



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA**

---

***“EQUIVALENCIA TERAPÉUTICA DE DOSIS DE SUGAMMADEX,  
MONITORIZADO POR ACELEROMIOGRAFÍA, PARA LA REVERSIÓN DEL  
BLOQUEO NEUROMUSCULAR”***

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN ANESTESIOLOGÍA

PRESENTA:

**DIANA CAROLINA MARTINEZ HERNANDEZ**

ASESOR EXPERTO:

**DR. MANUEL DORANTES BAUTISTA**

---

MÉDICO ANESTESIÓLOGO

ASESOR METODOLÓGICO:

**DRA. TERESITA ROMERO OGAWA**

---

MÉDICO GENETISTA  
MAESTRO EN CIENCIAS E INVESTIGACIÓN

HERÓICA PUEBLA DE ZARAGOZA, PUEBLA. 2018.

*Dedicatoria:*

*A mi familia, que siempre ha sabido ser familia  
A Lorena y Andrés que me han apoyado, cual familia*

*“La medicina es la ciencia de las probabilidades,  
y el arte de manejar la incertidumbre” .*

*(Salvador Pita Fernández)*

*PRIMUM NON NOCERE*

# ÍNDICE

1. RESUMEN .....	5
2. PRESENTACIÓN.....	7
3. INTRODUCCIÓN.....	8
4. ANTECEDENTES	
4.1 Antecedentes Generales .....	10
4.2 Antecedentes Específicos .....	19
5. JUSTIFICACIÓN.....	29
6. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
7. OBJETIVOS	
7.1 Objetivos Generales.....	32
7.2 Objetivos Específicos.....	32
8. MATERIAL Y MÉTODOS.....	33
9. RESULTADOS.....	41
10. DISCUSIÓN.....	45
11. CONCLUSIONES .....	49
12. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	50
13. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA.....	51
14. ANEXOS.....	54

# RESUMEN

## INTRODUCCIÓN

El bloqueo residual es una complicación frecuente de la anestesia general, con prevalencia reportada hasta 64%. Si se identifica debe realizarse la reversión farmacológica. Sugammadex es una droga específica recomendada a dosis de 2 mg/kg, sin embargo están descritas dosis menores, que aunque efectivas pueden incrementar riesgo de bloqueo refractario.

Se propone la revisión de equivalencia terapéutica de una dosis disminuida de Suggamadex. Con el fin de disminuir los riesgos por exposición al fármaco, y brindarle al anestesiólogo un margen de dosificación más amplio y opciones seguras de práctica médica.

## OBJETIVO

Evaluar si 2 mg/kg de Sugammadex tiene equivalencia terapéutica con 1 mg/kg en pacientes que presenten bloqueo neuromuscular residual.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades entre 18 y 75 años, con clasificación del estado físico ASA 1 y 2 en cirugía programada con anestesia general balanceada que presentaron bloqueo residual.

Se clasificaron en dos grupos al azar: A) dosis 2 mg/kg, B) dosis reducida 1 mg/kg, se registró el tiempo de reversión y se identificaron los casos de bloqueo refractario en recuperación a los 10 y 30 minutos.

## MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Diseño: Ensayo clínico comparativo aleatorizado, controlado, ciego simple.

Las pruebas estadísticas usadas fueron “t” para grupos independientes para el análisis del tiempo de reversión neuromuscular, y Chi cuadrada para la presencia del bloqueo refractario.

## **DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS**

Prevalencia del bloqueo residual en este estudio de 39.2%

Total de pacientes: 151 (79 Mujeres (52.3%), 72 Hombres (47.6%)).

Grupo A (1 mg/kg): 72 pacientes, promedio de edad 46.2 años. Se presentaron 6 casos de bloqueo refractario (8.3%), promedio de tiempo de reversión: 2.98 minutos.

Grupo B (2 mg/kg): 79 pacientes, promedio de edad 45.2 años. Se presentaron 5 casos de bloqueo residual (6.3%), promedio de tiempo de reversión 2.75 minutos.

El análisis de los resultados para la presencia de bloqueo residual arrojó un valor de  $p$  de 0.87 que indica no haber significancia estadística para esta comparación. En cuanto a los resultados en tiempo de reversión del Sugamadex la  $p$  obtuvo un valor de 0.094, que de manera similar indica que los resultados se deben al azar.

## **CONCLUSIONES**

La prevalencia de bloqueo residual obtenida es similar a la referida en la literatura internacional. Los resultados de variables de impacto indican ausencia de significancia estadística. Al analizar estos datos podemos afirmar que en este estudio se encontró equivalencia terapéutica.

# P R E S E N T A C I Ó N

El dolor es compañero inseparable de la raza humana, forma parte de sus mecanismos evolutivos de supervivencia. Y el intento de librarse del padecimiento trajo un nuevo tipo de dolor: el provocado por la intervención terapéutica. En un inicio, los esfuerzos y los conocimientos que se esto se generaron, pertenecían a un solo hipocrático que abordaba al paciente desde múltiples aspectos. Sin embargo, siguiendo el ejemplo de toda evolución, natural o inducida, la ciencia médica también se vio en la obligación de especializarse. Surge así no hace mucho tiempo la Anestesiología, que si bien es una ciencia joven, ha mostrado un crecimiento proporcional a su demanda.

Sin embargo en esta especialización y materialización, nuevos enfoques y razones se le han brindado aparte de la concepción primera. Nuestro quehacer se basa ahora no solo en la narcosis y alivio del dolor, como en antaño, si no en el trato del paciente como un todo complejo mientras se está sometido a un procedimiento quirúrgico, comprendiendo que no solo el dolor es nuestra materia.

Desprendido de esto, la Anestesiología conquistó múltiples terrenos, desde la primicia de la analgesia y anestesia, hasta la vigilancia hemodinámica, el abordaje avanzado de la vía aérea y el uso de fármacos altamente especializados.

Actualmente la línea médica se ha adaptado a las necesidades sociales, y visualizamos el terreno en el que nos desempeñamos como un servicio que por su naturaleza primordial, tiene que ser expedido con calidad y seguridad.

Nosotros debemos validar nuestras intervenciones mediante un método científico, tal como exige la medicina basada en evidencia, con utilización consciente y juiciosa de la mejor evidencia científica. Es por eso que presento ante ustedes este trabajo realizado bajo el método científico, a fin de recibir el nombramiento de especialización en Anestesiología.

# INTRODUCCIÓN

El concepto de anestesia general es el de un estado farmacológicamente inducido que proporciona inconsciencia, amnesia, analgesia, inmovilidad y protección neurovegetativa, así como el de mantenimiento de la homeostasis mediante la administración de fármacos endovenosos e inhalados. Cada fármaco empleado tiene un sitio de efecto específico y se ha observado que su combinación repercute en una menor incidencia de complicaciones, de donde deriva el fundamento de la denominada Anestesia General Balanceada<sup>1</sup>.

Como ya se mencionó, uno de los pilares de esta técnica anestésica es la inmovilidad, que se logra por medio del bloqueo de la transmisión del impulso del nervio motor al músculo evitando así la contracción muscular esquelética, tanto voluntaria como involuntaria. Esto se logra por medio de la administración de fármacos bloqueantes que son altamente específicos para los receptores colinérgicos en la membrana muscular.

El bloqueo neuromuscular es utilizado en la práctica médica en anestesiología, reanimación y durante el tratamiento de pacientes en estado crítico. Tiene utilidad como paralizador del músculo esquelético, y así facilitar la intubación orotraqueal, conseguir condiciones de relajamiento muscular óptimas para el acto quirúrgico, facilitador en la técnica de laringoscopia, permitir la ventilación controlada o para procedimientos diversos en medicina de urgencias.

Los bloqueantes neuromusculares son ampliamente utilizados en casi la totalidad de los procedimientos con anestesia general, por lo mismo, existen estudios y recomendaciones actuales acerca de su correcto uso y seguridad para el paciente. Una de las prácticas más recomendadas y considerada desde hace 20 años como el estándar de monitorización de la actividad muscular es la aceleromiografía de un nervio periférico<sup>2</sup>, a fin de objetivar el grado de recuperación neuromuscular durante el transanestésico para conservar condiciones óptimas de ventilación mecánica y quirúrgicas y al final de la cirugía para determinar el momento adecuado antes de proceder a la extubación y egreso de sala del paciente.

Existen varios mecanismos de medición de la actividad muscular por aceleromiografía, dependiendo el tipo, tiempo y frecuencia del estímulo eléctrico, el más frecuentemente empleado es el “Tren de cuatro” (*Train of four*, por sus siglas en inglés *TOF*)<sup>3,4</sup>. Derivado de esto, se generaron conceptos de acuerdo a los niveles de actividad muscular medidos: Bloqueo intenso, bloqueo profundo, bloqueo moderado y fase de recuperación<sup>4</sup>

El bloqueo residual se define como presencia del efecto de parálisis muscular al término de la cirugía, durante la fase de recuperación, y está bien demostrada su asociación con complicaciones predominando las del tipo pulmonar y ventilatorio<sup>5</sup>. Es por esto que como medida de seguridad y eficiencia/eficacia se utilizan los fármacos reversores. Desde hace muchos años la Neostigmina fue el fármaco utilizado para estos fines, sin embargo con fin de mejorar el perfil de seguridad y eficacia, se han desarrollado otros fármacos con características farmacológicas superiores, como el Sugammadex.

Una vez que se identifica el bloqueo residual y previo a la extubación del paciente, es recomendable realizar la reversión del bloqueo y continuar la monitorización de la respuesta muscular hasta que se asegure la recuperación completa de la función.

El Sugammadex es un fármaco práctico que muestra una cinemática lineal que le confiere la posibilidad de una posología bastante amplia que se describe desde 0.22 mg hasta 16 mg/kg<sup>6,7</sup>. En un estudio multicéntrico europeo, se probaron dosis para reversión de bloqueo profundo desde 0.5 mg hasta 8.0 mg por kilogramo de peso, obteniendo reversión dosis-dependiente en todos los casos, con la variable del tiempo<sup>8</sup>. Y aunque la dosis recomendada para el bloqueo en fase de recuperación es de 2 mg/kg de peso, la literatura revisada brinda la oportunidad de ajuste de dosis para bloqueo residual, con las limitantes de mayor tiempo de reversión y la presencia de mayor bloqueo residual refractario.

# ANTECEDENTES

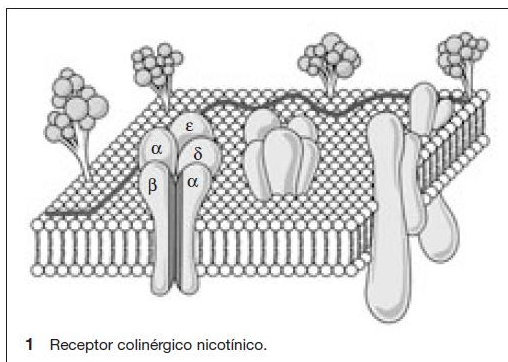
## ANTECEDENTES GENERALES

### ESTRUCTURA Y FISIOLÓGÍA DE LA PLACA MOTORA

Para comprender este tema, debemos recordar primero como se logra la contracción muscular esquelética.

La unidad neuromuscular es parecida a las sinapsis interneuronal: Tiene una neurona presináptica, una hendidura sináptica y un elemento postsináptico que es la fibra muscular. Las motoneuronas discurren desde el asta anterior de la médula espinal hasta la unión neuromuscular, ramificándose para que un solo axón alcance múltiples células musculares y perdiendo la capa de mielina. La hendidura sináptica que separa el botón terminal del nervio y la fibra mide unos 20 nm. El sarcolema en esta región tiene múltiples invaginaciones, por lo que su superficie expuesta es bastante amplia, y contiene aproximadamente 5 millones de receptores para Acetilcolina en cada unión, del tipo nicotínico<sup>9</sup>.

El nervio sintetiza acetilcolina y la acumula en vesículas que ante la despolarización se liberan para entrar en contacto con los receptores del sarcolema. En los adultos, el receptor está constituido por subunidades  $\alpha^2, \beta, \delta$  y  $\epsilon$  (Figura 1). Cada una de las subunidades  $\alpha$  tiene un sitio de unión para la acetilcolina, al activarse inicia cambios de conformación y forma un poro iónico transmembrana de apertura breve, con conductancia para sodio, potasio y calcio. Hay entrada predominantemente de sodio al sarcoplasma, despolarizando la membrana y originado un potencial de acción<sup>9</sup>.



