



UNIVERSIDAD DE MURCIA

FACULTAD DE MEDICINA

Eficacia de sugammadex en la reversión del bloqueo neuromuscular profundo inducido por rocuronio en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a trasplante renal.

D^a. Natalia Navarro García

2014



D. Joaquin García-Estañ López, Catedrático de Universidad del Área de Fisiología y Coordinador del Programa de Doctorado " CIENCIAS CLINICAS EN MEDICINA", INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "EFICACIA DE SUGAMMADEX EN LA REVERSION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROFUNDO INDUCIDO POR ROCURONIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL TERMINAL SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL", realizada por D^a NATALIA NAVARRO GARCIA, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. JOSE ANTONIO ALVAREZ GOMEZ, en sesión celebrada en fecha 3-2-2014, la Comisión Académica ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 3 de Febrero de 2014

Doctorando: NATALIA NAVARRO GARCIA

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*

Mod: T-40





Hospital General Universitario
Santa Lucía



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Consumo



JOSE ANTONIO ALVAREZ GOMEZ, Doctor en Medicina y Cirugía,
Jefe del Servicio de Anestesia-Reanimación y T. Dolor, Profesor
Asociado de la Universidad de Murcia,

AUTORIZO:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada EFICACIA DE SUGAMMADEX EN LA REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROFUNDO INDUCIDO POR ROCURONIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL TERMINAL SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL, realizada por Dña. **Natalia Navarro Garcia** bajo mi inmediata dirección y supervisión en el Servicio de Anestesia del Hospital Universitario Stª Lucia de Cartagena y en el Hospital do Rim e Hipertensão, Fundação Osvaldo Ramos de la Universidad Federal de Sao Paulo (Brasil).

Que presenta para la obtención del Grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Cartagena a 30 de Enero de 2014

Fdo. Prof. Dr. Jose Antonio Álvarez Gomez



Hospital General Universitario
Santa Lucía

Servicio de Anestesia, Reanimación y U. Dolor
Jefe de Servicio: Dr. Jose Antonio Álvarez Gómez
E – Mail: jose.alvarez3@carm.es
Tfno: 968-12.86.01 Ext. 951598. 968327383 Fax 968128633
C/ Mezquita s/n Paraje Los Arcos 30202 Cartagena 968128600 - 968128601

EFICACIA DE SUGAMMADEX EN LA REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROFUNDO INDUCIDO POR ROCURONIO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL TERMINAL SOMETIDOS A TRASPLANTE RENAL.

Natalia Navarro García

AGRADECIMIENTOS

A mi madre y mi padre por animarme a conseguir metas.

A mi marido por el tiempo robado para dedicarme al Doctorado.

José Antonio Álvarez Gómez. Doctor en Medicina. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Director de tesis. Mi jefe y amigo.

Joaquín García-Estañ. Decano de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia (UMU). Co-director de tesis.

Mario Parreño Caparrós. Compañero anestesista de aventuras en Brasil.

Camila Machado de Souza y el equipo hospitalario de Sao Paulo. Por facilitarnos la obtención de este trabajo de investigación.

A todos los compañeros y amigos del Hospital Santa Lucía de Cartagena (Murcia) por ayudar día a día a superarme.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	6
I. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	9
II. INTRODUCCIÓN	11
1.- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA	12
1.1.- Definición	12
1.2.- Clasificación	13
1.3.- Factores de riesgo.....	14
1.4.- Etiología.....	15
2.- EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL	15
3.- COMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA ERC TERMINAL	16
3.1.- Cardiovasculares.....	16
3.2.- Pulmonares.....	17
3.3.- Gastrointestinales	17
3.4.- Renales y metabólicas.....	18
3.5.- Hematológicas.....	18
3.6.- Endocrinológicas.....	19
3.7.- Neurológicas	19
4.- TRATAMIENTO DE LA ERC TERMINAL	19
4.1.- Diálisis peritoneal	20
4.2.- Hemodiálisis	20
4.2.1.- En función de las características del dializador, flujo de sangre y tipo de transporte de solutos	20
4.2.2.- En función del número de procedimientos semanales, aplicando cualquiera de las modalidades anteriores.....	22
4.2.3.- En función de las características del paciente	22
4.3.- Trasplante renal (cadáver, vivo)	23
4.3.1.- Contraindicaciones para el TR.....	23
4.3.2.- Factores de riesgo para el TR	23
4.3.3.- Evaluación clínica inicial.....	24
4.3.4.- Rastreo regular de anticuerpos anti-HLA	24
4.3.5.- Revisión regular mientras se encuentra en lista de espera para TR	24

