



**BUAP**

Facultad de Medicina

Hospital Universitario de Puebla

*Nombre del Protocolo de Tesis*

**Eficacia de la reversión neuromuscular con Neostigmina vs Sugammadex en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica**

**Protocolo de Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en Anestesiología**

Presenta

**Dr. Juan Ricardo Becerra Acuña**

Director

**Dra. Silvia Zepeda Olivera**

Asesor

**Dr. Miguel Calva Maldonado**



H. Puebla de Z. 17 Feb 2021





**BUAP**

**Facultad de Medicina**

**Hospital Universitario de Puebla**

***Nombre de la Tesis***

Eficacia de la reversión neuromuscular con Neostigmina vs  
Sugammadex en pacientes operados de  
colecistectomía laparoscópica

**Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en  
Anestesiología**

**Presenta**

Dr. Juan Ricardo Becerra Acuña

**Director**

Dra. Silvia Zepeda Olivera

**Asesor**

Dr. Miguel Calva Maldonado

**H. Puebla de Z. 17 Feb 2021**





**BUAP**

**Facultad de Medicina**

**Hospital Universitario de Puebla**

***Nombre de la Tesis***

Eficacia de la reversión neuromuscular con Neostigmina vs  
Sugammadex en pacientes operados de  
colecistectomía laparoscópica

**Tesis para Obtener el Diploma de Especialidad en**

Anestesiología

**Presenta**

Dr. Juan Ricardo Becerra Acuña

**Director**

Dra. Silvia Zepeda Olivera

**Asesor**

Dr. Miguel Calva Maldonado

**H. Puebla de Z. 17 Feb 2021**





**BUAP.**

**BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA  
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA, INVESTIGACION Y CAPACITACION EN SALUD**

**AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS**

*Por este medio la Subdirección de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud del Hospital Universitario de Puebla, para la evaluación de la tesis del alumno **Juan Ricardo Becerra Acuña**, manifiesta que después de haber revisado su tesis: "**Eficacia en la reversión neuromuscular con neostigmina vs sugammadex en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica**" desarrollada bajo la dirección de la **Dra. Silvia Zepeda Olvera**, y asesor metodológico **Dr. Miguel Calva Maldonado**, el trabajo se **ACEPTA** para proceder a su impresión.*

*Al cumplir con este último requisito, usted será considerado candidato a obtener el Diploma de la Especialidad en: **Anestesiología**.*

*Emite su voto aprobatorio:*

"Pensar bien, para vivir mejor"  
H. Puebla de Z., a 09 de febrero del 2021.



Dra. Viviane Josephine Mallet Sanchez  
Subdirectora de Enseñanza, Investigación y Capacitación en Salud  
Hospital Universitario de Puebla

Hospital  
Universitario  
de Puebla

25 Póssente 1301, Col. Volcanes  
Puebla, Pue. C.P. 72410  
01 (222) 229 55 00 Ext. 6200 y 6162

## **AGRADECIMIENTO**

A ti que desde tu reciento eterno verás el fruto de un sueño compartido. Que desde que estabas con vida fuiste el faro y el motor de este peldaño que logra alcanzarse, por tu insistencia y por tu sabia visión. Gracias Miryam Esther Acuña Padilla.

## TABLA DE CONTENIDO

Resumen	1
Marco Teórico	3
Epidemiología	3
Uso del bloqueo neuromuscular	3
Bloqueo neuromuscular	3
Lugares de monitorización	6
Efectos adversos del bloqueo neuromuscular	6
Antagonistas de los bloqueadores neuromusculares	7
Neostigmina	7
Sugammadex	8
Antecedentes específicos	9
Justificación	10
Planteamiento del problema	11
Pregunta de Investigación	11
Objetivo General	11
Objetivos Específicos	11
Hipótesis de Trabajo	12
Material y Métodos	12
Diseño de Estudio	12
Población de Estudio	12
Criterios de Selección	12
Criterios de Inclusión	12
Criterios Exclusión	13
Variables de Estudio	14
Estrategia de Estudio	14
Análisis Estadístico	14
Aspectos Éticos	15
Factibilidad de Estudio	15
Conflicto de Intereses	16
Cronograma	16
Resultados	17
Discusión	22
Conclusión	23
Referencias Bibliográficas	24

## Resumen

**Introducción:** El bloqueo neuromuscular es uno de los efectos requeridos en la práctica anestésica. El cual, si bien brinda aspectos favorecedores, también es capaz de complicar la recuperación postquirúrgica de los pacientes. Hace 10 años está en el mercado el Sugammadex como un adecuado agente para revertir bloqueo neuromuscular; sin embargo, se busca comparar la reversión neuromuscular con Neostigmina más Atropina vs la reversión con Sugammadex en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica en el Hospital Universitario de Puebla con clasificación ASA I y II.

**Objetivo:** Comparar la eficacia y seguridad en la reversión del bloqueo neuromuscular entre el uso de Sugammadex (2mg/Kg) contra Neostigmina + Atropina (50 mcg/Kg + 10 mcg/Kg) en pacientes ASA I y ASA II.

**Material y métodos:** Pacientes adultos (>18 años), con riesgo ASA I y II, bajo anestesia general, sometidos a colecistectomía laparoscópica. Procedimiento: Ensayo clínico aleatorizado controlado, ciego simple en grupos paralelos. Ambos esquemas de manejo se dieron en dosis única al finalizar el procedimiento quirúrgico. Mediciones: Tiempo de recuperación con TOF Wach® XS medido a la recuperación de 80, 90 y 100%, monitoreo de frecuencia cardíaca, presión arterial y efectos secundarios.