**Figura 1.** Receptor colinérgico nicotínico del sarcolema, conformado por cinco subunidades. Replica de: *Farmacología de los curares*, C. Meistelman. Enciclopedia Médico Quirúrgica, Elsevier 2011.

El potencial de acción viaja despolarizando la membrana hasta llegar al retículo sarcoplásmico, que libera grandes cantidades de calcio almacenado en su interior, iniciando fuerzas de atracción entre los filamentos de actina y miosina, constituyendo el proceso contráctil. Después de una fracción de segundo, los iones calcio son bombeados de nuevo al retículo sarcoplásmico gracias a una bomba de Calcio, hasta la llegada de un nuevo potencial de acción, finalizando así la contracción muscular<sup>10</sup>.

La acetilcolinesterasa es una enzima tipo B de las carboxiesterasas, es excretada por el músculo y permanece en la hendidura unida a filamentos de colágeno enganchados en la membrana basal, donde esperan el contacto con las moléculas de acetilcolina liberadas para hidrolizarlas. La acetilcolina es un potente mensajero, pero su acción es de 1 milisegundo, pues es hidrolizada inmediatamente por esta enzima en colina y acetato que son transportados de nuevo a la célula nerviosa para su reciclaje<sup>9</sup>.

Las uniones neuromusculares sobre los músculos rápidos (músculos periorbitales, faciales, faríngeos) son mayores que sobre los músculos lentos (bíceps, cuádriceps, rectos abdominales y diafragma). La mayoría de las células en un adulto solo poseen una unión neuromuscular por célula, sin embargo son excepciones los músculos extraoculares que poseen inervación múltiple, con varias uniones neuromusculares alineadas a lo largo de la fibra; es importante esta aclaración, pues en anestesiología son de gran importancia, puesto que son afectados de manera distinta por los fármacos bloqueantes<sup>11</sup>.

## **BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES O CURARES (BNMND)**

### **Historia**

Hace más de cuatro siglos Sir Walter Raleigh descubrió un veneno derivado de la planta *Chondodendrum tomentosum* principalmente, al que los indios sudamericanos llamaban “curare” y con el que impregnaban sus flechas provocando parálisis y muerte de los afectados, en su mayoría animales de caza. Fue hasta 1942 que Griffith y Johnson comenzaron el uso derivados de este veneno como *Indocostrina* o *d-tubocurarina* para conseguir una relajación muscular durante la anestesia general. Un año después, en 1943, Wintersteiner y Dutcher iniciaban la extracción de la sustancia para su comercialización, permitiendo el inicio de la anestesia general balanceada. Después de la d-tubocurarina han aparecido numerosos curares, pero la mayoría de las moléculas que se utilizan actualmente son derivados sintéticos<sup>11</sup>.

### **Mecanismo de acción**

En reposo el canal iónico del receptor de acetilcolina está cerrado, la unión de la acetilcolina a las subunidades  $\alpha$  inicia la apertura del canal. Si una molécula de Bloqueante neuromuscular no despolarizante se une a ella, no se podrá unir la molécula de acetilcolina y la transmisión neuromuscular se inhibe (antagonista competitivo)<sup>12</sup>. La apertura del canal requiere la ocupación de los dos sitios de reconocimiento de manera simultánea, esto quiere decir que si una molécula de BNMND se une a una subunidad  $\alpha$  de un receptor y la otra es ocupada por una acetilcolina, el canal permanece cerrado y no se origina la despolarización. El resultado final del bloqueo depende de la concentración del fármaco y de sus afinidades comparativas con el receptor.

Los BNMND disponibles se pueden clasificar según la estructura química a la que pertenecen o según el inicio o duración de acción que poseen (Tabla 1).

DESPOLARIZANTES	
	Succinilcolina Decametonio
NO DESPOLARIZANTES	
<b>Duración prolongada</b>	d- tubocurarina Metocurina Pancuronio Pipecuronio Doxacurio
<b>Duración intermedia</b>	Atracurio Vecuronio Cisatracurio Rocuronio
<b>Duración corta</b>	Mivacurio Rapacuronio

**Tabla 1.** Clasificación general de los fármacos Bloqueantes neuromusculares (BNM).  
 Réplica de: Ramírez M. J.C., Moyao G. D. *Experiencia clínica con los relajantes neuromusculares, en el hospital Infantil de México Federico Gómez.* Revista Mexicana de Anestesiología, 2007.

## Farmacología

Son moléculas hidrosolubles que atraviesan poco las barreras hematoencefálica y placentaria. Las dos series químicas más ampliamente estudiadas son los aminoesteroides y las bencilisoquinolinas<sup>12</sup>.

Los curares pueden clasificarse en cuatro grupos atendiendo la duración, que oscila entre: 8 a 20 minutos para los de acción corta, 20 a 50 minutos para los de duración intermedia y superior a los 50 minutos para los de acción prolongada. La velocidad de instauración del bloqueo depende fundamentalmente de factores circulatorios y de la potencia de la molécula, mientras que la duración del efecto depende sobre todo de la velocidad de eliminación del fármaco<sup>12</sup>.

La duración de la acción depende de la concentración plasmática, en relación a la distribución, metabolismo y eliminación de la molécula. El efecto clínico disminuye cuando la concentración en plasma está por debajo de las concentraciones de la unión neuromuscular. Al aumentar la dosis, aumenta la duración del efecto. Sin embargo, a pesar de que el índice de recuperación es constante, existen diferencias entre los perfiles farmacocinéticos de los BNMND<sup>12</sup>.

## **ROCURONIO**

Es un BNMND aminoesteroideo, derivado del vecuronio. La diferencia con el vecuronio radica en su escasa potencia, que lo hace tener una mayor velocidad de instauración. La posología recomendada es de 600 a 1200 mcg/kg, con variaciones sobre el tiempo de instauración y la duración del bloqueo dependientes de la dosis.

### **Farmacocinética**

El rocuronio es captado por el hígado y se elimina por la bilis casi sin metabolizar; los escasos metabolitos producidos tienen poca actividad clínica, su efecto depende sobre todo de los procesos de distribución.

Por su escasa potencia (cinco a ocho veces menor al vecuronio), comienza a actuar más rápidamente. Con una dosis de 600 mcg/kg en 90 segundos las condiciones para la intubación son de buenas a excelentes. Al aumentar la dosis disminuye la latencia hasta 55 segundos con una dosis de 1200 mcg/kg<sup>12</sup>, pudiendo utilizarse en intubación de secuencia rápida<sup>13</sup>. La duración clínica es de 42 min sobre el aductor del pulgar con una dosis estándar de 600 mcg/kg. Si se repite la administración con 150 mcg/kg, el efecto dura 15 min; después de la tercera reinyección, el efecto clínico apenas se prolonga, lo que demuestra que el rocuronio apenas se acumula<sup>13</sup>.

En variaciones de acuerdo a edad, disminuye el tiempo de acción en lactantes y escolares, en adolescentes no hay cambios en la distribución, y en adultos mayores el tiempo de acción se prolonga por disminución del volumen de distribución y decremento de la función hepática y renal<sup>11</sup>.

### **Efectos secundarios**

Se recomienda precaución y monitorización estricta en pacientes con insuficiencia renal y hepática grave, sin estar contraindicado totalmente su uso. No se observan efectos hemodinámicos significativos a dosis estándar. Como los demás curares no despolarizantes, no induce liberación de histamina, sin embargo como cualquier otro fármaco, puede provocar efectos anafilácticos<sup>12</sup>.

## **USO DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR EN ANESTESIOLOGÍA.**

Los bloqueantes neuromusculares son parte esencial de la técnica de anestesia general balanceada, descrita como la combinación de varios fármacos para lograr una anestesia segura, con el fin de utilizar dosis menores de las que se utilizarían individualmente, disminuyendo así los efectos adversos de estas drogas y cubriendo los aspectos mínimos para una anestesia de calidad.

El objetivo principal del bloqueo neuromuscular durante la inducción anestésica comprende la parálisis de las cuerdas vocales, a fin de garantizar una adecuada intubación de manera rápida, además de facilitar el campo quirúrgico al cirujano. Existen otros usos recomendados, como ciertos tipos de cirugías, hipertensión intraabdominal e hipertensión intracraneana. La indicación absoluta de uso de bloqueantes es la intubación de secuencia rápida<sup>14</sup>.

Las críticas para el uso de estos medicamentos se han baso en sus riesgos reportados, como casos de anafilaxia, hipertermia maligna, arritmias, bloqueo residual hasta del 64% con el uso de fármacos de duración intermedia y prolongada, que a su vez originan problemas secundarios como hipoxemia, atelectasias y neumonía por riesgo de aspiración<sup>5</sup>.

Anteriormente el uso indiscriminado y sin vigilancia del bloqueante lo convirtió en tema de discusión, con algunos anestesiólogos en contra y otros en favor, puesto que hasta 1954 se observaba una mortalidad seis veces superior con el uso de relajantes musculares<sup>14</sup>. Derivado de esto, se crearon fármacos con mayor perfil de seguridad y se desarrollaron medidas e instrumentos de vigilancia. Sin embargo, hasta la fecha, no seguimos encontrando con limitaciones para el correcto uso de estos medicamentos, que aunque con indicaciones precisas y bien demostrada su eficacia, continúan teniendo efectos secundarios que pueden poner en riesgo al paciente, entre ellos: el bloqueo residual.

## **MONITORIZACIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR**

Es una práctica cuantitativa, no invasiva, basada en evidencia y que la literatura recomienda como obligatoria consecuentemente a la administración de un bloqueante neuromuscular <sup>2,3,4,5,14,15</sup>.

La monitorización objetiva la recuperación adecuada del paciente al terminar la cirugía, permitiendo el diagnóstico de bloqueo residual y sirviendo de guía para la reversión farmacológica. Además de poder saber el momento oportuno para la intubación traqueal y ajustar el bloqueo según las necesidades del paciente y de la cirugía<sup>2,3,4</sup>.

El monitoreo tiene más de 50 años de historia, desde que se observó la relación entre el uso de bloqueantes y el aumento de mortalidad en los pacientes<sup>4,14</sup>. El método inicial era básicamente clínico, mediante la observación de la contracción muscular después de la estimulación eléctrica de un nervio, la fuerza inspiratoria, el volumen corriente, y la comprobación del tono muscular y los movimientos del paciente posterior a la cirugía<sup>4</sup>, que aunque indirectamente podrían darnos idea del uso de la musculatura, no son parámetros adecuados y confiables. En los últimos años, se han publicado numerosos estudios acerca de la monitorización cuantitativa y la alta incidencia del bloqueo residual con el uso de BNMND de acción intermedia, que son los más utilizados.

### **Principios de la estimulación nerviosa y la monitorización**

La monitorización se basa en el registro de respuestas musculares evocadas ante un estímulo eléctrico a un nervio motor periférico fácilmente accesible. Si el estímulo es máximo, todas las fibras inervadas responderán con una contracción, y el bloqueo será más profundo tanto menos fibras respondan.