4.4.- Técnica quirúrgica.....	25
4.5.- Ventajas del TR de donante vivo respecto al donante cadáver	26
4.6.- Inconvenientes del TR de donante vivo respecto al TR de donante cadáver	27
4.7.- Características del donante cadáver	27
4.8.- Tiempo de isquemia caliente y fría	28
5.- ANESTESIA EN EL TRASPLANTE RENAL.....	29
5.1.- Farmacocinética de los fármacos utilizados durante la anestesia en el TR	31
5.2.- Agentes Inductores	32
5.3.- Agentes Inhalatorios.....	32
5.4.- Opioides	33
5.5.- Bloqueantes neuromusculares en el TR.....	35
5.5.1.- Bloqueantes neuromusculares despolarizantes	35
5.5.2.- Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes	35
5.6.- Reversores neuromusculares en el TR.....	40
6.- PROCEDIMIENTOS DE VALORACION DEL GRADO DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR.....	41
6.1.- Bases fisiológicas de la actividad de los BNM	42
6.2.- Monitorización de la función neuromuscular	43
6.3.- Patrones de estimulación	44
6.4.- Sitio de estimulación	47
6.5.- Detección de las respuestas	48
6.5.1.- Fuerza desplazamiento. Mecanomiografía (MMG)	48
6.5.2.- Electromiografía (EMG)	49
6.5.3.- Aceleromiografía isotónica (ACM)	50
6.5.4.- Cinemiografía	52
6.5.5.- Fonomiografía	53
6.5.6.- Tof-Cuff.....	53
7.- GRADOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR.....	54
8.- DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO A UTILIZAR: SUGAMMADEX	55
8.1.- Estructura química y mecanismo de acción	55
8.2.- Farmacocinética.....	59
8.3.- Eventos adversos.....	59
8.4.- Interacciones con fármacos	61

8.5.- Sugammadex en el enfermo renal.....	62
III. MATERIAL Y MÉTODO	64
1.- Implicaciones éticas o de bioseguridad.....	65
2.- Grupo de pacientes	65
2.1.- Grupo trasplante (TR)	65
2.2.- Grupo control (CT).....	65
3.- Criterios de selección de pacientes.....	65
4.- Técnica anestésica utilizada.....	66
5.- Procedimiento de medición del efecto cardiaco sobre el alargamiento del segmento QT.....	67
6.- Procedimiento de medición del efecto farmacológico del BNM	67
7.- Variable principal y variables secundarias.....	69
8.- Cálculo del tamaño de la muestra. Procedimientos estadísticos utilizados.....	70
IV. RESULTADOS	71
1.- Resultados demográficos y antropométricos.....	72
2.- Resultados aceleromiográficos	72
3.- Resultados de eficacia.....	74
3.1.- Grupo TR	74
3.2.- Grupo CT	75
4.- Resultados de seguridad	76
5.- Eventos adversos	77
6.- Resultados individualizados	78
6.1.- Grupo TR	78
6.2.- Grupo CT	98
V. DISCUSIÓN.....	118
VI. CONCLUSIONES	126
VII. ANEXOS	128
VIII. BIBLIOGRAFÍA	137

ABREVIATURAS

AAT: Aspartato-aminotransferasa

Ach: Acetilcolina

ACM: Aceleromiografía

ARA II: antagonista de receptores de angiotensina II

ARNm: ARN mensajero

AUC: Área Bajo la Curva

AINES: Antiinflamatorios No Esteroideos

BNM: Bloqueantes Neuromusculares

BNMND: Bloqueantes Neuromusculares No Despolarizantes

CAM: Concentración Alveolar Mínima

Cl: Aclaramiento

Cl Cr: Aclaramiento de Cr

CK: Creatininfofoquinasa

CMV: Citomegalovirus

CK: Creatininfofoquinasa

COX-2: Ciclooxygenasa 2

Cr: Creatinina

CSC: Contaje sanguíneo completo

DBS: Estimulación de Doble Ráfaga

DIVAS: Angiografía Digital Intravenosa de Sustracción

DLP: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

DP: Diálisis Peritoneal

2,3- DPG: 2,3- Difosfoglicerato

EPO: Eritropoyetina

ERET: Enfermedad Renal en Estadío Terminal

ERC: Enfermedad Renal Crónica

ERP: Enfermedad Renal Poliquística

ETE: Ecocardiografía Transesofágica
ETT: Ecocardiografía Transtorácico
EMG: Electromiografía
FC: Frecuencia cardiaca
FG: Filtración glomerular
FRA: Fracaso renal agudo
FSR: Flujo Sanguíneo Renal
GC: Gasto cardiaco
GGT: Gamma-glutamyltransferasa
GN: Glomerulonefritis
GNMP: Glomerulonefritis membrano- proliferativa
Hb: Hemoglobina
HD: Hemodiálisis
HDF: Hemodiafiltración
HES: Hidroxietilalmidón
HLA: Complejo mayor de histocompatibilidad
HTA: Hipertensión arterial
Hto: Hematocrito
HTP: hipertensión pulmonar
HVI: Hipertrofia ventricular izquierda
INR: Ratio Internacional Normalizado
IR: Insuficiencia Renal
Ka: constante de disociación
KoA: Coeficiente de Transferencia de Masas por Área del dializador.
KMG: Cinemiografía
Kuf: coeficiente de ultrafiltración
LES: Lupus Eritematoso Sistémico
MMG: Mecanomiografía
NAG: N-acetil-glucosaminidasa

NTA: Necrosis Tubular Aguda
PAI: Presión Arterial Invasiva
PANI: Presión Arterial No Invasiva
PCP: Presión Capilar Pulmonar
PCR: Parada Cardiorrespiratoria.
PMG: Fonomiografía
PSA: Antígeno prostático específico
PVC: Presión Venosa Central
RAM: Reacción Alérgica a Medicamentos
RNM: Resonancia Magnética Nuclear
SatO₂: Saturación de oxígeno
TFG: Tasa de Filtración Glomerular
TAC: Tomografía Axial Computarizada
TFG: Tasa de Filtración Glomerular
TOF: Tren de Cuatro
TP: Tiempo de protrombina
TTP: Tiempo de Tromboplastina Parcial
TR: Trasplante Renal
Vd: Volumen de distribución
VEB: Virus de Epstein Barr
VHC: Virus de la Hepatitis C
VHB: Virus de la Hepatitis B
VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana

I. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

I. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC), varios factores fisiológicos y farmacológicos alteran la farmacocinética y farmacodinamia de los bloqueantes neuromusculares (BNM), haciendo que el recobro de la transmisión neuromuscular sea un parámetro relativamente impredecible. La semivida de eliminación de la neostigmina está prolongada y su aclaramiento (Cl) disminuido debido a la disfunción renal, con lo cual estos pacientes son más susceptibles a los efectos colinérgicos que éste antagonista del bloqueo neuromuscular, utilizado en la práctica anestésica habitual produce; tales como vómitos, bradicardia, broncoconstricción, etc.