**Resultados:** Los valores medios de recuperación de TOF > 90%, cuantitativamente correspondientes al 100% de recuperación de la función neuromuscular con sugammadex, fueron de  $10 \pm 0.45$  minutos contra  $20 \pm 2.0$  minutos para neostigmina con una desviación estándar de 1.91, con una  $P < 0.001$ . Sin embargo, la recuperación a un puntaje de TOF de 0.80 también fue más



temprana (Tabla 3). Todos los pacientes tratados con sugammadex alcanzaron una recuperación TOF > 90% antes de completar 5 minutos posteriores a su administración contra un tiempo observado de hasta 15 minutos para el grupo neostigmina más atropina ( $p = 0.001$ ).

## **Marco Teórico**

El bloqueo neuromuscular resulta del uso de relajantes musculares como parte de la medicación en el proceso anestésico y obtener un adecuado plano quirúrgico. Sin embargo, se ha documentado que el medicamento empleado como agente para revertir el bloqueo neuromuscular puede afectar los resultados a largo plazo de una cirugía e incluso ser un factor de readmisión, además de aumentar morbilidad.<sup>(1)</sup>

### **Epidemiología**

En la actualidad entre un 20-40% de los pacientes que pasan a recuperación pueden presentar bloqueo residual.<sup>(2, 3)</sup> En caso de pacientes pediátricos se ha registrado hasta un 28% de incidencia de bloqueo residual y un 6.5% de casos con bloqueo neuromuscular severo.<sup>(4)</sup>

### **Uso del bloqueo neuromuscular**

El bloqueo neuromuscular aporta beneficios significativos para la cirugía en especial en la laparoscopia.<sup>(5)</sup> Ya que ayuda a regular la presión intraabdominal para realizar los procedimientos quirúrgicos laparoscópicos entre ellos los abdominales.<sup>(6)</sup> Adicionalmente, favorece la intubación de pacientes al evitar la contracción de los músculos y complicaciones como laringoespasma.<sup>(7)</sup>

### **Bloqueo neuromuscular**

Se emplean agentes bloqueadores neuromusculares no despolarizantes como el Rocuronio; los cuales pueden bloquear hasta un 75% de los receptores acetilcolinérgicos.<sup>(8)</sup> Sin embargo, el bloqueo neuromuscular no se limita al uso de las técnicas laparoscópicas; ya que es un efecto generado de manera natural derivado de los agentes anestésicos desde hace ya más de 50 años.<sup>(9)</sup>

El problema es que, en un inicio, el bloqueo neuromuscular incrementaba seis veces el riesgo de mortalidad perioperatoria resultante de la relajación de relajación de

grupo muscular respiratorio. Por lo que uno de los principales esfuerzos en el área de la anestesia es la reversión del bloqueo neuromuscular, existiendo a la fecha tres generaciones de agentes capaces de revertir dicho fenómeno de la anestesia. <sup>(10)</sup>

Sin embargo, muchas veces pese a que el proceso de la cirugía ha terminado, el bloqueo neuromuscular puede permanecer en la estancia en la unidad de recuperación postquirúrgica, a lo que se le conoce como bloqueo neuromuscular residual. <sup>(11)</sup> Para poder conocer si existe relajación residual se ha empleado una técnica denominada tren de cuatro (TOF, siglas en inglés Train of Four); la cual fue empleada por primera vez en 1970 por Ali, *et al.* <sup>(12)</sup>

Dicha técnica consiste en realizar cuatro estímulos de 2Hz cada cinco segundos, y la respuesta del cuarto estímulo es comparada con la del primero; lo que nos genera un grado de diferencia en la respuesta que debe ser mayor del 70% para considerar que no existe bloqueo residual. Ya que un valor de TOF mayor a 70% se les considera con una recuperación aceptable de la anestesia; esto porque a ese TOF son capaces de adecuada apertura ocular lentamente, reflejo tusígeno, movilidad de lengua, cambios en el volumen tidal favorables, adecuada capacidad vital (15 – 20 ml/kg), mejoría de fuerza inspiratoria y mejor flujo espiratorio para la recuperación del bloqueo neuromuscular. <sup>(13)</sup> Adicionalmente, el ciclo de cuatro estímulos realizado en el TOF se repite cada 15 segundos en los monitores actuales para evaluar de manera constante el nivel de bloqueo neuromuscular. <sup>(14)</sup>

Adicionalmente, de la técnica TOF existen diversas variantes clasificadas como cualitativas o cuantitativas. Siendo la aceleromiografía la principal modalidad empleada en la clínica al ser de tipo cuantitativa. Esta se basa en la segunda ley de Newton, siendo que la fuerza de contracción del músculo es proporcional a la contracción. <sup>(15)</sup> Teniendo como ventaja la posibilidad de monitorización continua en tiempo real permitiendo mejorar el control de administración de agentes bloqueadores y sus antagonistas. <sup>(16)</sup> Por ello en la actualidad en las guías de práctica clínica es recomendable se realice como evaluación importante al momento previo a la extubación, post extubación y al llegar a la sala de recuperación. <sup>(17)</sup>

Para el año 1979 se reportaba un bloqueo residual de hasta 40% de los

pacientes, con un TOF menor de 70% aun con el uso de Neostigmina a dosis de 2.5 mg como agente para revertir el bloqueo.<sup>(18)</sup> Sin embargo, en la actualidad múltiples estudios aún señalan bloqueos residuales con TOF menor de 70% hasta en el 65% de los pacientes en los que se empleó Atracurio y 17% con Rocuronio.<sup>(10)</sup> En la actualidad el valor de TOF aceptado como adecuado es 90%; ya que se ha descrito que a este nivel es posible garantizar una adecuada recuperación de la musculatura participante en la respiración y del grupo faríngeo.<sup>(19)</sup>

### **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 tiene un rápido inicio de acción y una duración intermedia comparado con los demás BNMND. 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, bajos casos de reportes de síndrome de Kounis. Es eliminado principalmente por vía renal en un 35% y por vía biliar en un 55%<sup>(8)</sup>. La administración conjunta de agentes anestésicos inhalados produce una potenciación de su efecto que se traduce en disminución del ED50 y ED90, prolongación del tiempo de recuperación y disminución en las velocidades de infusión cuando estas son utilizadas<sup>(5)</sup>.