La reacción neuromuscular es el tipo “todo o nada”, es decir que puede contraerse o no, pero cuando lo hace la contracción es el máximo. La respuesta de un conjunto de fibras o músculo, depende del número de miocitos que se contrae. En la estimulación nerviosa la fuerza de la contracción aumenta conforme se incrementa la intensidad del estímulo, hasta alcanzarse una fase de meseta, cuando son

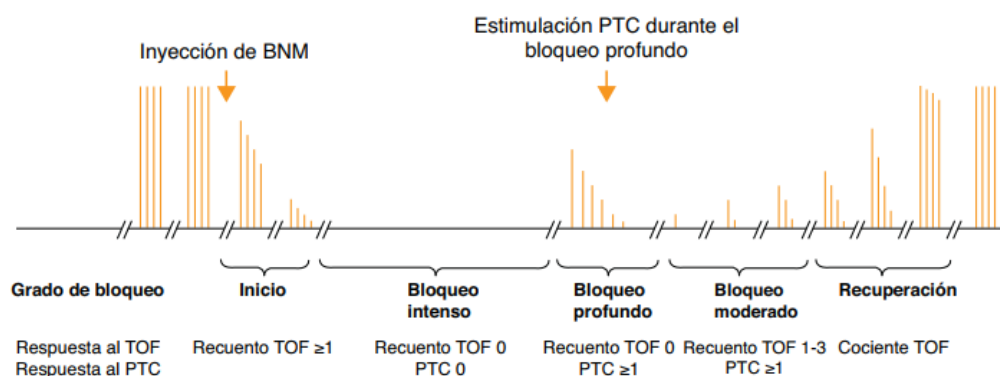
estimulados todos los axones, obteniéndose entonces la intensidad supramáxima y la respuesta muscular no aumenta más aunque se incremente la intensidad del estímulo. Este estímulo eléctrico debe ser supra máximo (55 a 60 mA en el nervio cubital), ósea al menos 20 a 25% más intenso que el necesario para provocar una respuesta, pues así se asegura la participación del músculo no bloqueado, y debe ser monofásico y rectangular (onda cuadrada, continua y sostenida), ya que los bifásicos producen potenciales de acción repetitivos en el nervio motor. La duración ideal del estímulo de 0.2 a 0.3 ms, ya que duraciones mayores a 0.5 ms pueden estimular el músculo directamente o causar potenciales de acción repetitivos, pues se excede el periodo refractario del nervio (0.5 a 1ms) <sup>2,4</sup>.

### **Patrones de estimulación**

Habitualmente se usan 5 patrones de estimulación<sup>2,4,16</sup>:

- ESTÍMULO SENCILLO O “*SINGLE TWITCH*” (ST): Aplicación de un estímulo único supramáximo. Generalmente se aplica a 0.1 Hz. El estímulo permanece normal hasta que el 70 a 75% de los receptores, estén bloqueados, y desaparecerá hasta que el 90 a 95% de los receptores se ocupen. Clínicamente no es funcional.
- TREN DE CUATRO O “*TRAIN OF FOUR*” (TOF): Es el método más frecuentemente empleado. Consiste en emplear cuatro estímulos supramáximos de 2 Hz, un estímulo cada 0.5 segundos, que se repite cada 10 a 20 segundos. Se obtiene el **TOF Ratio** al dividir el resultado de la primera respuesta con la cuarta respuesta; en ausencia de bloqueo las cuatro respuestas (T1, T2, T3 y T4 respectivamente) tendrán la misma altura, por lo que el TOF Ratio será de 1.
- ESTIMULACIÓN TETÁNICA (TeT 50): aplicación de estímulos muy rápidos, generalmente de 50 Hz durante 5 segundos. Sin bloqueo se obtiene una contracción única y mantenida. Con bloqueo parcial se observa una disminución de la respuesta (amortiguación), que dependerá del grado de bloqueo. Es un estímulo doloroso, por lo que sólo puede ocuparse en paciente anestesiado.

- CONTEO POSTETÁNICO “*POSTTETANIC COUNT*” (CPT): Se utiliza cuando el bloqueo muscular es muy intenso y no hay respuesta en el TOF o cuando se requiere mantener al paciente con un bloqueo profundo. Se administran 15 estímulos de 1 Hz y posteriormente un estímulo tetánico (50Hz en 5 segundos), después se comienza nuevamente con estímulos sencillos de 1 Hz. Con bloqueos muy intensos no se observa respuesta ante ninguno de estos estímulos (mínimo 0, máximo 15), sin embargo mientras se revierte el bloqueo aparece una respuesta al estímulo sencillo antes de que aparezca respuesta en el TOF. Nos ayuda a predecir el tiempo en el que aparecerá el TOF, por ejemplo, con CPT de 2 la primera respuesta del TOF tardará unos 20 a 30 minutos en aparecer, y un CPT mayor a 9 es común que coincida con la aparición de la primera respuesta del TOF.
- ESTÍMULO DOBLE RÁFAGA (DBS): Aplicación de 3 descargas 0.2 ms a 50 Hz, seguidas por 2 (3-2) o 3 (3-3) impulsos adicionales de 0.2 ms a 50 Hz, separadas por 750 ms entre ellas. Su valoración es cualitativa. En el musculo no paralizado se obtienen tres respuestas cortas de la misma intensidad, en el músculo parcialmente paralizado se obtiene una segunda respuesta amortiguada.



**Figura 2.** Grados de bloqueo neuromuscular no despolarizante, por respuesta a estímulos CPT y TOF. Réplica de: *La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares* Fabregat López J., Candia Arana C.A., Castillo 2012. Revista Colombiana de Anestesiología. Elsevier 2012.

## ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

### BLOQUEO RESIDUAL

El bloqueo residual, se produce por una recuperación incompleta del efecto de los BNMND al término del procedimiento, descrito en términos bloqueo en “fase de recuperación”, ocasionando debilidad muscular con disminución de la fuerza inspiratoria, obstrucción de la vía aérea superior, alteración de los reflejos protectores de la vía aérea y disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia, consecuentemente el riesgo de complicaciones pulmonares postoperatorias. Además está descrita como riesgo importante e independiente de complicaciones pulmonares perioperatorias y aumento de la morbi-mortalidad <sup>4,6,14,15,16,17</sup>, sin embargo es un tema que continúa en estudio. La parálisis residual se define como un TOF ratio de 90% (0.9) o menor en el postoperatorio inmediato<sup>9,16</sup>.

El bloqueo residual es comúnmente observado en la unidad de cuidados postanestésicos (UCPA), cuando son administrados bloqueantes neuromusculares en el transanestésico. A pesar del uso de BNMD de acción intermedia, arriba del 33 al 64% de los pacientes tienen evidencia de una respuesta neuromuscular inadecuada a su ingreso en la UCPA<sup>5</sup>. En otras revisiones de esta etiología se reporta una incidencia de hasta 45%, existiendo este efecto independientemente del número de dosis recibidas<sup>16</sup>. Inclusive se menciona que posterior a dos horas de la administración de dos dosis estándar de BNMND de acción intermedia el 30% de los pacientes no alcanza el TOF ratio de 0.9 y hasta el 10% de los pacientes mantiene un TOF ratio menor a 0.7<sup>17</sup>.

La significancia clínica se encuentra bien documentada, al encontrar que los pacientes con TOF ratio menor de 0.7 a 0.9 están asociados con obstrucción de la vía aérea superior, inadecuada recuperación de la función pulmonar, coordinación de la musculatura faríngea reducida, riesgo incrementado de aspiración y respuesta ventilatoria a la hipoxemia inadecuada. En algunos reportes inclusive lo señalan asociado a un aumento de 2 a 2.5 de riesgo de desarrollar neumonía postoperatoria<sup>17</sup>. En un estudio de casos y controles de la *International Anesthesia Research Society* en el 2008 que se realizó con 7459 pacientes sometidos a

anestesia general, se observó una incidencia del 0.8% de eventos respiratorios críticos durante los primeros 15 minutos de estancia en UCPA, de los cuales el 59.0% correspondió a hipoxemia severa, 34.4% a obstrucción de vía aérea alta y 19.7% a hipoxemia moderada, y aunque la etiología de los eventos respiratorios agudos la consideraron multifactorial y variable de acuerdo a las características de cada paciente, la principal diferencia identificada por comparación fue la presencia de bloqueo neuromuscular residual, con el 90.5% de los casos con un TOF ratio menor o igual a 0.9<sup>5</sup>. Entre otros riesgos se comenta la interferencia con la identificación de datos clínicos de problemas neurológicos y abdominales<sup>16</sup>, que son de cuidado en pacientes postoperados.

Por todo esto, desde 1997 se recomienda el estándar de TOF ratio mayor a 0.9 como indicador de transmisión neuromuscular normal<sup>15</sup>, pues es el único método para detectar esta situación<sup>16</sup>, ya que los signos clínicos habitualmente empleados no descartan su presencia<sup>16</sup>.

Los anestesiólogos tienen tres opciones a fin de evitar los efectos residuales de los BNMND<sup>6</sup>:

1. No usar relajantes durante el proceso de la anestesia general con intubación endotraqueal. Lo cual es injustificado por incremento de la posibilidad de dificultad en la intubación, riesgo de lesión laríngea iatrogénica y dolor o molestias laríngeas postoperatorias. Además de encontrarse contraindicado en la intubación de secuencia rápida, y dificultar el campo quirúrgico aumentando las complicaciones secundarias
2. Esperar a que el relajante neuromuscular sea metabolizado y que haya recuperación de la función de manera espontánea. Sin embargo y a pesar de la duración establecida de acción de los fármacos, existen diferencias interindividuales importantes en cuanto al metabolismo, y por lo tanto en cuanto a tiempo de recuperación.
3. Antagonismo farmacológico del efecto residual. Para este caso solo tenemos dos opciones: uso de neostigmina y el Sugammadex.

## **REVERSIÓN FARMACOLÓGICA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR**

Existe evidencia acerca de que el uso de los BNMND sin reversión aumenta la incidencia de bloqueo residual<sup>15</sup>. E inclusive hay autores que recomiendan el uso de revertidores de BNMND como práctica de rutina si no se ha objetivado la recuperación neuromuscular completa con la monitorización<sup>15,17</sup>.

La monitorización del bloqueo debe ser rutinaria por seguridad del paciente, y así lo recomiendan todos los autores consultados, sin embargo, también concluyen que no resuelve el problema del bloqueo residual, por lo que se propone el uso rutinario de revertidores farmacológicos cuando la cuantificación del patrón de TOF lo indique.

Comúnmente, la neostigmina, era usada para la reversión del bloqueo neuromuscular. Sin embargo su acción no solo se establece en la unión neuromuscular y posee ciertos efectos secundarios importantes relacionados con su mecanismo de acción, que se encuentran bien documentados<sup>17</sup>. El Sugammadex es una droga recientemente introducida al mercado, cuya función es revertir los efectos de los BNMND. En los estudios en los que se compara la efectividad de estas drogas se observa una superioridad en cuanto a eficacia y seguridad en este fármaco<sup>6,18,19</sup>. En un estudio sistemático aleatorizado se comprueba la reducción de todos los signos de parálisis residual, incluyendo los signos menores como debilidad y la reducción de los efectos secundarios asociados a reversiones farmacológicas comparados con la neostigmina<sup>18</sup>.

### **NEOSTIGMINA**

Originalmente aprobada por la FDA en 1939, era usada vía oftálmica como tratamiento del glaucoma. Su mecanismo de acción es basado en la inhibición de la hidrólisis de la acetilcolina, pues compete con ésta para su unión a la acetilcolinesterasa de manera irreversible, disminuyendo su depleción, actuando como facilitador para la transmisión neuromuscular<sup>20</sup>. Tiene metabolismo hepático, con vida de eliminación media de 24 a 113 minutos, principalmente renal, debe ser usada con precaución en pacientes con función renal y hepática disminuida<sup>20</sup>.

La unión neuromuscular no es el único sitio de acción de este fármaco, también se ve afectado el sistema nervioso parasimpático (efecto colinomimético postsináptico), con efectos secundarios no deseados, el más importante: la bradicardia. Por esto se usa combinado con un fármaco anticolinérgico como la atropina y el glicopirrolato<sup>18,20</sup>.

Su efectividad está bien documentada, y relacionada a los BNMND pancuronio, vecuronio, rocuronio y cisatracurio. Existen comparaciones entre la eficacia de éste fármaco con Sugammadex, pudiendo ser equivalentes, sin embargo sus efectos secundarios son bastante importantes<sup>18</sup>. Una fuente internacional reconocida<sup>17</sup> afirma que menos de una tercera parte de los anestesiólogos utilizan de manera rutinaria agentes anticolinesterásicos, pues se asocian a efectos adversos cardiovasculares y respiratorios, y potencial incremento en los eventos de náusea y vómito postoperatorios. Otra de las razones, es el potencial para producir debilidad muscular paradójica cuando se administra en la recuperación muscular completa y en dosis altas (> 0.6 mcg/kg), con incremento en la incidencia de eventos no deseados, tanto que se sugiere eleva el riesgo de desaturación y aparición de atelectasias, edema pulmonar, reintubación y estancia prolongada en el hospital en el postoperatorio<sup>17</sup>. El tiempo de recuperación es largo, y variable, generalmente mayor a 20 minutos<sup>17</sup>, poco predecible clínicamente sin el uso de monitorización. Además de que la neostigmina no debe ser administrada a menos que la cuarta respuesta en el TOF haya aparecido, ósea únicamente en fase de recuperación.