Sugammadex es un antagonista del bloqueo neuromuscular inducido por BNM aminoesteroideos, encapsulando sus moléculas en el plasma y originando un complejo que es altamente estable y que se elimina fundamentalmente por los riñones.

Diferentes estudios han demostrado que sugammadex a dosis de 2 mg/Kg revierte de forma muy efectiva el bloqueo moderado en pacientes con ERC. No obstante, sólo se dispone de datos muy limitados sobre la eficiencia de este fármaco en la reversión del bloqueo profundo, preconizado en la técnica anestésica para las intervenciones de trasplante renal, en estos pacientes.

El objetivo de esta tesis doctoral es evaluar la eficacia y seguridad de sugammadex en la reversión del bloqueo profundo inducido por rocuronio en pacientes con ERC en tratamiento con hemodiálisis (HD) y sometidos a trasplante renal (TR) de donante cadáver y comparar sus efectos con pacientes que presenten función renal normal.

II. INTRODUCCIÓN

II. INTRODUCCIÓN

1.- ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA

1.1.- Definición

Los riñones son esenciales para el ajuste de los volúmenes de líquido corporal, la composición electrolítica, el equilibrio ácido básico y la concentración de la hemoglobina. Reciben alrededor del 25% del gasto cardíaco (GC) y funcionan como filtros para las toxinas y fármacos circulantes. Cuando la función renal disminuye, estas actividades se deterioran.

La ERC causa una disminución progresiva de la filtración glomerular (FG) y de la producción de orina, con los consiguientes efectos deletéreos sobre múltiples sistemas y aparatos de todo el organismo. Los pacientes con un $FG < 30 \text{ ml/min/1,72 m}^2$ (normal: 120 ml/min), presentan una elevación de los residuos nitrogenados en la sangre, en especial de la urea, y comienzan a retener líquidos y electrolitos, por lo que puede desarrollar alteraciones de las concentraciones de Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} y de fosfato, de las cuales la más peligrosa es la hiperpotasemia¹.

La ERC se define como una disminución en la función renal, expresada por un FG o un aclaramiento de Cr (Cl Cr) estimado $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$, o como la presencia de daño renal en ambos casos de forma persistente durante al menos tres meses². El daño renal se diagnostica habitualmente mediante marcadores en vez de por una biopsia renal por lo que el diagnóstico de ERC, ya se establezca por un FG disminuido o por marcadores de daño renal, puede realizarse sin conocimiento de la etiología. El principal marcador de daño renal es una excreción urinaria de albúmina o proteínas elevada. El término enfermedad renal en estado terminal (ERET), se ha utilizado fundamentalmente para referirse a la situación subsidiaria de iniciar tratamiento sustitutivo de la función renal y se corresponde en la clasificación actual con ERC estadio 5.

Las bases de esta propuesta de definición y clasificación son las siguientes:

1) La ERC se define como una función renal disminuida (FG o Cl Cr disminuidos) o como la presencia de daño renal durante al menos 3 meses (*Evidencia C*).

2) El daño renal o el nivel de función renal, independientemente de la causa de la enfermedad renal, determinan el estadio de la clasificación (*Evidencia C*).

3) Cada paciente debería tener un plan de actuación clínica basado en el estadio de la enfermedad (*Evidencia C*).

4) Las fórmulas para la estimación de la función renal, como la ecuación abreviada del estudio MDRD (Modificación de la Dieta en la

Enfermedad Renal) o la fórmula de Cockcroft-Gault, son unas herramientas útiles para estimar el filtrado glomerular y deberían utilizarse en la práctica clínica (*Evidencia B*).

5) La creatinina (Cr) sérica no debería utilizarse como parámetro único en la valoración de la función renal (*Evidencia A*).

6) El CI Cr convencional no provee una estimación más precisa del FG que las fórmulas (*Evidencia B*).

7) En la mayoría de las circunstancias la proteinuria puede valorarse en una muestra aislada de orina (*Evidencia B*).

1.2.- Clasificación

Las guías K/DOQI³ proponen estimar el grado de función renal mediante fórmulas como la ecuación modificada del estudio MDRD⁴ ($FG = 186 \times Cr \text{ (mg/dl)}^{-1,154} \times \text{edad (años)}^{-0,203} \times \text{constante}$. La constante es 1 para hombres blancos y 0,742 para mujeres blancas y en ambos casos se multiplica por 1,212 para individuos de raza negra) o la fórmula de Cockcroft-Gault⁵ ($CI \text{ Cr (ml/min)} = (140 - \text{edad (años)}) \times \text{peso corporal (kg)} \times (0,85 \text{ si mujer}) / 72 \times Cr \text{ plasmática (mg/dl)}$).