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 < 15ml/min; clínicamente se observa una diferencia de aproximadamente 17 minutos TOF mayor o igual a 70% de 49 min vs. 32 min en paciente sanos<sup>(4)</sup>. El tiempo de recuperación también se altera en pacientes con hepatopatía, el estudio realizado por Van Miert y colaboradores TOF  $\geq$  70% era de 114 minutos y 76 minutos en pacientes con cirrosis y en pacientes sanos respectivamente<sup>(5)</sup>. Al comparar la infusión de rocuronio, con igual esquema de cisatracurio, se encuentra que TOF  $\geq$  75%; sin embargo, este mismo estudio demostró que la recuperación luego de la infusión de rocuronio es más prolongada

que la observada con la dosis en bolo, contrario a lo que ocurre con el cisatracurio donde la recuperación es más rápida luego de dosis en infusión <sup>(7)</sup>. 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 calcioantagonistas y aminoglucósidos. Los anticonvulsivantes, en especial la fenitoina en uso crónico, acortan los tiempos de recuperación de la relajación neuromuscular con rocuronio <sup>(9)</sup>.

### **Lugares de monitorización**

El TOF suele realizarse mediante la estimulación del nervio ulnar y se mide la respuesta del músculo aductor pollicis. La activación se da mediante la colocación de dos electrodos, donde la terminal negativa se coloca a un cm del pliegue de la muñeca en el lado radial del flexor cubital y el otro polo a 4-5 cm del anterior en dirección proximal. <sup>(20)</sup>

### **Efectos adversos del bloqueo neuromuscular**

A continuación, se enlistan los principales efectos adversos observados clínicamente <sup>(17, 21)</sup>:

- Hipoxemia
- Obstrucción de la vía aérea superior
- Eventos críticos respiratorios en la sala de recuperación
- Signos y síntomas de debilidad muscular
- Apoyo ventilatorio posoperativo prolongado
- Atelectasias o neumonía.

### **Antagonistas de los bloqueadores neuromusculares**

El uso de anticolinesterasa como antagonista de los bloqueadores neuromusculares se volvió parte de la práctica de la anestesiología desde 1950. <sup>(22)</sup>

Actualmente, existen tres principales antagonistas de los bloqueadores neuromusculares que son la Neostigmina, Sugammadex y Edroponio; sin embargo, solo los dos primeros están aceptados por sus resultados en los estudios clínicos y en ensayos controlados.<sup>(23)</sup> Cabe señalar que pese a los avances observados con dichos antagonistas, se ha comprobado que existen factores genéticos como los presentes en la butirilcolinesterasa que pueden afectar tanto el efecto de los antagonistas como el bloqueo neuromuscular.<sup>(24)</sup> Actualmente, los dos principales medicamentos empleados son la Neostigmina y el Sugammadex; los cuales aún se encuentran en discusión sobre su costo-beneficio y sus resultados clínicos.<sup>(25)</sup>

### **Neostigmina**

Se une a la acetilcolinesterasa (AChE) de una forma similar a como lo hace la acetilcolina, 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<sup>(1)</sup>. Una dosis de neostigmina de 40 a 70 µg/kg tiene un tiempo de latencia de 1 minuto, su pico de acción se alcanza a los 9 minutos<sup>(10,11)</sup>, 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<sup>(13,14)</sup>. La administración de neostigmina se asocia a una gran cantidad de efectos adversos no deseados, como náuseas y vómito, al parecer más relacionado con la necesidad de adherir un anticolinérgico aumento de secreciones, bradicardia y broncoespasmo; por lo que es necesario la el manejo conjunto con atropina<sup>(10)</sup>. 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<sup>(15)</sup>. Diversos estudios no encuentran diferencia entre la recuperación espontánea y la administración de neostigmina previo a la obtención de TOF 2, lo que pone en manifiesto algunas de sus debilidades como medicamento de reversión de la relajación neuromuscular frente a los nuevos agentes.

## **Sugammadex**

Hace parte de un grupo de compuestos llamados ciclodextrinas, conformados por moléculas de azúcares unidos en forma de anillo. Son obtenidos del almidón por conversión enzimática <sup>(1)</sup>. Es un agente selectivo para la unión y encapsulamiento de BNMND 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 <sup>(1)</sup>. El sugammadex 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 <sup>(2)</sup>.

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, puentes de hidrogeno e interacciones hidrofóbicas. Revierte rápidamente la relajación muscular removiendo el rocuronio de la placa neuromuscular transfiriéndolo al compartimiento central. 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 60% al 80% de la dosis administrada es excretada por vía renal en 24 horas, y la depuración es de 120L/min. El volumen de distribución es de 18 L. Múltiples estudios confirman la efectividad del sugammadex para la reversión de la relajación muscular.

Sorgenfrel y colaboradores compararon la recuperación (TOF > 90%) 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 <sup>(26)</sup>. Una de las ventajas del sugammadex es la capacidad para revertir el bloqueo neuromuscular profundo; 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 > 90%) se logró en promedio a los 3 minutos, contrastando con 51 minutos obtenido en el grupo de neostigmina más glicopirrolato.

El sugammadex también se ha evaluado a diferentes dosis luego de la administración de dosis relativamente altas de rocuronio (1,2mg/Kg), la reversión 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. 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 sevoflurane. La administración de 4mg/kg de sugammadex logra una recuperación (TOF > 90%) en 1,2 y 1,3 minutos en los grupos propofol y sevoflurano respectivamente <sup>(29)</sup>. Sin embargo, el tipo de cirugía no es homogéneo entre los grupos y no existió comparación directa con anticolinesterásicos. 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 (26). No se encuentran reportes con fuerte evidencia acerca de interacciones del sugammadex con otros medicamentos, ni de eventos adversos graves a la fecha.

