Abr 2013.
- 6.- Sugammadex: Cyclodextrins, Development of Selective Binding Agents, Pharmacology, Clinical Development, and Future Directions. Arezou Sadighi Akha, Joseph Rosa III, Jonathan S. Jahr. Anesthesiology Clin 28 (2010) 691–708.
- 7.- Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. Core Evidence 2013:8 57–67.
- 8.- Neuromuscular transmission: New concepts and agents. Hans D. de Boer PhD. Journal of Critical Care (2009) 24,36–42.
- 9.- Clinical implications of new neuromuscular concepts and agents: So long, neostigmine! So long, sux!. Chingmuh Lee MD, Ronald L. Katz MD. Journal of Critical Care (2009) 24,36–42.
- 10.- Preclinical pharmacology of sugammadex. Anton Bom MD, PhD, Frank Hope BSc, Samantha Rutherford PhD, Karen Thomson BSc. Journal of Critical Care (2009) 24,29–35.
- 11.- Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation F. Paton, M. Paulden, D. Chambers, M. Heirs, S. Duffy, J. M. Hunter, M. Sculpher and N. Woolacott. British Journal of Anaesthesia 105 (5): 558–67 (2010).
- 12.- Monitoring of neuromuscular blockade in general anaesthesia. Andrew Smith. The Lancet. Vol. 376. July 10, 2010.
- 13.- Monitoring techniques; neuromuscular blockade and depth of anaesthesia

Alexander S Wycherley. Jane L Bembridge. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 2014-05-31, Vol. 15, Issue 6, 300-303.

14.- Neuromuscular transmission monitoring: Beyond the electric shocks and the shaking hands. Mohamed Abdulatif. *Saudi J Anaesth* 2013 Apr-Jun; 7 (2): 115-117.

15.- A survey of the current use of neuromuscular blocking drugs among the Middle Eastern anesthesiologists. Abdelazeem Eldawlatly, Mohamed R. El-Tahan. *Saudi J Anaesth*. 2013 Apr-Jun; 7(2): 146–150.

16.- Effect of variations in depth of neuromuscular blockade on rating of surgical conditions by surgeon and anesthesiologist in patients undergoing laparoscopic renal or prostatic surgery (BLISS trial): study protocol for a randomized controlled trial. Martijn Boon, Christian H Martini, Leon PHJ Aarts, Rob FM Bevers and Albert Dahan. Boon et al. *Trials* 2013, 14:63. <http://www.trialsjournal.com/content/14/1/63>

17.- Comparison between the Effects of Rocuronium, Vecuronium and Cisatracurium Using Train Of Four and Clinical Tests in Elderly Patients. Ozlem Sagir, Funda Yucesoy Noyan, Ahmet Koroglu, Muslum Cicek, Huseyin Ilksen Toprak. *Anesth Pain* 2013, 2 (4): 142-8

18.- Population pharmacokinetic–pharmacodynamic analysis for sugammadex-mediated reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade. Huub J. Kleijn, Daniel P. Zollinger, Michiel W. van den Heuvel & Thomas Kerbusch. *British Journal of Clinic Pharmacology* / 72:3 / 415–433 / 415. 2013.

19.- Train-of-Four monitoring: overestimation. Jeong Uk Han. *Korean J Anesthesiol* 2011 May 60(5): 311-312.