En el **estadio 1**, daño renal con FG normal o aumentado ($\geq 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), la ERC se establece por la presencia de alguno de los datos de daño renal. Situaciones representativas de este estadio son los casos con microalbuminuria o proteinuria persistente con FG normal o aumentado o el hallazgo ecográfico de una enfermedad poliquística con FG normal o aumentado.

El **estadio 2** corresponde a situaciones de daño renal acompañadas de una reducción ligera del FG (entre $60 \text{ y } 89 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). La detección de un FG ligeramente disminuido puede ser frecuente en ancianos. En la tercera edición de la NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) prácticamente un 75% de los individuos mayores de 70 años presentaron un FG estimado $< 90 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. El hallazgo de un FG levemente reducido debe llevar a descartar datos de daño renal, fundamentalmente microalbuminuria o proteinuria mediante la realización del cociente albúmina/Cr en una muestra aislada de orina y alteraciones en el sedimento urinario mediante el análisis sistemático clásico. También se valorará la existencia de situaciones de riesgo de ERC, fundamentalmente HTA y diabetes².

Los casos con ERC estadios 1 y 2 son subsidiarios de beneficiarse del diagnóstico precoz y del inicio de medidas preventivas de progresión de la ERC y de la patología cardiovascular.

El **estadio 3** de la ERC es una disminución moderada del FG (entre $30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73 m}^2$). Los datos de daño renal pueden estar ausentes o presentes, pues ya no se constituyen en parámetros necesarios para el

diagnóstico de este estadio. En este estadio se observa un riesgo claramente de progresión de la ERC y de complicaciones cardiovasculares y pueden aparecer las complicaciones clásicas de la insuficiencia renal como la anemia o las alteraciones del metabolismo fosfo-cálcico.

Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados de forma global desde el punto de vista cardiovascular y renal y deben recibir tratamiento adecuado para la prevención a ambos niveles y, en su caso, para las complicaciones que se detecten. Los pacientes con ERC en estadio 3 deben ser evaluados y tratados conjuntamente con un especialista si el médico que ha diagnosticado la enfermedad no puede asumir la evaluación y el tratamiento.

El **estadio 4** es una disminución grave del FG (entre 15 y 29 ml/min/1,73 m²). Tanto el riesgo de progresión de la insuficiencia renal al estadio 5, como el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiovasculares son muy elevados. El nefrólogo debe participar en el manejo de los pacientes con ERC en este estadio pues, además de la terapéutica específica de cada caso, habrá que valorar la instauración de una preparación para el tratamiento renal sustitutivo.

El **estadio 5** de la ERC es un FG < 15 ml/min/1,73 m² y se denomina también fallo renal. La valoración de la indicación del tratamiento renal sustitutivo es perentoria, especialmente cuando se presentan síntomas o signos urémicos.

1.3.- Factores de riesgo

Los factores de riesgo para padecer ERC son: edad avanzada, historia familiar de ERC, hipertensión arterial, diabetes, reducción de masa renal, bajo peso al nacer, enfermedades autoinmunes y sistémicas, infecciones urinarias, litiasis, enfermedades obstructivas de las vías urinarias bajas, uso de fármacos nefrotóxicos, razas afroamericana y otras minoritarias en Estados Unidos y bajo nivel educativo o social.

Las guías K/DOQI³ establecen distintos niveles de responsabilidad de estas y otras situaciones en cuanto a su capacidad de facilitar, iniciar o empeorar la ERC. En estudios recientes se ha analizado el papel de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en la aparición y desarrollo de la ERC. En un análisis del Framingham Heart Study⁶ la presencia de estos factores de riesgo, especialmente la edad, hipertensión arterial (HTA), diabetes, HDL-colesterol bajo y el consumo de tabaco fueron predictores de aparición de ERC durante el seguimiento de 18,5 años de duración de una cohorte de base poblacional de individuos sin ERC en el inicio de la observación. En un análisis del estudio HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation)⁷, que incluyó pacientes de alto riesgo cardiovascular establecido por la presencia de una enfermedad cardiovascular previa o de diabetes asociada a otros factores de riesgo, la presencia de éstos predijo la aparición de microalbuminuria y el empeoramiento de una ERC previa evaluada como paso de microalbuminuria a proteinuria.

1.4.- Etiología

La etiología de la ERC es variada. En EEUU las principales causas son diabetes mellitus (DM) (30%), HTA (24%) y glomerulonefritis (GN) (17%). La enfermedad renal poliquística (ERP) constituye el 6% y la pielonefritis crónica el 5%. Otras causas son el lupus eritematoso sistémico (LES) y el Síndrome de Alport. En un 20% de los casos la etiología es desconocida. Los efectos de la enfermedad renal provocan alteraciones en todos los órganos y sistemas mediados por acumulo de productos metabólicos tóxicos y disfunción endocrinológica⁸.

2.- EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

El diagnóstico precoz de la ERC en estadios 1 y 2 resulta fundamental para la posible prevención de la pérdida de función renal y de las complicaciones cardiovasculares. Éste se basa en la realización de las pruebas complementarias básicas para poder establecer el diagnóstico y el estadio de la ERC independientemente de la causa.

Las exploraciones complementarias básicas son:

- 1) **Determinación de Cr sérica y la correspondiente estimación del FG o del CI Cr mediante una fórmula.**
- 2) **Determinación del índice albúmina/Cr en una muestra aislada de orina.**
- 3) **Análisis del sedimento urinario mediante una tira reactiva o la técnica clásica de microscopía óptica.**

Estas exploraciones complementarias deben realizarse en todos los casos en que exista un riesgo aumentado de ERC.