### **Antecedentes Específicos**

La evaluación o comparación de los antagonistas sugammadex y neostigmina es un tema que actualmente ha despertado gran interés, ya que se ha buscado hacer dicha evaluación en distintas poblaciones como el metaanálisis desarrollado por Carron, *et al.*, en el 2019, donde compararon el efecto de estos antagonistas para la reversión de bloqueo neuromuscular en pacientes donde se empleó Rocuronio o Vecuronio como agente de bloqueo neuromuscular; en este metaanálisis no se tomó en consideración el tipo de cirugía que se realizó. Sin embargo, los resultados señalaron que el sugammadex como un mejor antagonista de los bloqueadores neuromusculares antes señalados al ser más rápido y presentar menos complicaciones. <sup>(29)</sup> Situación similar es la reportada por Ammar, *et al.*, en el 2017 donde evaluaron el uso de sugammadex y neostigmina en una



población pediátrica sometida a cirugía electiva y usando Rocuronio como bloqueador neuromuscular. Donde el sugammadex no solo requirió menos tiempo para la reversión del bloqueo, sino que también requirió menos tiempo para la extubación. <sup>(30)</sup>

Además, acorde al seguimiento realizado por Yagan, *et al.*, en el 2017, el Sugammadex también presenta menos efectos secundarios y menos efectos cardiovasculares. <sup>(31)</sup>

## **Justificación**

El bloqueo neuromuscular residual es un problema longevo en el área de la anestesiología, debido a los problemas asociados a la recuperación postquirúrgica como falla ventilatoria. Sin embargo, pese a los esfuerzos del área farmacéutica y la clínica lograr un adecuado inhibidor del bloqueo neuromuscular se ha vuelto una tarea difícil. En especial debido a los costos per se de los agentes empleados y su efectividad general. Al comparar dos agentes inhibidores de bloqueo neuromuscular en una cirugía específica podremos determinar cuál es la más efectiva para revertir dicho bloqueo en el periodo postquirúrgico de la colecistectomía laparoscópica.

Sin embargo, debido a que los estudios sobre sus efectos o funcionalidad de los agentes inhibidores se han realizado sin considerar cirugías específicas, el conocimiento sobre su comportamiento y efecto por cada tipo de cirugía es desconocida. Por lo que el estudiarla en una de las cirugías más frecuentes es importante para conocer sus efectos y si vale la pena la inversión en alguno de los dos agentes evaluados.

Adicionalmente, como se sabe el efecto de los agentes inhibidores y de la reducción del bloqueo neuromuscular de manera natural depende también de la genética. Por lo que estudiarlo en una población mexicana nos dará una aproximación más cercana a qué tan adecuado es el uso de dichos agentes en una población específica como la de nuestro país.

## **Planteamiento del problema**

El bloqueo neuromuscular es un problema de la anestesia que lleva más de 50 años intentando resolver, es si bien con la aparición del Sugammadex ha favorecido la reducción del bloqueo de manera significativa desconocemos su acción en un tipo de cirugía específica y en sus variantes de técnicas; esto en comparación del agente clásico más empleado y más económico. Por lo que debemos conocer cómo funcionan ambos agentes en nuestra población y en especial en una de las cirugías más frecuentes.

### **Pregunta de Investigación**

¿Cuál es el efecto en la reversión neuromuscular con sugammadex vs neostigmina en pacientes operados de colecistectomía laparoscópica?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Comparar el tiempo de recuperación obtenido (a partir de la relajación moderada), luego de aplicar sugammadex 2 mg/kg vs el obtenido con el uso de neostigmina 50 mcg/kg + atropina 10 mcg/kg en pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica posterior a dosis única de rocuronio.

### **Objetivos Específicos**

- Determinar el tiempo para alcanzar TOF igual o mayor de 90% luego de la administración de sugammadex o neostigmina más atropina.
- Incidencia de efectos secundarios posterior a la aplicación de sugammadex o neostigmina más atropina.
- Analizar la parálisis residual con los dos medicamentos en pacientes con colecistectomía laparoscópica

## **Hipótesis de trabajo**

Ho: Entre la Neostigmina y el Sugammadex no hay diferencias en la reversión muscular que logran en pacientes ASA I y ASA II sometidos a colecistectomía laparoscópica.

Ha: Entre la Neostigmina y el Sugammadex hay diferencias en la reversión muscular que logran en pacientes ASA I y ASA II sometidos a colecistectomía laparoscópica.

Hipótesis de trabajo: El Sugammadex genera mejor reversión de bloqueo neuromuscular en pacientes ASA I y ASA II sometidos a colecistectomía laparoscópica.

## **Material y Métodos**

### **Diseño de estudio**

Ensayo clínico ciego simple aleatorizado y controlado en población de pacientes entre los 18 a 65 años, clasificación ASA I y II, sometidos a colecistectomía laparoscópica.

### **Población y Muestra**

- Población blanco: Pacientes entre los 18 a 65 años, clasificación ASA I y II, sometidos a colecistectomía laparoscópica.
- Población estudio: Pacientes que ingresan al Hospital Universitario de Puebla a procedimiento electivo (Colecistectomía Laparoscópica), en quien se usó relajación neuromuscular con rocuronio dosis única y se pretenda extubación rápida posterior al procedimiento.

### **Criterios de inclusión.**

- Pacientes mayores entre los 18 a 65 años de edad.
- Pacientes intervenidos por colecistectomía laparoscópica electiva.
- Pacientes con clasificación ASA I y ASA II.
- Que acepten participar en el estudio y firmen el consentimiento informado.

### **Criterios de exclusión.**

- Pacientes con antecedente de alteración en la función renal (valores de creatinina

mayores de 1.4 mg/dl).

- Pacientes con antecedente clínico de disfunción hepática.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular no compensada.
- Antecedente de enfermedad neuromuscular.
- Pacientes obesos.

### **Tamaño de la muestra**

No se realizó cálculo de la muestra, se reclutaron 24 pacientes para la realización del estudio, se dividió en 2 grupos cada uno de 12 pacientes para realizar comparación entre sugammadex y neostigmina más atropina.