## **SUGAMMADEX**

Es un fármaco nuevo, usado en Europa desde el 2008 y en Japón en el 2010, sin embargo fue aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para su uso hasta el 2015<sup>21</sup>.

Es una gamma-ciclodextrina modificada específica, la primera de una nueva clase de drogas de unión a los relajantes, desarrollada para la reversión completa del bloqueo neuromuscular inducida por los BNMND aminoesteroides Rocuronio y Vecuronio<sup>6,19,21,22,23</sup>. Además se propone el uso de Sugammadex en situaciones específicas como en los eventos de reacción alérgica al rocuronio, cuando se realiza

secuencia de inducción rápida y no sea posible la ventilación o intubación del paciente o para permitir el uso de rocuronio en pacientes con miastenia gravis y otras miopatías específicas<sup>6</sup>.

### **Mecanismo de acción**

Las gamma-ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos, hechos de 8 moléculas de azúcar obtenidos por degradación de almidón. Son moléculas hidrofílicas con un centro lipofílico que es capaz de encapsular a otras moléculas lipofílicas, especialmente esteroideas<sup>6</sup>.

Debido a la formación de complejos estables e hidrosolubles, con los BNMND Rocuronio y Vecuronio, evita su unión con los receptores nicotínicos de las uniones neuromusculares y por lo tanto revierte sus efectos<sup>19</sup>. Cada molécula de Sugammadex es capaz de encapsular una molécula de BNMND aminoesteroideo, sin existir afinidad con otros relajantes existentes por ejemplo los despolarizantes o los BNMND bencilisoquinolínicos<sup>6</sup>. La reducción de la concentración de rocuronio libre en plasma crea un gradiente en el que el rocuronio se mueve de la unión neuromuscular al plasma disminuyendo la ocupación de los receptores<sup>19</sup>.

### **Dosificación**

Su administración debe ser en un solo bolo intravenoso, en un tiempo infusión de más de 10 segundos<sup>22</sup>, calculado de acuerdo al peso real del paciente<sup>19</sup>. Y puede ser usado para revertir diferentes intensidades de bloqueo motor inducido por Rocuronio y Vecuronio, variando la dosis administrada<sup>19,22</sup>:

- 2 mg/kg: En fase de recuperación o bloqueo moderado, cuando se registre reaparición de una segunda respuesta (T2) en el TOF.
- 4 mg/kg: En bloqueo profundo, sin respuestas en el TOF, pero se registre respuesta de 1 a 2 en la Cuenta postetánica (PTC),
- 16 mg/kg: (Con Rocuronio únicamente) si hay necesidad de revertir el bloqueo de manera rápida (3 minutos) después de la administración de una dosis única de hasta 1.2 mg/kg de Rocuronio (no estudiada la efectividad con Vecuronio).

En la literatura revisada, no se documenta ajuste de dosis entre sexos. En cuanto a la edad, los extremos de la vida se relacionan a cambios en la respuesta tanto a los bloqueantes como al Sugammadex; el fármaco se encuentra aprobado para su uso en mayores de 2 años y se recomienda vigilancia estricta de la respuesta clínica; en adultos mayores de 65 años sin alteraciones orgánicas se relaciona a un mayor tiempo de respuesta de reversión, siendo aún satisfactoria y no se necesitan ajustes de dosis <sup>6, 19, 22</sup>.

### Aspectos en farmacología clínica

Exhibe una cinética lineal en la dosificación de 0.1 a 16 mg/kg cuando es administrado en bolo intravenoso<sup>6,21</sup>. En los ensayos dosis-respuesta en bloqueos con rocuronio y vecuronio, las dosis administradas del revertidor fueron de 0.22 a 16 mg/kg con dosis estándar de BNMND, en diferentes tiempos y profundidades de bloqueo neuromuscular. Esta descrito en estos ensayos una clara relación de la dosis del fármaco a la respuesta clínica y el tiempo de reversión<sup>6</sup> (Tabla 2).

DOSIS DE SUGAMMADEX	INDICACIÓN	TIEMPO DE RECUPERACIÓN (TOFr >0.9)
16 mg/kg	Reversión inmediata después de 1.2 mg/kg de rocuronio	1.5 minutos
4 mg/kg	Reversión de rutina de bloqueo profundo (CPT 1-2)	3 minutos
2 mg /kg	Reversión de rutina de bloqueo moderado (aparición de T2)	2 minutos
1mg/kg	Reversión con aparición de T4	2 minutos
0.22 mg/kg	Reversión cuando TOFr >0.5	2minutos

**Tabla 2.** Dosis de Sugammadex para reversión en un promedio de 3 minutos en bloqueo inducido por rocuronio.

Réplica traducida de: Schaller S.J., Fink H. *Sugammadex as reversal agent for neuromuscular block: and evidence based review*. Dove Press Journal: Core Evidence, 2013.

El Sugammadex no produce metabolitos y su principal vía de eliminación es la orina en un 95%, la mayoría como fármaco sin alterar. La vida media de eliminación plasmática del Sugammadex es de 100 a 150 minutos, aumentando hasta las 19 horas en pacientes con fallo renal. El >90% de la dosis es excretada por el riñón principalmente, en menos de 24 h <sup>6,22,23</sup>.

## **Efectos secundarios y contraindicaciones**

La sobredosificación puede ocurrir con dosis mayores de 40 mg/kg. El Sugammadex puede ser removido en sangre por hemodiálisis con filtros de alto flujo hasta en un 70% posterior a 3 a 6 horas de sesión<sup>22,24</sup>. Pese al alto perfil de seguridad que ofrece, un estudio lo refiere como causante de muerte celular, predominantemente por apoptosis en neuronas cultivadas (in vitro); tomando en cuenta que su transferencia por la barrera hematoencefálica y placentaria no es significativa, esto pudiera ocurrir cuando hay compromiso de la integridad de la membrana<sup>25</sup>, sin embargo no se ha comprobado in vivo, ni hay estudios que mencionen significancia clínica.

Dentro de los efectos secundarios de leves a moderados se encuentran: la reversión rápida con recuperación muscular previa a la extubación (menor al 2%), con tos, agitación y succión del tubo endotraqueal, lo cual puede prevenirse administrando el fármaco en el momento correcto, bajo sedación o con buena analgesia residual; también se han reportado hipotensión, náusea, vómito, sequedad de boca, disgresia y parosmia<sup>6,23</sup>. Como todos los fármacos existe probabilidad de reacción alérgica que va desde manifestaciones cutáneas leves hasta anafilaxia, a pesar de la ubicuidad de la molécula, con una incidencia de reacción severa que va de 0.3 a 1% sobre todo en pacientes quienes reciben la droga por primera vez<sup>21,22,23</sup>, pudiéndose relacionar con la dosis administrada, sin evidencia sólida de esto. Dentro de los efectos adversos importantes reportados se encuentran la reacción de hipersensibilidad con anafilaxia, bradicardia marcada y otras arritmias, pudiendo llegar a parada cardíaca, prolongación del intervalo QT y bloqueo atrioventricular, poca o nula respuesta a la reversión, riesgo de coagulopatía y sangrado con incremento de los parámetros de coagulación y que se potencializa con el uso de anticoagulantes<sup>6,19,21,22,23,26</sup>.

La única contraindicación absoluta es la hipersensibilidad o alergia al medicamento o sus componentes. No se recomienda su uso en pacientes con tasa de aclaramiento renal menor a 30 ml/min o con falla renal establecida, aunque se encuentren en tratamiento renal sustitutivo, puesto que solo alrededor del 29% del

complejo es aclarado tras 72 horas en estos pacientes. Tampoco se recomienda su uso en pacientes con trastornos de la coagulación pues se ha observado una prolongación transitoria de los parámetros medidos y sin relevancia clínica en sujetos sanos <sup>6,22,23</sup>.

El riesgo de recurarización (recirculación del BNMND y aparición de datos de parálisis) puede ocurrir cuando el revertidor termina su efecto antes del aclaramiento completo del bloqueante neuromuscular, la incidencia es baja y depende de la dosificación de Sugammadex administrada y la concentración plasmática del BNMND (incidencia reportada 2% <sup>6</sup>), puesto que la aparición de signos síntomas de recurarización aparecen cuando más del 85% de los receptores de acetilcolina son ocupados por el relajante. Las conclusiones del fabricante son superioridad en este aspecto comparado con placebo y uso de Neostigmina<sup>6,21</sup>.

Debido a su estructura, están descritas interacciones farmacológicas con Toremifene, un quimioterápico que puede disminuir la reversión por desplazamiento de los complejos formados; y también se encuentran teorías acerca de la unión del Sugammadex con anticonceptivos esteroideos, disminuyendo la disponibilidad plasmática de ambos fármacos<sup>19,21</sup>.

El fármaco tiene un costo elevado, pues es un medicamento nuevo y se encuentra bajo derechos de patente de la compañía farmacéutica Merck. El costo de reversión para una persona de 75 kg a una dosis de 2mg/kg es de 59.74 Euros, con 4 mg/kg asciende a 119.28 Euros y con una dosis de 16 mg/kg a 357.84 Euros<sup>19</sup>.

En el ISSSTEP contamos en el cuadro de medicamentos disponibles para uso en Anestesiología de Sugammadex (BRIDION, MSD) en presentación de viales reconstituidos de 200mg/2ml.

## **DISPOSITIVOS DE MONITORIZACIÓN DE BNM**

Para la monitorización del bloqueo neuromuscular puede utilizarse varios dispositivos, lo más común como se ha mencionado es la estimulación de un nervio periférico.

Una manera exacta y objetiva de obtener la información del estado muscular es con la mecanomiografía que mide directamente la fuerza de contracción del músculo en cuestión, sin embargo, el equipo es voluminoso, delicado y difícil de ocupar en manos inexpertas. Una buena opción es medir la “aceleración” muscular, mediante una **aceleromiografía**, cuyo fundamento se encuentra en la segunda ley de Newton: Fuerza es igual a masa por aceleración ( $F=M \times a$ ), por lo que la aceleración tiene una correlación lineal con la fuerza de contracción muscular <sup>2,15,16</sup>.

Para los fines de este estudio, se utilizará un monitor de aceleromiografía TOF Watch SX de la compañía Organon. Dispositivo portátil, de electrodos desechables, que cuenta con autocalibración y ofrece la posibilidad de modificación de amperaje. Genera estímulos de Tren de Cuatro y Conteo Postetánico, además de sensor de temperatura<sup>27</sup>, por lo que resulta útil en la monitorización de la profundidad de bloqueo y detección de bloqueo residual posteriormente. Lo tenemos disponible por parte del departamento de Anestesiología.

### **Colocación de los electrodos y el transductor de fuerza**

Lo más común es la estimulación del nervio ulnar, y es el que hemos elegido en este caso, por su accesibilidad y confiabilidad. En situaciones donde la temperatura de los miembros superiores sea inferior a los 32°C se recomienda la estimulación del nervio facial, aunque las respuestas obtenidas no son equiparables.

Se utilizan dos electrodos, preferentemente de plata, y se colocan en la región volar de la muñeca. El electrodo negativo o distal, es colocado en el lugar en el que la línea flexora proximal cruza el músculo flexor ulnar del carpo. El electrodo proximal puede colocarse 2 a 3 cm proximal al electrodo negativo o bien, sobre el trayecto del nervio ulnar a la altura del codo. La posición de los electrodos es importante,

pues se evita la estimulación directa del músculo. Los electrodos deben estar bien adheridos a la piel, que debe estar limpia y seca para minimizar las impedancias<sup>2,4</sup>.

El transductor debe ser colocado por su parte plana contra el pulgar, y fijado con cinta adhesiva, evitando tracciones. El brazo elegido para la estimulación debe estar fijo durante toda la cirugía y la temperatura del paciente deberá ser superior a 32°C pues incrementa la resistencia del nervio a la estimulación considerablemente<sup>27</sup>.