Respecto a esta evaluación básica, las guías K/DOQI2002³ establecen un grado de recomendación A para la estimación del FG o del CI Cr mediante fórmulas y para la determinación de la proteinuria o albuminuria en una muestra aislada de orina. El nivel de evidencia de estas recomendaciones (fórmulas para la estimación del FG) debe establecerse en el futuro mediante ensayos epidemiológicos de diseño prospectivo que abarquen tanto la progresión de la enfermedad renal como el riesgo vascular asociado.

4) **Pruebas de función tubular. Indicadores de lesión tubular:**

- **β_2 -microglobulina;** Es una pequeña proteína perteneciente al complejo principal de histocompatibilidad presente en la superficie de casi todas las células. Se filtra por el glomérulo y sufre una reabsorción tubular parcial. La relación normal de β_2 -microglobulina en suero y orina puede ayudar a distinguir la lesión glomerular de la tubular.

En la lesión glomerular, los niveles de β_2 -microglobulina sérica aumentan y disminuyen los urinarios. Esta evaluación se ha utilizado como un marcador temprano de rechazo en el trasplante renal⁹.

En la lesión tubular primaria, la reabsorción de β_2 -microglobulina está alterada, aumentando los niveles urinarios y disminuyendo los séricos.

- **N-acetil- β -D-glucosaminidasa (NAG)**; La determinación de concentraciones urinarias elevadas de la enzima tubular NAG es un método bien establecido para identificar la lesión tubular subclínica. Los niveles urinarios de NAG o la relación de sus isoenzimas se han utilizado en la detección temprana del rechazo en los pacientes trasplantados o para el seguimiento del curso de la ERC¹⁰. Sin embargo, hay pocos datos sobre la relación entre la enzimuria tubular y los indicadores clínicos de la evolución renal postoperatoria, tales como la necesidad de tratamiento sustitutivo renal.

- **Lipocalina asociada a la gelatinasa de los neutrófilos (NGAL)**, La NGAL es un pequeño polipéptido de 25 kDA que se expresa en las células del túbulo proximal cuyo ARNm sufre una llamativa regulación al alza tras la lesión tubular isquémica¹¹. Esto se puede detectar a los pocos minutos tras la lesión de isquemia-reperfusión y se triplica o cuadriplica en 2 a 3 horas y hasta 10000 a las 24 h. La NGAL es resistente a las proteasas y se detecta rápidamente en mínimas (microlitros) cantidades de orina casi inmediatamente tras la lesión renal, precediendo a la aparición de NAG y β_2 -microglobulina. Estos datos sugieren que la NAGL urinaria puede ser un biomarcador urinario temprano, sensible y no invasivo de lesión renal isquémica y nefrotóxica¹².

3.- COMPLICACIONES SISTÉMICAS DE LA ERC TERMINAL

3.1.- Cardiovasculares

El riesgo de enfermedad cardiovascular es de 10 a 30 veces mayor en pacientes dializados que la población normal y alrededor del 50% de las muertes de los pacientes dializados se debe a las mismas^{13,14}. Como resultado, es necesaria una evaluación cuidadosa del sistema cardiovascular para los pacientes candidatos a TR. Hay que realizar especial énfasis en el estado del volumen intravascular, la presencia de hipertensión y anemia. Se debe disponer de un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones y un ecocardiografía tranesofágica (ETE) para ver si existe cardiomiopatía dilatada e hipertrofia concéntrica desarrollada en respuesta al incremento del volumen intravascular de forma crónica¹. Las guías publicadas en Julio de 2012 por la ACC/AHA: "Evaluación y manejo de la enfermedad cardíaca entre los candidatos a TR y hepático" facilitan la evaluación cardíaca de forma eficiente en estos pacientes¹⁵. Las guías ayudan para obtener una exhaustiva historia clínica, acompañada de examen físico, para identificar condiciones cardíacas activas como síndrome inestable coronario, enfermedad valvular severa, descompensación del fallo cardíaco y arritmias significativas.

En general, “el estado funcional” es una indicación de cómo los pacientes hacen frente a las actividades diarias y que a pesar de la ERET son menos propensos a experimentar dolor de pecho durante la isquemia e infarto¹⁶. Los test no invasivos de estrés deben ser considerados en pacientes sin enfermedad cardíaca activa pero que cumplen tres o más factores de riesgo asociados a enfermedad coronaria, tal y cómo publican estas guías. Estos factores de riesgo incluyen DM, enfermedad cardiovascular previa, diálisis mayor de un año, hipertrofia ventricular izquierda (HVI), edad mayor de 60 años, fumador, HTA o dislipemia (DLP). Estos factores de riesgo son considerados de forma relevante en los candidatos a TR. Los test no invasivos de estrés utilizados para la estratificación del riesgo cardiovascular son la ecocardiografía de estrés con dobutamina y la gammagrafía de perfusión miocárdica.

La tensión arterial debe ser $\leq 140/90$ mmHg para minimizar la HVI y la muerte en pacientes dializados¹⁷. Para su control deben administrarse inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) o antagonistas del calcio (ACA) de larga acción en ancianos¹⁸.