### **Variables independientes:**

- Sugammadex: Droga administradas en dosis de 2 mg/kg endovenoso.
- Neostigmina: Droga administrada pen dosis de 50 µg/kg endovenoso. Con el fin de prevenir los efectos colinérgicos de la administración de neostigmina se inyectará en forma simultánea atropina 10 µg/kg.

### **Variables dependientes experimentales:**

- Tiempo de reversión del bloqueo a relación TOF= 90%: Definido como el intervalo de tiempo transcurrido desde la aplicación de la reversión del relajante muscular hasta la obtención de una relación TOF > 90%.
- Tensión arterial previo y posterior a la aplicación de antagonista de bloqueante neuromuscular medidos hasta 20 minutos posterior a su aplicación.
- Frecuencia cardíaca previo y posterior a la aplicación de antagonista de bloqueante neuromuscular medidos hasta 20 minutos posterior a su aplicación.
- Dosis total administrada del relajante neuromuscular

### **Variables independientes no experimentales:**

- Edad
- Sexo
- Peso

- Eventos adversos ocurridos durante el trans y posoperatorio.

### **Estrategia de Estudio**

Una vez aprobado el proyecto por el comité de ética del Hospital, se seleccionarán de manera aleatoria simple a los pacientes a incluir en el estudio. A cada paciente se le invitara a participar en el estudio, explicándoles en qué consiste su participación y firmando el consentimiento informado. Posteriormente de manera aleatoria simple se indicará el bloqueador neuromuscular a emplear (Sugammadex o Neostigmina más atropina). Dicha aleatorización se realizará con la función ALEATORIO de Microsoft Excel (USA).

Posterior al término de la cirugía se realizará una aceleromiografía TOF para evaluar el bloqueo neuromuscular en el músculo adductor Pollicis; esto para determinar si existe bloqueo neuromuscular residual. El resto de las variables serán extraídas del expediente clínico, con todos estos valores se integrará una base de datos en Excel que se empleará para el análisis estadístico y se entregará una tesis de especialidad.

### **Análisis Estadístico**

El análisis se realizó con estadística descriptiva (frecuencias, proporciones medias y sus desviaciones estándar y mediana con rango de valor mínimo al máximo según su distribución) e inferencial con prueba exacta de Fisher de dos colas y T de Student para grupos independientes comparando las diferencias de las medias con sus intervalos de confianza al 95%. La presentación de los resultados se empleará tablas y gráficos. Todos los análisis se realizaron en el programa de cómputo estadístico SPSS versión 2.0, se consideró un nivel de significancia estadística de  $p < 0.01$ .

### **Aspectos éticos**

En materia de ética se cumple con la declaración de Helsinki en su revisión del 2013 de Rio de Janeiro acerca de experimentación con participantes humanos. De acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, el

nivel de riesgo de este estudio es riesgo mínimo, ya que no se empleará ningún fármaco experimental o dosis experimental en el individuo y el uso de ambos medicamentos es actualmente aceptado y regulado en nuestro país. Se cumple con el respeto de la autonomía y respeto. Este proyecto de investigación será sometido a valoración independiente por el Comité Local de Investigación, el cual se llevará a cabo posterior a la aprobación del proyecto y a la obtención del número de registro. Además, se cumplirá con lo indicado por la NOM-012-SSA-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en humanos en relación a obtener la aprobación para el presente protocolo por el comité de ética local. El manejo de la información de los participantes será confidencial cuidando la privacidad de los participantes. Se trabajará en una base de datos que solo tenga número de folio para resguardar la información de los participantes, la base original quedará resguardada por la investigadora principal y los asesores de tesis. Cumpliendo con la privacidad de información con total apego a lo que se señala en la Ley Federal de Protección de datos.

### **Factibilidad del estudio**

Al no requerir ningún procedimiento especial o técnica de laboratorio, no se generará ningún costo adicional para el desarrollo del presente proyecto. Adicionalmente, el Hospital Universitario de Puebla, no invertirá en ningún procedimiento adicional a los ya realizados en los pacientes. Por lo que en el expediente clínico contiene todas las variables a estudiar; y no requerirá ningún costo adicional. Se cuenta con la factibilidad de recabar el total de la muestra estimada.

### **Conflicto de intereses**

El autor y el tutor del presente proyecto declaran no tener ningún conflicto de

interés ético, económico, médico o farmacológico en el presente proyecto.

### Cronograma

Actividad	Mes																	
	07	08	09	10	11	12	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12
Ajustes al protocolo y aprobación del CE	█	█	█	█	█	█	█	█	█	█								
Captura y evaluación de los pacientes										█	█	█						
Codificación y captura de datos													█	█				
Limpieza final base de datos													█	█				
Análisis estadístico															█	█		
Redacción manuscrita																█	█	
Difusión resultados																	█	█

## Resultados

Los 24 pacientes elegibles cumplieron con los criterios de inclusión y aceptaron participar en el estudio. El análisis de los datos se realizó por medio de tablas en el programa SPSS versión 2.0 y gráficas a través del programa Excel.

Los 24 participantes se encuentran entre los 18 a 65 años de edad, con un promedio de 42,83, un valor central igual a 45 y una desviación estándar de 13,415 respecto a la media; de los cuales 17 (70,8%) corresponden al sexo femenino y 7 (29,2%) al sexo masculino. Los valores obtenidos para la clasificación ASA son: 9 (37,5%) y 15 (62,5%) para la clase I y II respectivamente. (*Tabla 1*).

Tabla 1. Variables demográficas

VARIABLE	RESULTADOS	
Edad	Media	42,83
	Mediana	45,00
	Moda	47
	Desviación estándar (Ds)	13,415
Sexo	Femenino	17 (70,8%)
	Masculino	7 (29,2%)
ASA	I	9 (37,5%)
	II	15 (62,5%)



Tabla 2. Efectos secundarios (n = 24).