Posterior a la preparación y colocación de los electrodos, solo queda encender el aparato y elegir el modo y estímulo que se requiera, visualizando en la pantalla digital los resultados y registrándolos en la hoja de anestesiología.



Figura 3. Colocación de los electrodos y aparición de los resultados en el dispositivo  
Rescatada de sitio web: <http://mennenmedical.com/blog/nmt-neuromuscular-transmission-interface-on-vitalogik-monitors>

# JUSTIFICACIÓN

El uso de los bloqueantes neuromusculares es sumamente común en anestesiología, además de encontrarse bien documentados sus beneficios durante el manejo anestésico. Sin embargo tienen efectos secundarios que son importantes dado el uso extendido de estos fármacos.

El bloqueo neuromuscular residual está relacionado a complicaciones postoperatorias sobre todo pulmonares, con incremento de la morbimortalidad perioperatoria, por lo que como parte de la estrategia de seguridad en el paciente anestésico en la literatura revisada se recomienda el uso rutinario de la monitorización del bloqueo neuromuscular, así como de la reversión farmacológica en los casos identificados.

El Sugammadex es un fármaco diseñado específicamente para la reversión del bloqueo por rocuronio, en los informes y presentaciones disponibles por la FDA se describe su uso desde dosis de 0.22 a 16 mg/kg de peso con reversión muscular satisfactoria, dependiendo de la intensidad del bloqueo neuromuscular puesto que su efecto es dosis dependiente, encontrándose variaciones en cuanto al tiempo de reversión. La incidencia de recurarización posterior a la administración de Sugammadex en las dosis establecidas es hasta del 2%, sin embargo no se encontraron datos exactos acerca de la incidencia de recurarización con el uso de dosis menores, solo dos artículos de los revisados mencionan un riesgo relativamente mayor, pero conservando el efecto de reversión.

Se propone este trabajo de investigación con el fin de comprobar los resultados de la literatura consultada, conocer de incidencia de recurarización posterior al uso de Sugammadex en nuestra institución y contribuir al establecimiento de un protocolo de uso adecuado de los relajantes neuromusculares. Los beneficios esperados son la identificación temprana de la recurarización y por lo tanto de las potenciales complicaciones secundarias, así como también disminuir el riesgo a la exposición del fármacos disminuyendo las dosis, siempre anteponiendo la seguridad del

paciente con la adecuada monitorización y las medidas pertinentes en caso de identificar una situación de riesgo.

Si se acepta la hipótesis propuesta, los anestesiólogos de esta institución contarán con la confianza de un rango de dosificación más amplio y específico de acuerdo al estado del paciente, respaldado con evidencia, asegurando así su buena práctica. Dentro de los beneficios adicionales se incentivará a la adecuada monitorización y vigilancia trans y postanestésica del derechohabiente.

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es terapéuticamente equivalente una dosis de 2 mg/kg vs una dosis de 1 mg/kg en bolo intravenoso para la reversión farmacológica del bloqueo neuromuscular residual?

## HIPÓTESIS

### HIPÓTESIS DE TRABAJO

La dosis de 1 mg/kg de Sugammadex tiene equivalencia terapéutica a la dosis de 2 mg/kg en la reversión del bloqueo neuromuscular residual.

### HIPÓTESIS NULA

La dosis de 1 mg/kg de Sugammadex es terapéuticamente inferior o superior a la dosis de 2 mg/kg en la reversión del bloqueo neuromuscular residual.

# **O B J E T I V O S**

## **OBJETIVO GENERAL**

Describir la equivalencia terapéutica de dos dosis de Sugammadex en la reversión farmacológica del bloqueo neuromuscular residual, en base a la monitorización estándar, y de acuerdo a las variables de impacto elegidas.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

Registrar la frecuencia de bloqueo residual, en nuestra unidad.

Registrar la frecuencia de recurarización posterior a la administración de dosis de 2 mg/kg de Sugammadex para reversión del bloqueo neuromuscular residual.

Registrar la frecuencia de recurarización posterior a la administración de dosis de 1 mg/kg de Sugammadex para reversión del bloqueo neuromuscular residual.

Registrar las complicaciones observadas por recurarización en la Unidad de Cuidados Postanestésicos y su respuesta a las intervenciones pertinentes.

Evaluar cuál de las dos dosis utilizadas está relacionada con más frecuencia de recurarización tras la reversión farmacológica primaria.

Comparar el tiempo de reversión entre el uso de dosis de 2 mg/kg vs 1 mg/kg de Sugammadex en reversión farmacológica primaria.

# MATERIAL Y MÉTODOS

## DISEÑO DEL ESTUDIO

- ENSAYO CLÍNICO: Aplicado en humanos. El investigador manipula la variable independiente, con el propósito de evaluar sus efectos en las variables dependientes.
- COMPARATIVO: Se tienen dos o más grupos de estudio.
- CONTROLADO: Existe un grupo control.
- LONGITUDINAL: Se realizan dos o más mediciones en el tiempo de estudio.
- PROLECTIVO: Se recaba la información a partir del momento del estudio.
- ALEATORIZADO: La asignación de pacientes al grupo de estudio o al grupo control se realiza al azar.
- CIEGO SIMPLE: Ninguno de los pacientes conoce el grupo al que pertenece. El investigador aplicará el estudio directamente.

## DEFINICIÓN DEL UNIVERSO – TIEMPO

La población estudiada se constituyó por usuarios del Hospital de Especialidades del ISSSTEP con afiliación vigente.

Pacientes de ambos sexos que se encuentran entre los 18 y 75 años, que cumplan con los criterios de inclusión del estudio y que recibieron el servicio en el periodo comprendido entre Octubre 2016 a Mayo del 2017.

El tamaño de la muestra será no probabilística, y de acuerdo a conveniencia del autor.

## **DISEÑO ESTADÍSTICO**

Para el análisis de datos demográficos se utilizará estadística descriptiva y se analizarán los datos con la prueba *T de student* para grupos independientes para la interpretación de las diferencias estadísticas.

Las mediciones se harán por intervalos. Los datos analizados como variables se presentarán por cuadros, gráficas y porcentajes.

Las diferencias en tiempo de recuperación encontradas se analizarán por la prueba estadística de *T de student* para grupos independientes. La presencia de bloqueo por revascularización se analizará por la prueba *Chi cuadrada* para datos cualitativos. Todas las pruebas estadísticas se procesarán en el programa Office Excel 2013.

Los procedimientos y mediciones que se realicen se llevarán a cabo directamente por el investigador.

## **SELECCIÓN DE LA MUESTRA: MÉTODO PARA CEGAR EL ESTUDIO**

El estudio es ciego simple, ninguno de los pacientes conocerá a que grupo pertenece. Los pacientes seleccionados se dividirán en dos grupos de manera aleatoria, cada grupo representa una dosis de medicamento propuesta para realizar la comparación de resultados.

La aleatorización se realizará por sorteo de tarjetas (negra y roja), que serán tomadas de una caja por una persona ajena al estudio.

**Tarjeta negra:** Grupo control (A), se administra 2 mg/kg de Sugammadex.

**Tarjeta roja:** Grupo de estudio (B), se administra 1 mg/kg de Sugammadex.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Pacientes con afiliación vigente como derechohabientes del ISSSTEP, independientemente del régimen de afiliación.

Pacientes de ambos sexos

Edad entre 18 y 75 años

Pacientes cuya cirugía sea electiva

Pacientes con clasificación de riesgo anestésico según clasificación de estado físico de la *American Society of Anesthesiology* como ASA 1 y ASA 2.

Técnica con anestesia general balanceada, y en quienes se utilice Rocuronio como relajante muscular.

Pacientes que acepten y firmen el consentimiento informado.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Pacientes quienes no acepten ser parte del estudio.

Pacientes con alergia conocida o contraindicación a alguno de los fármacos utilizados.

Pacientes en quienes se conozca previamente enfermedad que afecte la unión neuromuscular.

Pacientes con algún grado de lesión renal o hepática.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Pacientes en quienes se requiera dosis subsecuentes de Rocuronio durante el procedimiento.

Pacientes en quienes el TOF ratio basal haya resultado menor a 0.9

Pacientes en quienes el TOF ratio al término del procedimiento sea mayor a 0.9.

Pacientes que presenten alguna complicación moderada a grave durante el transanestésico, sea al procedimiento anestésico o al quirúrgico.

Pacientes en los que no sea posible la monitorización neuromuscular.

## MÉTODO PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

El estudio se realizó con las especificaciones señaladas en el apartado de Descripción del Universo-tiempo y Criterios de Inclusión

A los pacientes que fueron identificados por los Criterios de Inclusión se les explico de manera amplia verbal y escrita acerca de los beneficios, riesgos e implicaciones generales del ensayo clínico. Además se les solicitó su firma en el documento de Consentimiento Informado, así como la designación de un responsable legal.

Durante el periodo pre, trans y postanestésico se recolectaron los datos del paciente por medio de consulta del expediente y los datos de reversión del bloqueo neuromuscular se obtuvieron mediante observación y monitorización del paciente durante y posterior al procedimiento quirúrgico.

Las especificaciones de la población fueron recolectadas por medio de una Hoja de Recolección de Datos (Tabla 3).

DATOS DEL PACIENTE			No.
AFILIACION		FECHA QX	
EDAD		GENERO	
DIAGNOSTICO			
CIRUGIA			
PESO		TALLA	
EIMC		ASA	
DATOS DE LA REVERSION DEL BNM			
TOFr BASAL		TIEMPO QX	
DOSIS SUGAMMADEX TOTAL		TIEMPO DE REVERSION (min)	
TOFr AL TERMINO DE QX		TOFr EGRESO	
TOFr UCPA10 min		TOFr UCPA 30 min	

**Tabla 3.** Instrumento de recolección de datos.  
Creado por el autor de acuerdo a las necesidades del protocolo, 2016.

## VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERATIVA	TIPO	CLASIFICACIÓN	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
Dosis	Cantidad de medicamento, que se administra.	Se expresa en función a su presentación. Determina la cantidad exacta de sustancia en una sola aplicación.	Independiente moderadora	Cuantitativa	Continua	Miligramos por kilogramo de peso (mg/kg)
TOF Ratio	Resultado de la división de la primera y la cuarta respuesta del patrón TOF de la aceleromiografía .	Evaluación del nivel de recuperación del bloqueo. Determina cuando un paciente presenta bloqueo residual, de acuerdo a una escala de 0 a 1 expresado en decimales. Se realizarán mediciones repetidas.	Dependiente	Cuantitativa	Continua	<0.9 bloqueo residual >0.9 recuperación satisfactoria 1-recuperación completa
Tiempo de reversión farmacológica	Transcurso de tiempo desde la administración del reversor hasta que se obtenga un TOF ratio mayor a 0.9	Propiedad farmacocinética del medicamento. En el Sugammadex está descrito que puede estar relacionada a la dosis administrada y es parte de la evaluación de la eficacia del fármaco.	Dependiente	Cuantitativa	Continua	Minutos (min)
Bloqueo Neuromuscular Residual	Recuperación incompleta de bloqueo al término del procedimiento quirúrgico, que se objetiva por un TOF ratio menor a 0.9	Efecto no deseado secundario al uso de bloqueantes, que puede condicionar complicaciones postoperatorias inmediatas y tardías si no se detecta. Su detección se realiza por medio de aceleromiografía con patrón TOF ratio.	Dependiente	Cualitativa	Binominal Dicotómica	Si existe No existe
Bloqueo Neuromuscular Recurrente o recurarización.	Persistencia de TOF ratio menor a 0.9, posterior a la administración de una dosis de reversor, con o sin datos clínicos.	Terminación del efecto del reversor que condiciona reefecto del bloqueante. Se describe como posible complicación del uso de Suggamadex.. Pudiera relacionarse con la dosis administrada y es parte de la evaluación del fármaco.	Dependiente	Cualitativa	Binominal Dicotómica	Si existe No existe
Tiempo de relajación	Transcurso de tiempo desde la administración del BNMND hasta que se indica término de la cirugía y se valora la emersión y extubación .	Manera indirecta en la que se evalúa la concentración plasmática del relajante muscular.	Dependiente	Cuantitativa	Continua	Minutos (min)

## TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

A continuación describiremos en orden los pasos y los métodos que se utilizaron para la recolección de los datos de interés:

1. Se identificaron pacientes muestra potencial de acuerdo a los criterios de selección y de descartaron a los pacientes que cumplieran con alguno de los criterios de exclusión. A todos los pacientes identificados se les proporciono la información pertinente y se les solicitó su firma en el consentimiento informado. Esto constituyó el primer cribado de muestra.
2. En la UCPA se siguieron los protocolos estándar preanestésicos. Los potenciales sujetos de muestra ingresaron a sala quirúrgica para el procedimiento quirúrgico planeado. Como se realiza normalmente, se colocó la monitorización estándar no invasiva (EKG, PANI, Oximetría de pulso; dependiendo el procedimiento se monitorizó también la uresis por medio de sondaje y BIS), incluyendo los electrodos del TNM. Se eligió en todos los casos la estimulación del nervio ulnar por las ventajas ya mencionadas en el marco teórico. Para esto se colocaron electrodos pediátricos en la muñeca del lado seleccionado, según las especificaciones de la técnica.
3. A continuación se realizó la inducción intravenosa con Fentanilo 3-4 mcg/kg como analgesia y Propofol 2 mg/kg como hipnótico. Con paciente en apnea, se realizó ventilación asistida, como comúnmente se hace. En este momento se toma el TOF ratio basal del paciente y se registra en la hoja de recolección de datos. Continuamos con la inducción del bloqueante neuromuscular con Rocuronio en una a una dosis estándar de 0.6 mg/k, y se continúa la monitorización del TOF cada minuto hasta desaparecer las 4 cuentas, para proceder a la intubación y preparación del paciente para el procedimiento quirúrgico. Durante el transanestésico, se mantuvo la monitorización de la actividad neuromuscular cada 15 minutos.
4. Se descartó durante el procedimiento a los sujetos que cumplieron con alguno de los criterios de eliminación ya mencionados, esto constituyó el segundo cribado de la muestra.

5. Una vez identificados a los pacientes con bloqueo residual (TOF < 0.9), se registró en la hoja de recolección de datos el tiempo de relajación y el TOF ratio de término de la cirugía. Se designó a cada uno de estos pacientes a uno de los dos grupos de estudio (A y B) por medio de un sorteo de dos tarjetas que realizó personal externo a la investigación (enfermería). Ya en proceso de emersión anestésica se les administró una de las dos dosis de Sugammadex establecidas en el estudio de acuerdo al grupo otorgado.
6. Desde el momento de la administración de Sugammadex se monitorizó cada minuto el tiempo de recuperación hasta tener un TOF ratio mayor a 0.9 y se registró en la hoja de recolección de datos. Una vez revertido completamente el paciente se realizó la emersión y la extubación de forma rutinaria. El paciente egresa de sala a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA) donde es monitorizado por medio de PANI, EKG de 5 derivaciones y oximetría de pulso.
7. En la UCPA, se monitorizó la recuperación del bloqueo por medio del mismo aparato TOF Watch (Organon) a los 10 y 30 minutos y se registró el resultado en la hoja de datos. Los pacientes que presentaron bloqueo refractario posterior a su egreso se les administró una dosis adicional de Sugammadex (1mg/kg), se registró el incidente y los signos y síntomas que presentaron y se comprobó la reversión completa del bloqueo a los 3 minutos y a los 30 minutos nuevamente.

## **RECURSOS**

### **RECURSOS HUMANOS:**

Anestesiólogos adscritos, Residente de Anestesiología investigador, Cirujano adscrito y personal de enfermería/técnico del área de quirófano.

### **RECURSOS MATERIALES:**

Quirófano, máquina de anestesia con monitor, medicamentos adyuvantes y anestésicos, material consumible ocupado normalmente durante la anestesia, Sugammadex en presentación mencionada, aceleromiografo TOF Watch Organon, material y papelería de oficina.

### **RECURSOS ECONÓMICOS:**

Todos son recursos aportados por el hospital ISSSTEP y que normalmente se ocupan al administrar una anestesia general balanceada.

# RESULTADOS

Al inicio de la selección, se integraron 385 pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, se excluyeron durante el transanestésico 234 que presentaron algún criterio de eliminación. Quedando 151 individuos en quienes se identificó bloqueo residual, lo que refleja una prevalencia de 39.2%.

**GRUPO A** Control: (2 mg/kg de Sugammadex) con 79 pacientes.

**GRUPO B** Estudio (1 mg/kg de Sugammadex) con 72 pacientes.

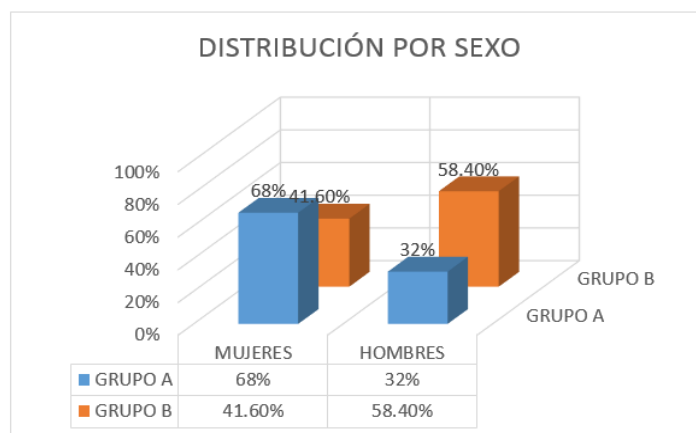
Los grupos de estudio presentan la siguiente descripción demográfica:

Por sexo: 79 mujeres (52.3%) y 72 hombres (47.6%), por lo que la proporción entre sexos es similar.

Grupo A: 49 fueron mujeres (68%) y 30 fueron hombres (32%).

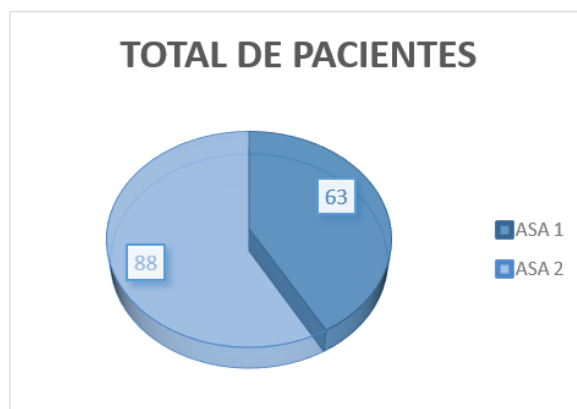
Grupo B: 30 fueron mujeres (41.6%) y 42 fueron hombres (58.4%).

Gráfica 1. Distribución por grupo según sexo



De los 151 pacientes: 63 fueron ASA 1 (41.7%), 88 fueron ASA 2 (58.2%).

Gráfica 2. Distribución según riesgo anestésico (ASA)



En el Cuadró 1 se desglosa los datos descriptivos del grupo de estudio:

Grupo A: promedio de 45.4 años, con un promedio de edad por sexo de 49.4 años para mujeres y 44 años para hombres.

Grupo B: promedio de 46.2 años, con un promedio de edad por sexo de 43.1 años para mujeres y 48.6 años para hombres.

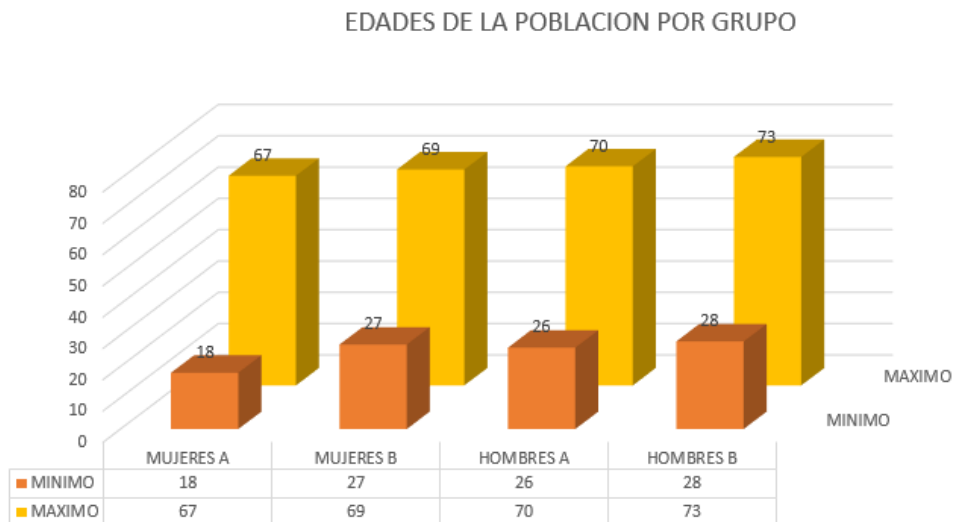
Aunque hubo diferencias estadísticamente significativas considerando el sexo por grupo de estudio, al tomar en cuenta el dato global por grupo esta diferencia no es significativa, lo que establece similitud de edad entre ambos grupos comparativos.

**Cuadro 1.** Edad (años) de los pacientes según sexo y grupo de estudio

DOSIS	GRUPO A		GRUPO B		Valor de $p$
	X (d.e)	Mín-Máx	X (d.e)	Mín-Máx	
MUJERES	43.1 (12.8)	18-67	49.4 (11.4)	27-69	0.031
HOMBRES	48.6 (12.6)	26-70	44.0 (13.3)	28-73	0.073
TODOS	45.4 (12)	18-70	46.2 (12)	27-73	0.350

PRUEBA ESTADÍSTICA: t de Student para muestras independientes ( $p=0.05$ ).

**Gráfica 3.** Distribución de la población por edad, según sexo y grupo de estudio



En cuanto al tiempo promedio de exposición al relajante:

Grupo A: 65.9 minutos y para el Grupo B fue de 68.5 minutos.

Aunque aparentemente el grupo B tuvo mayor tiempo de exposición, esta diferencia se debe al azar, ya que no hubo significancia estadística ( $p > 0.05$ ).

**Cuadro 2.** Tiempo de relajación neuromuscular (minutos) en los pacientes, según el grupo al que pertenecen.

DOSIS	GRUPO A		GRUPO B		Valor de P
	X (d.e)	Mín-Máx	X (d.e)	Mín-Máx	
MUJERES	66.9 (10.4)	50-85	67.8 (14.2)	45-100	0.37
HOMBRES	64.3 (13.1)	40-85	69.0 (13.4)	40-85	0.07
TODOS	65.9 (11.5)	40-85	68.5 (13.6)	40-100	0.104

PRUEBA ESTADÍSTICA: t de Student para grupos independientes ( $p=0.05$ ).

La evaluación de la equivalencia terapéutica fue por comparación de prevalencia del bloqueo refractario:

El grupo A con dosis fija recomendada, incluyó 79 pacientes y se presentaron 5 casos (prevalencia 6.3%) de recurarización posterior a la administración de Sugammadex.

De los cuales 4 fueron mujeres y 1 hombre.

El Grupo B con dosis de estudio, constituido por 72 pacientes, presentó 6 pacientes (prevalencia 8.3%) con recurarización.

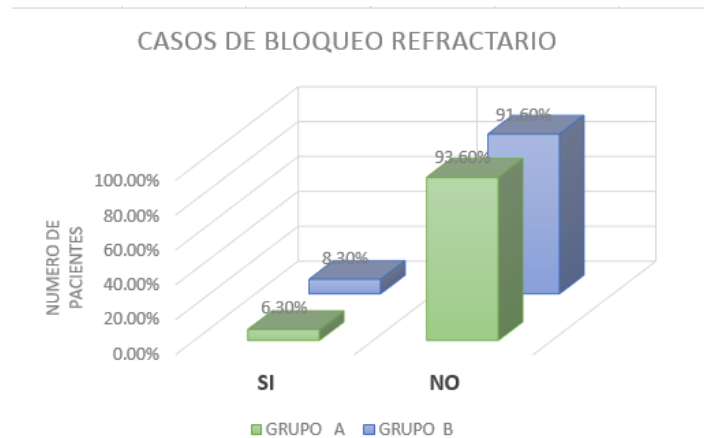
De los cuales 1 caso fue mujer y 5 hombres.