Los pacientes en lista de espera de TR más de un año, requieren de un screening anual que incluya ECG de 12 derivaciones y ecocardiografía transtorácica (ETT) en reposo, aunque la utilidad de un screening de la función ventricular en reposo durante la espera para el trasplante es incierta excepto en pacientes con estenosis aórtica moderada que deben ser tratados rápidamente para evitar la progresión de la enfermedad¹⁹. Hay que buscar en los candidatos a TR con ETT la existencia de hipertensión pulmonar (HTP) para que reciban cateterización de la arteria pulmonar derecha y confirmar el diagnóstico y una evaluación completa¹⁶. En resumen, el objetivo de la evaluación cardiovascular es el diagnóstico de enfermedad coronaria crónica, determinar el estado funcional del paciente y optimizar la terapia para el TR²⁰.

3.2.- Pulmonares

Los cambios respiratorios ocurridos durante la anestesia en la cirugía del TR surgen de la sobrecarga de volumen y de la congestión pulmonar. Esto usualmente conlleva a hipoxemia y ocasionalmente en hipercapnia. En pacientes sometidos a diálisis peritoneal (DP), aparecen atelectasias basales y shunt arterio-venosos²¹. La diálisis y el recambio de fluidos previo al TR es necesaria para aliviar la congestión pulmonar. No existen indicaciones específicas para el trabajo pulmonar en pacientes que vayan a ser sometidos a TR excepto en aquellos con co-mobilidades pulmonares.

3.3.- Gastrointestinales

La uremia del fallo renal puede provocar gastroparesia. Adicionalmente, la mayoría de los pacientes con ERET sufren de DM y neuropatía autonómica, por lo que se tratan con las consideraciones como si fueran estómago lleno. En el tratamiento preoperatorio es recomendable administrar antihistamínicos-H₂ y metoclopramida²². El virus de la hepatitis C

(VHC) está asociado con neuropatía y glomerulonefritis membranoproliferativa (GNMP) y esto es común entre los pacientes sometidos a DP. Además los pacientes en HD crónica tienen aumentado el riesgo de adquirir el VHC como resultado de las frecuentes transfusiones sanguíneas. La infección por el VHC es un factor de riesgo de muerte en pacientes sometidos a TR por desarrollo de sepsis y shock séptico²³.

3.4.- Renales y metabólicas

Desde que los pacientes con ERET inician la DP o la HD, presentan cambios en los electrolitos y en el metabolismo, tales como hiponatremia, hipercloremia, hiperkalemia, hipocalcemia, hipermagnesemia y acidosis metabólica. La hiperkalemia crónica provoca cambios en el ECG como ondas T pico, ondas P planas, aumento del intervalo PR, complejos QRS anchos, que sólo aparecen con niveles muy altos del mismo. Consecuentemente, es importante la periodicidad en el control de sus niveles. Para evitar complicaciones de hiperkalemia debe considerarse el tratamiento con insulina, bicarbonato sódico, y β -agonistas si el potasio es mayor a 5,5 mEq/L. En el preoperatorio, debe realizarse una evaluación de los electrolitos de forma rutinaria antes de la cirugía^{22, 23}.

3.5.- Hematológicas

Los pacientes con ERET usualmente presentan anemia normocrómica y normocítica. La anemia va ligada a la morbimortalidad cardiovascular. Harnett et al.²⁴ encontraron la independencia en el riesgo relativo de mortalidad en pacientes en diálisis de 1,18 por cada disminución del nivel de Hb de 1.0 g/dl. Mix et al.²⁵ reportaron que la prevalencia de anemia (Hto<36%) fue del 76% en el TR y del 21% al año pos trasplante. La anemia en la ERET surge de la disminución de la síntesis y liberación de eritropoyetina (EPO), así como de la duración de vida de los hematíes y del aumento de la hemólisis durante las repetidas pérdidas sanguíneas en la diálisis. La uremia induce supresión de la médula ósea, deficiencias del hierro, folatos y vitaminas B₆ y B₁₂, que contribuyen a la anemia. La mayoría de los pacientes son tratados con EPO sintética para aumentar la Hb. La anemia es bien tolerada en la mayoría de los pacientes debido a la compensación cardíaca, al 2,3-DPG y a la desviación a la derecha de la curva de disociación de la Hb mejorando la oxigenación tisular²⁶.

La corrección con EPO de la disminución de la eritropoyesis, ayuda al transporte de oxígeno y disminuye el volumen latido cardíaco, la FC, el trabajo cardíaco, y la HVI, mejorando así el estado cardíaco general²⁷. También mejoran la capacidad física, la función cognitiva y cerebral; por lo que la mortalidad se reduce^{28,29}. Sin embargo, la EPO aumenta en un 30% la presión sanguínea en pacientes dializados³⁰. La corrección de la anemia mejora la coagulopatía urémica, aumenta la viscosidad sanguínea y disminuye la deformabilidad eritrocitaria, pero ello predispone a la formación de trombos³¹. Por lo tanto, en estos pacientes debe considerarse una corrección gradual de la anemia con un nivel de Hb alrededor de 12 g/dl. Debido a la trombocitopenia y alteraciones plaquetarias por la uremia, en el preoperatorio deben evaluarse el tiempo de protrombina (TP), tiempo de

tromboplastina parcial (TTP), ratio internacional normalizado (INR), contaje sanguíneo completo (CSC) y los test de función hepática²³.