EFECTO SECUNDARIO	MEDICAMENTO		TOTAL
	NEOSTIGMINA	SUGAMMADEX	
Boca seca	2	0	2
Bradycardia	1	0	1
Cefalea	0	1	1
Escalofríos	1	0	
Extrasístole supraventricular	1	0	1
Ninguno	7	10	17
Rubor facial	0	1	1
Total	12	12	24

Se logra evidenciar que ante la administración del medicamento Neostigmina hay un mayor número de casos que presentan efectos secundarios, siendo el de mayor predominio “boca seca”; en caso contrario, con el medicamento Sugammadex se reportan menor cantidad de síntomas, sin predominancia de alguno. De igual forma para ambos medicamentos se reportan efectos secundarios, pero ninguno es significativo; por otra parte, el escalofrío no es un síntoma atribuible a la reversión muscular.

A continuación, se evidencia el comportamiento de la tensión arterial media, la frecuencia cardiaca y el TOF (fig. 1, 2 y 3 respectivamente) según tratamiento recibido en un intervalo de tiempo determinado; línea azul = Neostigmina, línea naranja = Sugammadex.

Figura 1.

Comportamiento de la tensión arterial según tratamiento recibido.

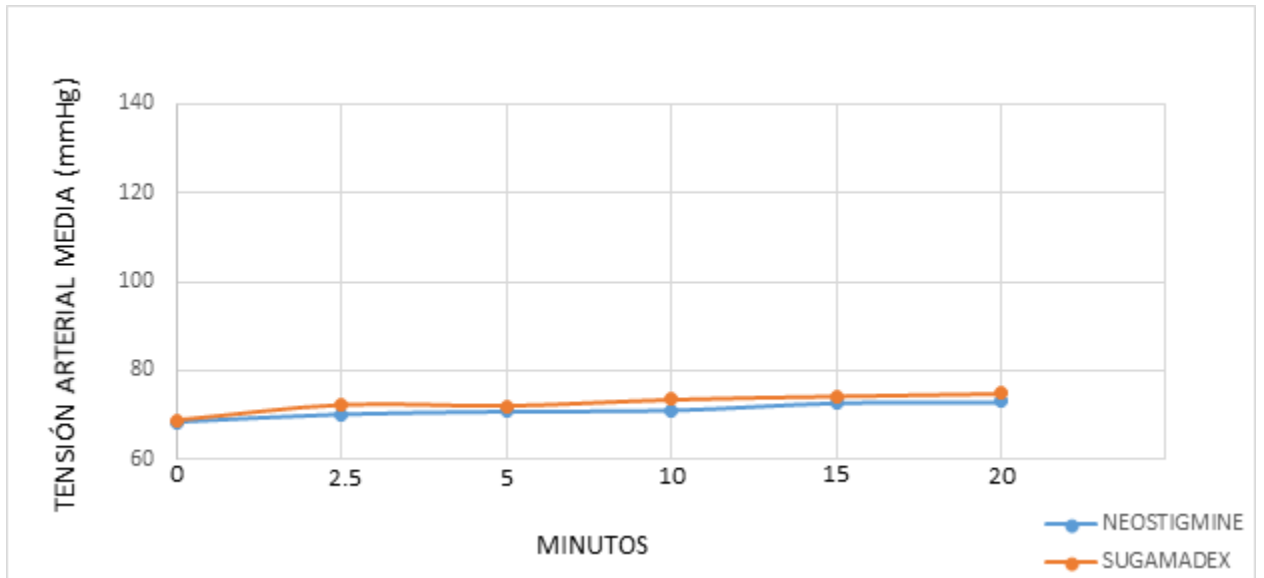


Figura 2.

Comportamiento de la frecuencia cardiaca según tratamiento recibido.

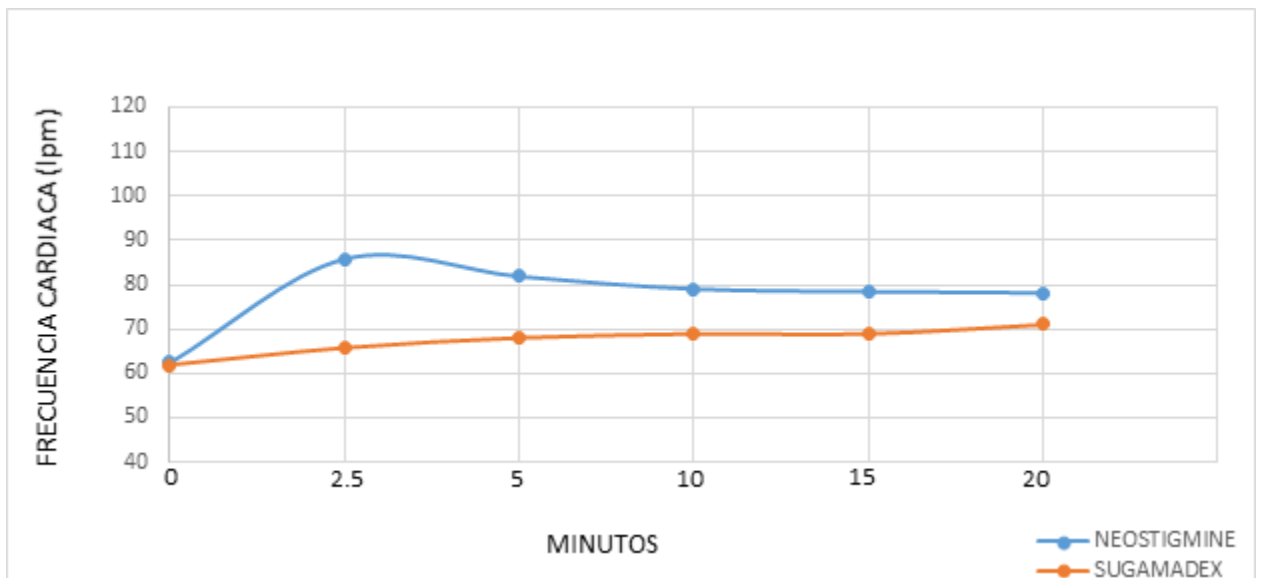


Figura 3.