**Cuadro 3.** Presencia de bloqueo refractario según la dosis administrada de Sugammadex

	SI (n =11)	NO (n= 144)	TODOS (n=151)
GRUPO A	5 (6.3%)	74	79
GRUPO B	6 (8.3%)	66	72
P = 0.873			

PRUEBA ESTADÍSTICA: Chi cuadrada ( $p=0.05$ ).

**Gráfica 4.** Casos de bloqueo por recurarización por grupo de estudio



**Cuadro 4.** Rango de TOF ratio y correlación con el nivel de bloqueo neuromuscular de los pacientes que presentaron recurarización de acuerdo a grupo.

	No. pacientes	TOF ratio en UCPA	NIVEL DE BLOQUEO
GRUPO A	5	0.64 a 0.86	Moderado- Severo
GRUPO B	6	0.39 a 0.74	Severo

En cuanto a la presentación clínica, solo tres pacientes mostraron sintomatología, ninguno con compromiso importante de la función ventilatoria.

- Sujeto 1: Al minuto 5 de su ingreso a UCPA refirió disconfort y ansiedad, con oximetría de pulso de hasta 85% con  $FiO_2$  33% por puntas nasales. Resultado de TOF ratio 0.39.
- Sujeto 2: A los 10 minutos medición programada con TOF ratio 0.54, refiere al interrogatorio ligera dificultad respiratoria y se identificó taquipnea leve sin desaturación.
- Sujeto 3: A los 10 min la medición programada con TOF ratio de 0.72, refiere al interrogatorio dirigido debilidad, sin desaturación ni trastornos ventilatorios.

Todos respondieron adecuadamente con mejoría total de los signos y síntomas a una dosis adicional de Sugammadex (1 mg/kg), se comprobó reversión completa a los 3 minutos y mantenimiento satisfactorio a los 30 minutos.

Tiempo de reversión: Promedio para el Grupo A de 2.75 minutos y para el Grupo B de 2.98 minutos.

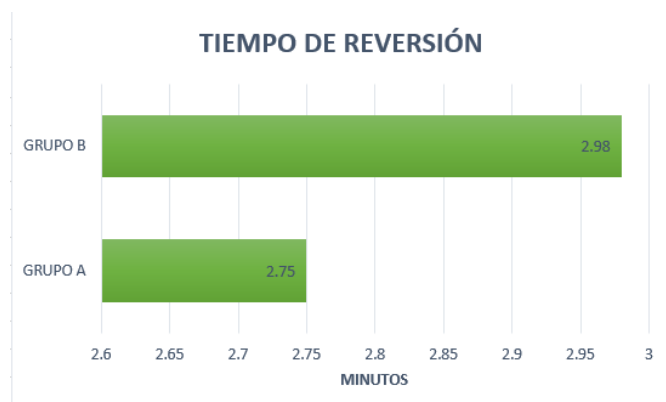
La diferencia aparente por grupos no es estadísticamente significativa, por lo tanto se debe al azar.

**Cuadro 4.** Tiempo de Reversión (minutos), según la dosis administrada de Sugammadex

DOSIS	GRUPO B		GRUPO A		Valor de <i>p</i>
	X (d.e)	Mín-Máx	X (d.e)	Mín-Máx	
MUJERES	3.0 (0.64)	3-6	2.76 (0.64)	2-3.5	0.422
HOMBRES	2.97 (0.49)	2-5	2.7 (0.62)	1.5-3.5	0.039
TODOS	2.98 ( 0.56)	2-6	2.75 (0.67)	1.5 -5	0.094

PRUEBA ESTADÍSTICA: t de Student para muestras independientes ( $p=0.05$ ).

**Gráfica 5.** Tiempo de reversión neuromuscular, según la dosis administrada de Sugammadex.



Las cirugías que se realizaron fueron las siguientes: Colecistectomía laparoscópica, hemitiroidectomía, funduplicatura laparoscópica tipo Nissen, rinoseptoplastía, reducción abierta y fijación interna de codo, radio-cúbito y muñeca y una plastía inguinal bilateral

Durante el tiempo de este estudio no se registró ningún efecto adverso secundario a la administración de Sugammadex. Ningún paciente abandonó el estudio.

## DISCUSIÓN

El bloqueo residual identificado en la UCPA es una complicación frecuente en anestesiología, en nuestro estudio se encontró una prevalencia de 39.2% de 385 pacientes que iniciaron el estudio, que coincide con la reportada por Murphy et al (2008) del 33 al 64%. Se trata de un problema de importancia en cuestión de seguridad del paciente anestésico, como lo señala Murphy y Kopman (2016) que lo asocian a riesgos sobre todo pulmonares y ventilatorios, pudiendo aumentar el riesgo hasta 2.5 veces de desarrollo de neumonía postoperatoria. Esto aporta valor al presente trabajo, pues aborda una etiología común que en muchas de las ocasiones se encuentra infravalorada.

El Sugammadex aparece en el escenario en el 2008, pero es aprobado su uso por la *Food and Drug Administration* hasta el 2015; la investigación clínica acerca de este fármaco es por lo tanto escasa, la mayor información sobre dosificación que se encontró está relacionada a estudios realizados por el fabricante, como el de Duvaldestin *et al.* (2009) donde se recomienda la dosis estándar de 2mg/kg, solo en el metaanálisis realizado por Schaller y Fink (2013) se encontró la indicación de 1 mg/kg durante la fase de recuperación. En este mismo metaanálisis y en otros como el de Abad et al (2015) se refiere que el uso de dosis menores a la recomendadas aunque conservan su efecto reversor pueden relacionarse a mayor incidencia de recurarización, sin embargo no aportan evidencia objetiva, ni cifras que justifiquen estas aseveraciones.

En este ensayo se identificaron 151 pacientes con bloqueo residual; para obtener la prevalencia comparada de recurarización se clasificaron en dos grupos: A) Control con 79 pacientes, utilizando dosis estándar de 2 mg/kg y B) Estudio con 72 pacientes, con 1 mg/kg. Los resultados fueron 5 casos para el grupo control con prevalencia de 6.3% y 6 casos para el grupo de estudio con prevalencia de 8.3%. En ambos casos la prevalencia fue mayor que la menciona Schaller y Fink (2013) del 2%. El análisis comparativo de ambos grupos arroja una  $p$  de 0.873, la cual carece de significancia estadística ( $p > 0.05$ ).

En los 5 casos de reurbanización del grupo A el TOF ratio se mantuvo entre 0.64 a 0.86 correlacionándose con un nivel de bloqueo moderado-severo y en el grupo B TOF ratio de 0.39 a 0.74 con un nivel de bloqueo severo según la publicación de Murphy *et al.* (2008), que puede relacionarse con los tres pacientes que mostraron datos de complicaciones ventilatorias ya que uno de ellos corresponde al grupo A y dos al grupo B, que es en el que se identificaron cifras de recuperación menores.

Schaller y Fink (2013) describen la relación que existe entre la dosis administrada y el tiempo de reversión del Sugammadex, donde dosis de 2 mg/kg y 1 mg/kg tienen un tiempo de reversión similar (2 minutos), a diferencia de lo que Sorgenfrei *et al.* (2006) encontraron en su ensayo clínico utilizando tres dosis diferentes con un tiempo promedio para 2 mg/kg de 3 minutos y para 1 mg/kg de hasta 5 minutos. La diferencia entre estas publicaciones puede deberse al momento en el que se administra el Sugammadex, para los primeros autores la similitud de los tiempos puede deberse a que 2 mg/kg se utiliza cuando aparece T4, y 1 mg/kg en cuanto exista un TOF ratio >0.5, y para los segundos autores ambas dosis se utilizan al aparecer T2, lo cual es razonable si tomamos en cuenta que el resultado del TOF está relacionado con la cantidad de receptores de acetilcolina ocupados y por lo tanto con la concentración plasmática del rocuronio, recordando que el mecanismo de acción del Sugammadex se basa en el atrapamiento molecular de 1:1.

Es por esta razón que este estudio se concentra en los pacientes que muestran un TOF ratio (quiere decir que ya han aparecido las cuatro respuestas del TOF), así disminuimos (aunque sin eliminar) el sesgo por diferencias en la ocupación de receptores. Además no se encontraron estudios comparativos enfocados en este momento de la recuperación y no es posible una comparación real con la bibliografía revisada, quizá habría que reunir más evidencia. El resultado que se obtuvo para el grupo A es un tiempo promedio de 2.75 minutos y para el grupo B de 2.98 minutos, con una  $p$  de 0.94 que interpretamos como no significativa ( $p > 0.05$ ).

Aunque los resultados que se obtuvieron fueron satisfactorios y sugiere equivalencia terapéutica de ambas dosis en pacientes en fase de recuperación, la complejidad farmacológica tanto del rocuronio como del Sugammadex da cabida a

que existan otros factores no controlados o idiosincráticos de los que dependa este resultado.

Los pacientes integrados al estudio observaron una proporcionalidad en cuanto al sexo con 79 (52.3%) mujeres y 72 (47.6%) hombres. La edad también careció de diferencia significativa ( $p > 0.05$ ), pues en el grupo A el promedio fue de 45.4 años y en el grupo B de 48.6 años con una  $p$  de 0.35. Estas características no influyen en la farmacocinética y por lo tanto en el efecto del Sugammadex como lo refieren Nag *et al.* (2013). También la clasificación del estado físico por ASA es proporcional con un 63 ASA 1 (41,7%) contra 88 ASA 2 (58.2%), no se encontraron estudios que describan como tal la relación de esta clasificación con el Sugammadex, sin embargo se infiere, pues en las consideraciones dadas por Michelson (2015) enfermedad renal o hepática grave o alguna otra enfermedad orgánica que pueda comprometer la farmacodinamia del medicamento.

El tipo de cirugías fue heterogéneo con la única característica en común el ser electivas, suponemos que esto no tiene relación con los resultados del estudio, pues la variable que pudiera tener implicación farmacológica es el tiempo de exposición al relajante relacionado a la vida media del rocuronio, nosotros analizamos esta variable a fin de comparar diferencias y reconocer sesgos en el estudio, resultando en el grupo A un promedio de 65.9 minutos y en el grupo B 68.5 minutos, con una  $p$  de 0.104 que nos indica ausencia de significancia estadística ( $p=0.05$ ).

Las propuestas generadas, resultado de este trabajo, son el promover la seguridad en el paciente anestésico, para esto se debe continuar con esta línea de investigación a fin de evaluar otros tópicos del uso de Sugammadex, también ampliar el estudio de su interacción con los bloqueantes neuromusculares, pues aún es contribución para el mejoramiento de los protocolos de uso de estos fármacos, todo con el fin de mejorar la práctica médica y resguardar la integridad del paciente. Aún hay mucho campo de investigación al respecto, como se mencionó el Sugammadex es una droga de uso clínico reciente y la consulta de bibliografía relacionada nos deja claro que hay mucho por estudiar.

## CONCLUSIONES

Este estudio el bloqueo residual muestra una prevalencia alta, tal como se planteó al inicio. Recalcamos la importancia de considerar esta etiología, normalmente infradiagnosticada.

Los resultados de variables de impacto (casos de recurarización y tiempo de recuperación) nos indican ausencia de significancia estadística, por lo que podemos proponer el cumplimiento del objetivo general del proyecto. Al analizar estos datos podemos afirmar que en este estudio de comparación de dosis de Sugammadex se encontró equivalencia terapéutica. La hipótesis nula es rechazada, por lo que sustentamos hipótesis de trabajo propuesta.

Al no contar con datos previos específicos sobre el planteamiento del problema, esperamos aportar evidencia acerca del tema para futuras investigaciones y la aplicación de protocolos de seguridad.

Se hace un reconocimiento al ISSSTEP, por dar las facilidades y aportar los recursos para realizar el trabajo, y a la Jefatura de Enseñanza del mismo que se mantuvo al pendiente de su aplicación. De igual manera brindamos agradecimiento a la Dra. R. Vianey Enriquez, profesora titular del curso de Anestesiología por el apoyo incondicional brindado.

## CONSIDERACIONES BIOETICAS

El presente trabajo fue elaborado basado en el método científico, la presentación de las bases teóricas corresponde a una revisión bibliográfica sistematizada, los detalles se encuentran en el apartado de Bibliografía.