3.6.- Endocrinológicas

La DM es la co-morbilidad más común en los pacientes con ERET. Los pacientes con neuropatía diabética tienen mayor mortalidad que otras causas de ERET³². El riesgo cardiovascular es alto, por lo tanto, es necesario el screening y tratamiento de enfermedad coronaria en pacientes diabéticos, sometidos a TR. El buen control glucémico es importante antes y durante el TR, y esto está asociado con una menor mortalidad³³. En el preoperatorio inmediato debe comprobarse el nivel de glucosa, para tener su control entre 120-200 mg/dl. La hiperfosfatemia resulta de la disminución de la excreción de fosfatos y de la hipocalcemia por la disminución de absorción del calcio en el tracto gastrointestinal y deficiencia de la vitamina D. Todo ello conduce a un hiperparatiroidismo y desmineralización ósea ocasionado fracturas patológicas³⁴.

3.7.- Neurológicas

Las manifestaciones en el SNC en pacientes urémicos suelen ser malestar, fatiga, desconcentración, convulsiones y coma. Estas complicaciones disminuyen con el tratamiento dialítico²². Otras manifestaciones pueden ser debidas a la enfermedad vascular que acompaña a la ERET. Las neuropatías autonómica y periférica pueden dar lugar a hipotensión ortostática y a isquemia miocárdica silente²³.

4.- TRATAMIENTO DE LA ERC TERMINAL

En la mayoría de los casos la necesidad de un TR resulta de la ERET, ya sea por GN, nefritis crónica intersticial u obstructiva o por enfermedad hereditaria quística³⁵. La ERET es el último estado de la ERC, en el cual solo funcional del 10-15% de la capacidad de la función renal normal, por lo que es necesario una terapia sustitutiva de la misma. En los EEUU, la prevalencia de ERET es de 1738/ millón de personas. El número de casos nuevos con ERET está aumentando 3,5 veces más entre los afro americanos que entre los de raza blanca. El tratamiento estaba limitado a HD crónica y a DP hasta que Murray realizó el primer TR con éxito en el año 1954³⁶.

El pilar del tratamiento de la ERET es la diálisis, sin embargo una minoría de pacientes es seleccionado para TR después de una evaluación exhaustiva. De éstos, la mayoría de los trasplantes ocurren en pacientes que reciben riñones de donante vivo (2.5 por millón). La terapia con diálisis constituye el 5% del programa médico extendido en EEUU aunque solamente el 0,5% son beneficiarios³⁷. Otro estudio, en Grecia, concluye que el tratamiento dialítico es más caro que el TR³⁸. La supervivencia a los 5 años tras TR es del 70% y de los pacientes hemodializados del 30%³⁹. Incluso los trasplantes renales marginales disfrutan de una supervivencia mayor que los pacientes dializados. Los trasplantes marginales son

obtenidos de injertos de donantes ancianos, de hipertensión o diabetes de larga evolución, de donante cadáver en parada cardiorrespiratoria (PCR) y de injertos preservados en frío de forma prolongada.

Debido al incremento del número de pacientes subsidiarios a TR, la media de espera de tiempo para su realización ha aumentado a 2,3 años. Durante este período de tiempo, los pacientes son evaluados y optimizados, requisito imprescindible para incluirse en lista de trasplante. Los pacientes sometidos a TR son complejos para el manejo anestésico. La evaluación perioperatoria en la consulta de preanestesia establece su manejo y optimización de sus co-morbilidades, puesto que los pacientes sometidos a TR padecen de forma crónica: diabetes, hipertensión, enfermedad de arterias coronarias y otras complicaciones; llegan a ella una vez iniciada la HD o DP y con una gran cantidad de fármacos para su enfermedad.

4.1.- Diálisis peritoneal

La DP es una opción terapéutica consolidada, con una supervivencia similar a la HD cuando se ajusta por edad y co-morbilidad, pero lamentablemente, en España no solo la incidencia-prevalencia es una de las menores de Europa, sino que existen además grandes diferencias entre las Comunidades Autónomas⁴⁰.

4.2.- Hemodiálisis

La HD ha evolucionado en las últimas décadas, de forma paralela a los avances tecnológicos, pacientes mayores y con más patología y co-morbilidades se han incorporado a los programas de hemodiálisis. Con el fin de conseguir una diálisis adecuada, se han diseñado diversos tipos de membranas, con mayor capacidad de transporte difusivo y convectivo, mayor biocompatibilidad, técnicas convectivas de diálisis que aprovechan con mayor eficiencia estas propiedades de las nuevas membranas y modalidades de HD que implican una mayor frecuencia de los procedimientos.

La Sociedad Española de Nefrología reconoce las siguientes modalidades de HD⁴¹:

4.2.1.- En función de las características del dializador, flujo de sangre y tipo de transporte de solutos:

4.2.1.1.- HD de bajo flujo (HD Convencional):

El dializador utilizado es de baja permeabilidad hidráulica y el tamaño de los poros es pequeño. Se utiliza el bicarbonato como tampón. La depuración se realiza mediante mecanismo difusivo. Podemos diferenciar entre *baja eficacia* (dializadores de baja eficiencia, con coeficiente de transferencia de masas por área del dializador (KoA) < 500 ml/min, coeficiente de ultrafiltración (Kuf) < 10 ml/h/mmHg, flujo de sangre entre 200 y 300 ml/min y flujo de líquido de diálisis de 500 ml/min) y *alta eficacia* (dializadores de alta eficiencia, KoA > 600 ml/min, Kuf 10-20 ml/h/mmHg,

flujos de sangre entre 300 y 500 ml/min y flujo del líquido de diálisis entre 500-1.000 ml/min.