Tasa de recuperación al 100% del TOF, según medicamento administrado.

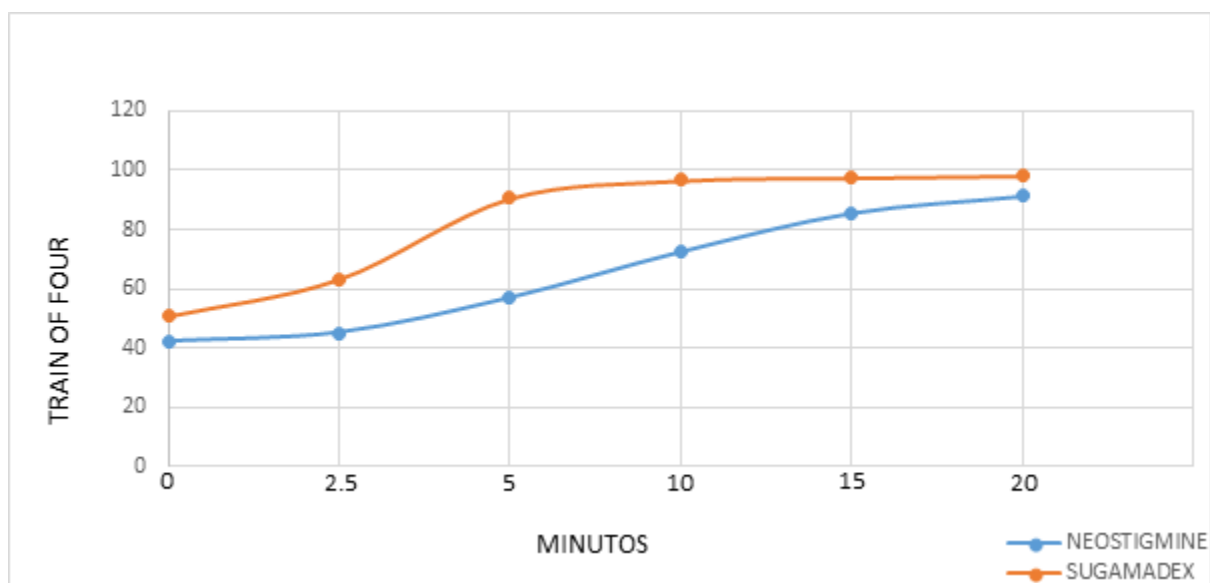


Tabla 3.

Comparación de Tiempos de recuperación según tratamiento administrado (n = 24).

RECUPERACIÓN TOF	SUGAMMADEX (N=12) Media (IDS) min	NEOSTIGMINA (N=12) Media (IDS) min	DIFERENCIA DE MEDIAS	IC 95% DE DIFERENCIA DE MEDIAS	VALOR DE p
80	3.5 (0.57)	10.2 (1,25)	-6.7	-6.13 a -5,4	p< 0.001
90	5 (0.42)	15 (1,56)	-10	-10,4 a -8,44	p< 0.001
100	10 (0,45)	20 (2.0)	-10	-10.4 a -8	p< 0.001

El tipo de bloqueo que presentaron los pacientes al momento de administrar el revertidor neuromuscular fue en todos los casos, bloqueo moderado con un TOF  $\geq$  40%. Los valores medios de recuperación de TOF > 90%, cuantitativamente correspondientes al 100% de recuperación de la función neuromuscular con

sugammadex, fueron de  $10 \pm 0.45$  minutos contra  $20 \pm 2.0$  minutos para neostigmina con una desviación estándar de 1.91, con una  $P < 0.001$ . Sin embargo, la recuperación a un puntaje de TOF de 0.80 también fue más temprana (Tabla 3). Todos los pacientes tratados con sugammadex alcanzaron una recuperación TOF  $> 90\%$  antes de completar 5 minutos posteriores a su administración contra un tiempo observado de hasta 15 minutos para el grupo neostigmina más atropina ( $p = 0.001$ ).

## Discusión

La muestra permitió evaluar la eficacia y detectar los principales efectos secundarios; con la administración de sugammadex se presentó un caso de cefalea, la cual puede ser atribuible a cifras tensionales no controladas previo a la inducción. No hubo parálisis residual, pérdida de pacientes y contaminación de la maniobra para ninguno de los dos grupos (Tabla 2). En relación con el estudio realizado por Yagan, *et al.*, en el 2017, el sugammadex también presenta menos efectos secundarios como vómito o náusea en las 24 horas posteriores a la cirugía.

El mecanismo de acción de Sugammadex no tiene efectos cardiovasculares, por ende, no se modifica la frecuencia cardíaca o la presión arterial, lo cual justifica su uso en la anestesia de pacientes con cardiopatías o riesgos cardiovasculares (Figura 1 y 2).

Por otra parte, en los resultados de la reversión del bloqueo neuromuscular, se observó mayor rapidez con el uso de sugammadex en comparación con neostigmina, indicando una recuperación temprana en promedio a los 5 minutos posterior a la aplicación del medicamento; valores que no distan de estudios y literatura internacional (Figura 3). Como lo es la investigación realizada por Carron, *et al.*, en el 2019, donde compararon el efecto de estos antagonistas para la reversión de bloqueo neuromuscular, obteniendo resultados que señalan al Sugammadex como un mejor antagonista al ser más rápido y presentar menos complicaciones. Situación similar es la reportada por Ammar, *et al.*, en el 2017, quienes evaluaron el uso de Sugammadex y Neostigmina en una población pediátrica sometida a cirugía electiva y usando Rocuronio como bloqueador neuromuscular; donde el Sugammadex requirió menos tiempo para la reversión del bloqueo y la extubación.