El consentimiento informado (interpretada como la aceptación de participación del paciente<sup>28</sup>) se realiza de manera escrita, en formato requisitado debidamente y presentado al comité de ética previo a su aplicación, siendo indispensable la aprobación directa del sujeto potencial, de acuerdo a las referencias internacionales del Código de Nuremberg y la declaración de Helsinki <sup>29,30</sup>.

La recolección de datos fue hecha de manera directa y personal al paciente por el investigador. Cualquier tipo de información personal se maneja de manera confidencial, sin revelar la identidad o estado del paciente.

Es garantizada la protección física, mental y moral de los sujetos incluidos en el estudio, respetando los materiales y métodos descritos previamente, teniendo además sustento en los documentos que definen y norman la práctica médica y de investigación clínica.

### **Sustento jurídico**

La Ley General en Salud (Diario Oficial de la Federación 2006)<sup>31</sup> en su título primero, permite en materia del derecho a la protección de la salud y de salubridad general el desarrollo y coordinación de la investigación en humanos. Contiene un título único (Título quinto: Investigación para la salud) que norma la práctica investigadora y establece las bases para la investigación en seres humanos en territorio mexicano.

## REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

1. Miranda R.A. y Martínez S.R.T. (2015); *Anestesia multimodal: una visión de la anestesia moderna*. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 38, Supl 1. Editorial Medigraphic.
2. Ariño I.J.J., Calbet M.A., De la Calle E.P.A, Velazco B.J.M, López T.F., Pérez C.J. *et al.* (2010): *Monitorización del bloqueo neuromuscular, 1ra parte*. Revista Española de Anestesiología y Reanimación, Vol. 57, No. 3.
3. Pinzón C.P.A, Torres J.V., Reyes L.E. (2010): *Recomendaciones para el manejo de bloqueadores neuromusculares en la práctica clínica: Análisis de un grupo de estudio en bloqueadores neuromusculares*. Revista Mexicana de Anestesiología. Vol. 33, No. 2. Editorial Medigraphic.
4. Fabregat L.J., Candia A.C.A., Castillo M.C.G. (2012): *La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares*. Revista Colombiana de Anestesiología. Vol. 40, No. 4. Editorial Elsevier.
5. Murphy G.S., Szokol J.W., Marymont J.H., Greenberg S.B., Avram M.J., Vender J.S. (2008); *Residual Neuromuscular Blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit*. Patient Safety, Vol 107, No 1. International Anesthesia Research Society, USA.
6. Schaller S.J., Fink H. (2013): *Sugammadex as reversal agent for neuromuscular block: and evidence based review*. Dove Press Journal: Core Evidence, Vol.8.
7. Sorgenfrei I.F., Norrild K., Larsen P.B., Stensballe J., Ostergaard D., Prins M.E., *et al.* (2006): *Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent Sugammadex. A dose finding and safety study*. Anesthesiology. Vol. 104, No.4. American Society of Anesthesiologists. USA.
8. Duvaldestin P., Kuizenga K., Saldien V., Claudius C., Servin F., Klein J., *et al.* (2009): *A Randomized, dose-response study of Sugammadex given for the reversal of deep rocuronium or vecuronium induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia*. International Anesthesia Research Society. USA.
9. Merino P.J. y Noriega B.M.J. (2004); *Fisiología del músculo*. Universidad de Cantabria. Recuperado de <http://ocw.unican.es>
10. Guyton A.C. (2010); *Tratado de fisiología médica*, Unidad 11, pág 73-74. Edición 12va. Editorial Mc Graw Hill Interamericana.
11. Miller R.D. (2015); *Miller Anestesia*. Vol. 1, Cap. 18, pág 423-443. Edición 8va. Editorial Elsevier. España.

12. Meinstelman C., Debaene B. y Donati F. (2010); *Farmacología de los curares*. Enciclopedia Médico-Quirúrgica, Anestesiología, Cap. 03, Editorial Elsevier. Francia.
13. Schultheis L. (2008); *Rocuronium Bromide*. Clinical review. Food and Drug Administration. Recuperado de [http:// www.fda.gov](http://www.fda.gov)
14. Rivera D.R.C., Rivera D.J.S. (2011); *Bloqueantes neuromusculares: En pro del uso adecuado*. Revista Colombiana de Anestesiología, Vol. 39, No. 3.
15. Miller R.D. y Ward T.A. (2010); *Monitoring and pharmacologic reversal of a nondepolarizing neuromuscular blockade should be routine*. Editorial, Anesthesia and Analgesia, Vol. 111, No. 1. Recuperado [http:// www.anesthesia-analgesia.org](http://www.anesthesia-analgesia.org)
16. Chamorro C., Silva J.A. (2008): *Monitorización del bloqueo neuromuscular*. Medicina Intensiva, Vol. 32, Supl 1. España.
17. Murphy G.S. y Kopman A.F. (2016); *To reverse or not to reverse?* Editorial, Anesthesiology, Vol 125, No 4. American Society of Anesthesiologists, USA.
18. Abad G.A., Ripollés M., Casans F.R., Espinosa A., Martínez H.E., Fernández P.C, *et al.* (2015); *A systematic review of Sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. Review Article*. Anaesthesia, Vol 70. The Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland.
19. Nag N., Singh D.R., Shetti A.N., Kumar H., Sivashanmugam T. y Parthasarathy S. (2013); *Sugammadex: a revolutionary drug in neuromuscular pharmacology*, Anesthesia: Essays and Researches, Vol 7, No. 3. USA.
20. Simone A. (2013); *Neostigmine Methylsulfate injection*. Clinical review. Food and Drug Administration. Recuperado de [http:// www.fda.gov](http://www.fda.gov)
21. Michelson D. (2015): *Sugammadex, Introduction and background. Review*. Meck Research Laboratories. USA. Recuperado de [http:// www.fda.gov](http://www.fda.gov)
22. *Headlights to prescribe information BRIDION*. (2015): Merck Sharp & Dohme Corp., Meck & Co., INC. USA. Recuperado de [http:// www.merck.com](http://www.merck.com)
23. Mohamed N. (2007): *Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology*. Medical Intelligence, Vol. 104, No. 3. International Anesthesia Research Society. USA.
24. Lee Ch., Jahr J.S., Candiotti K.A., Warriner B., Zornow M.H., Naguib M. (2009): *Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium*. Anesthesiology, Vol. 110, No. 5. American Society of Anesthesiologists. USA.

25. Valle S.L. (2012); *Sugammadex produce neuron cell death in primary culture*. Journal of Clinical Trials, Vol 2, No 4.
26. Suy K., Morias K., Cammu G., Hans P., Van Duijnhoven W.G.F., Heeringa M., *et al.* (2007): *Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent*. Anesthesiology Vol. 106, No. 2. American Society of Anesthesiologists. USA.
27. *Operator manual TOF Watch*. Organon, LDT. Ireland.
28. *Consentimiento informado*. Comité de ética e investigación del Instituto Nacional de Salud Pública. México.  
Recuperado de <https://www.insp.mx/insp-cei.html>
29. *Código de Nuremberg*. (2008) Comisión Nacional de Bioética México.  
Recuperado de <http://www.conbioetica-mexico.salud.gob.mx>
30. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.  
Recuperado de <https://www.insp.mx/insp-cei.html>
31. *Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos*, Título primero y título quinto. Última adición al Diario Oficial de la Federación. 2006.

## ANEXO 1

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO DE INVESTIGACIÓN

H. Puebla de Z., Puebla. A \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ del \_\_\_\_\_

Yo: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Domicilio: \_\_\_\_\_

Alergias conocidas a fármacos: \_\_\_\_\_

#### DECLARO:

Que la **Dra. Diana Carolina Martínez Hernández**, residente de Anestesiología del ISSSTEP, me ha invitado a participar en el proyecto de investigación científica: **“Equivalencia terapéutica de dosis de Sugammadex, monitorizado por aceleromiografía, para reversión del bloqueo neuromuscular”**.

Me ha explicado de manera clara y amplia, que mi participación en dicho proyecto es absolutamente voluntaria. Puedo participar en el proyecto hasta finalizarlo, pero también puedo abandonarlo en el momento en el que lo decida, sin que ello implique cambios en la atención médica, estudios, acceso a medicamentos, tratamientos y procedimientos por parte del hospital. También me ha asegurado que en este estudio no habrá cambios en la técnica anestésica que se ha propuesto desde el principio por causa de la investigación.

Mi cirugía se llevará a cabo bajo anestesia general como se encuentra planeado, esto implica la aplicación de un medicamento relajante que actúa sobre mis músculos. Desde el inicio hasta el término de la anestesia, se monitoriza mediante un dispositivo no invasivo e inocuo el efecto de este medicamento mientras estoy anestesiado. Me informa que todo esto se lleva a cabo de manera rutinaria durante una anestesia general.

La utilidad de este dispositivo es valorar la recuperación de mi función muscular completa, ya que existe entre 30 y 60% de probabilidad de efecto residual del relajante que está relacionado a complicaciones sobre todo pulmonares postoperatorias; esto es un riesgo inherente al procedimiento anestésico y se encuentra siempre presente cuando se administra una anestesia general con relajante. Si al término del procedimiento se identifica esta situación se administra un medicamento revertidor llamado Sugammadex, que es específico para esto y posee un perfil de seguridad y efectividad alto.

Se me asignará a uno de dos grupos de pacientes al azar: Al grupo 1 se les administra la dosis establecida del medicamento, y al grupo 2 una dosis menor. Los beneficios que se pretenden obtener con este estudio es disminuir los riesgos inherentes a la exposición al medicamento. Los riesgos son que el medicamento que relaja mis músculos vuelva a tener efecto aun habiéndose administrado cualquiera de las dos dosis, en caso de que esto ocurra se volverá administrar medicamento para esta situación hasta que recupere mi función normal, sin comprometer en ningún momento mi seguridad.

En cuanto a mi información personal, el investigador me ha asegurado serán tratados con absoluta confidencialidad y solo serán utilizados para fines estadísticos y para cálculo de resultados del proyecto. Además podré solicitar información acerca del estudio y mi participación en el momento que lo requiera.

Designo al C. \_\_\_\_\_, con quien tengo parentesco: \_\_\_\_\_ para que sea mi representante legal, y pueda recibir información acerca de mi estado.

Nuevamente reitero que reservo mi derecho para revocar este consentimiento cuando así lo decida, explicando solo si lo deseo mis razones, sin que esto produzca diferencia en el tratamiento.

Paciente

---

Investigador

---

Dra. Diana Carolina Martínez Hernández  
Residente de tercer grado de Anestesiología

**ANEXO 2**

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

DATOS DEL PACIENTE				No.
AFILIACION		FECHA QX		
EDAD		GENERO		
DIAGNOSTICO				
CIRUGIA				
PESO		TALLA		
IMC		ASA		
DATOS DE LA REVERSION DEL BNM				
TOFr BASAL		TIEMPO QX		
DOSIS SUGAMMADEX TOTAL		TIEMPO DE REVERSION (min)		
TOFr AL TERMINO DE QX		TOFr EGRESO		
TOFr UCPA10 min		TOFr UCPA 30 min		

DATOS DEL PACIENTE				No.
AFILIACION		FECHA QX		
EDAD		GENERO		
DIAGNOSTICO				
CIRUGIA				
PESO		TALLA		
IMC		ASA		
DATOS DE LA REVERSION DEL BNM				
TOFr BASAL		TIEMPO QX		
DOSIS SUGAMMADEX TOTAL		TIEMPO DE REVERSION (min)		
TOFr AL TERMINO DE QX		TOFr EGRESO		
TOFr UCPA10 min		TOFr UCPA 30 min		

DATOS DEL PACIENTE				No.
AFILIACION		FECHA QX		
EDAD		GENERO		
DIAGNOSTICO				
CIRUGIA				
PESO		TALLA		
IMC		ASA		
DATOS DE LA REVERSION DEL BNM				
TOFr BASAL		TIEMPO QX		
DOSIS SUGAMMADEX TOTAL		TIEMPO DE REVERSION (min)		
TOFr AL TERMINO DE QX		TOFr EGRESO		
TOFr UCPA10 min		TOFr UCPA 30 min		