## **Conclusión**

Luego del uso de Rocuronio como bloqueante neuromuscular, Sugammadex demostró mayor rapidez en reversión del bloqueo neuromuscular para cirugía colecistectomía laparoscópica, efectos secundarios escasos y pocos significativos y estabilidad cardiovascular comparada con Neostigmina. Usar Sugammadex en la práctica clínica es recomendable y brinda mayor seguridad sobre todo en pacientes con patologías cardiovasculares.

Los resultados a favor del Sugammadex lo convierten en medicamento de elección para reversión del bloqueo neuromuscular, ya que brinda mayor seguridad sobre todo en pacientes con patologías cardiovasculares; sin embargo, su alto costo limitaría su uso de rutina en la práctica clínica.

## Referencias Bibliográficas

- Bose S, Xu X, Eikermann MJB, JoA. Does reversal of neuromuscular block with Sugammadex reduce readmission rate after surgery? 2019.
- Fortier L-P, McKeen D, Turner K, de Médicis É, Warriner B, Jones PM, *et al.*, The RECITE study: a Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade. 2015; 121(2):366-72.
- Aytac I, Postaci A, Aytac B, Sacan O, Alay GH, Celik B, *et al.*, Survey of postoperative residual curarization, acute respiratory events and approach of anesthesiologists. 2016; 66(1):55-62.
- Ledowski T, O'Dea B, Meyerkort L, Hegarty M, von Ungern-Sternberg BSJA, practice. Postoperative residual neuromuscular paralysis at an Australian tertiary children's hospital. 2015; 2015.
- Kim MH, Lee KY, Lee K-Y, Min B-S, Yoo YCJM. Maintaining optimal surgical conditions with low insufflation pressures is possible with deep neuromuscular blockade during laparoscopic colorectal surgery: a prospective, randomized, double-blind, parallel- group clinical trial. 2016; 95(9).
- Koo B-W, Oh A-Y, Seo K-S, Han J-W, Han H-S, Yoon Y-SJWjos. Randomized clinical trial of moderate versus deep neuromuscular block for low-pressure pneumoperitoneum during laparoscopic cholecystectomy. 2016; 40(12):2898-903.
- Madsen M, Staehr-Rye A, Gätke M, Claudius CJAAS. Neuromuscular blockade for optimising surgical conditions during abdominal and gynaecological surgery: a systematic review. 2015; 59(1):1-16.
- Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard L, Eriksson L, Mirakhur R, Viby-Mogensen JJAAS. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of

neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. 2007; 51(7):789-808.

Beecher HK, Todd DPJAos. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599,548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. 1954; 140(1):2.

Murphy GS, Brull SJJA, Analgesia. Residual Neuromuscular Block: Lessons Unlearned. Part I Definitions, Incidence, and Adverse Physiologic Effects of Residual Neuromuscular Block. 2010; 111(1):120-8.

Bruintjes MH, Van Helden EV, Braat AE, Dahan A, Scheffer GJ, Van Laarhoven CJ, *et al.*, Deep neuromuscular block to optimize surgical space conditions during laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis. BJA: British Journal of Anaesthesia. 2017; 118(6):834-42. 12. ALI HH, Utting J, GRAY CJBBJoA. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. 1970; 42(11):967-78.

Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE, Ali HHJA, analgesia. Spontaneous recovery from nondepolarizing neuromuscular blockade: correlation between clinical and evoked responses. 1977; 56(1):55-8.

Naguib M, Brull S, Johnson KJA. Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. 2017; 72:16-37.

SCHREIBER JU, Mucha E, Fuchs-Buder TJAAS. Acceleromyography to assess neuromuscular recovery: is calibration before measurement mandatory? 2011; 55(3):328-31.

Dubois PE, De Bel M, Jamart J, Mitchell J, Gourdin M, Dransart C, *et al.*, Performance of acceleromyography with a short and light TOF-tube compared with mechanomyography: a clinical comparison. 2014; 31(8):404-10.

Viby-Mogensen J, Jørgensen BC, Ørding HJATJotASoA. Residual curarization in the recovery room. 1979; 50(6):539-41.



- Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, *et al.*, Functional Assessment of the Pharynx at Rest and during Swallowing in Partially Paralyzed Humans Simultaneous Videomanometry and Mechanomyography of Awake Human Volunteers. 1997; 87(5):1035-43.
- Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SMJATJotASoA. Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. 2012; 117(5):964- 72.
- Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JSJA, *et al.*, Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. 2008; 107(1):130-7.
- Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JSJA, *et al.*, Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. 2004; 98(1):193-200.
- Hunter JJBBJoA. Reversal of residual neuromuscular block: complications associated with perioperative management of muscle relaxation. 2017; 119(suppl\_1):i53-i62.
- Booij L, Van Egmond J, Driessen J, De Boer HJA. In vivo animal studies with Sugammadex. 2009; 64:38-44.
- Dell-Kuster S, Levano S, Burkhart CS, Lelais F, Zemp A, Schobinger E, *et al.*, Predictors of the variability in neuromuscular block duration following succinylcholine: a prospective, observational study. 2015; 32(10):687-96.
- Neely GA, Kohli A. Neostigmine. StatPearls [Internet]: StatPearls Publishing; 2018.
- Oh TK, Oh A-Y, Ryu J-H, Koo B-W, Song I-A, Nam SW, *et al.*, Retrospective analysis of 30-day unplanned readmission after major abdominal surgery with reversal by Sugammadex or Neostigmine. 2019.
- Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, Bateman BT, Uribe JV, Nguyen NT, *et al.*, Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. 2012; 345:e6329.
- Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, Claudius C, Servin F, Klein J, *et al.*, A

randomized, dose-response study of Sugammadex for the reversal of deep rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular blockade under sevoflurane anesthesia. 2010; 110(1):74-82.

Golembiewski JJJoPN. Sugammadex. 2016; 31(4):354-7.