4.2.1.2.- HD de alto flujo:

El dializador utilizado es de alta permeabilidad hidráulica y el tamaño de los poros es mayor. Esta técnica pretende mejorar la calidad de diálisis. Se utilizan membranas de alta biocompatibilidad y alto flujo ($K_{uf} > 20$ ml/h/mm Hg, normalmente superiores a 40). Para alcanzar la máxima eficiencia de los mismos, se recomienda flujos de sangre y de líquido de diálisis elevados.

4.2.1.3.- Hemodiafiltración (HDF):

Utilizan con gran eficiencia el transporte difusivo y el convectivo. Se usan dializadores de alto flujo, membranas de alta biocompatibilidad, y es recomendable un líquido de diálisis muy puro. Se emplea una tasa de ultrafiltración elevada (4-30 l/sesión), debiendo reponerse el líquido ultrafiltrado con un líquido de sustitución bien pre-dilucional o post-dilucional. Depura de forma muy eficiente las pequeñas y medianas moléculas, sin que exista retrofiltración. Se deberían diferenciar entre las técnicas con volumen de reinfusión bajo (inferior a 15 l) de las técnicas de HDF con elevados volúmenes de reinfusión (superior a 15 l).

HDF con un volumen de reinfusión inferior a 15 l:

- **Biofiltración o HDF convencional:** La reposición se realiza con un volumen inferior a 2 l/h.
- **Biofiltración sin acetato (AFB):** El líquido de diálisis no tiene solución tampón. La reposición se realiza con una solución de bicarbonato entre 6 y 12 l.
- **Diálisis con regeneración del ultrafiltrado (HFR):** Se utiliza como líquido de reinfusión el propio ultrafiltrado del paciente tras pasar por un cartucho adsorbente.

HDF con un volumen de reinfusión superior a 15 l:

- **HDF en línea («on-line»):** Es la técnica más reciente y se caracteriza por que el propio monitor de diálisis genera el líquido de sustitución de forma continua a partir del líquido de diálisis. Precisa de líquido de diálisis ultra puro. Alto volumen de reposición, entre 5-10 l/h.
- **HF:** No hay líquido de diálisis, por lo que no hay difusión. Sólo transporte convectivo. Alto volumen de reposición, más de 20 l por sesión. Prácticamente no se usa en la actualidad para el tratamiento crónico de la ERC.

4.2.2.- En función del número de procedimientos semanales, aplicando cualquiera de las modalidades anteriores:

- **HD convencional:** 3 procedimientos semanales.
- **HD a días alternos** o 4 sesiones semanales.
- **HD diaria:** 5 o más procedimientos semanales. Puede ser HD diaria corta o HD diaria nocturna.

4.2.3.- En función de las características del paciente:

Incluye la HD de pacientes agudos y la HD de pacientes crónicos.

Los centros de diálisis pueden disponer de todas o sólo de algunas de estas modalidades, pero deben disponer de un manual de funcionamiento y de protocolos específicos para cada una de las técnicas de HD que oferten (*Evidencia nivel C*).

Los siguientes grupos de pacientes se pueden beneficiar de diálisis con membranas más biocompatibles y de alta permeabilidad (*Evidencia nivel C*):

4.2.3.1.- Pacientes que presenten alguna de las siguientes comorbilidades:

- Bronconeumopatía crónica obstructiva severa.
- Miocardiopatía dilatada severa.
- Desnutrición progresiva.
- Infecciones repetidas.
- Polineuropatía.
- Amiloidosis.

4.2.3.2.- Pacientes en HD no incluidos en lista de espera para trasplante por contraindicación definitiva, en los que se espera una permanencia en diálisis a largo plazo.

4.2.3.3.- Pacientes con fracaso renal agudo (FRA).

La HD de alto flujo disminuye la mortalidad cardiovascular y la global de los pacientes que llevan más tiempo en diálisis (*Evidencia nivel B*): El estudio HEMO mostró que la hemodiálisis de alto flujo disminuyó la mortalidad de causa cardiovascular. También disminuyó la mortalidad global en los pacientes que llevaban en diálisis más de 3,7 años.

Las diferentes modalidades de HDF son seguras (*Evidencia nivel C*): En pacientes seleccionados pueden aportar algunas ventajas en la morbimortalidad. Se necesita realizar estudios específicamente diseñados para demostrar los posibles efectos beneficiosos de las técnicas de HDF, randomizados y con suficiente poder estadístico, diferenciando las técnicas de HDF de alto volumen convectivo de las de bajo volumen convectivo.

La HD diaria es útil en situaciones clínicas determinadas que precisan una diálisis más intensa (*Evidencia nivel C*): Están por definir sus ventajas en términos de morbi-mortalidad.

La HD del FRA (*Evidencia nivel A*): debe hacerse a diario, con membranas biocompatibles. No existen diferencias entre las técnicas de HDF continuas y la hemodiálisis intermitente en términos de morbimortalidad, por lo que la elección de una técnica u otra dependerá de las características del paciente y de su disponibilidad en cada centro.

Dada la diversidad de opciones disponibles y la necesidad de un ajuste personalizado del tratamiento de diálisis, la opinión de los nefrólogos debe ser imprescindible para establecer los requisitos técnicos de los diferentes concursos relacionados con la diálisis, así como su participación activa en la valoración de las diferentes ofertas propuestas (*Evidencia nivel C*).

4.3.- Trasplante renal (cadáver, vivo)⁴²

Todos los pacientes que reciben tratamiento en un Centro de HD, deberían ser considerados candidatos potenciales para TR si no hay contraindicaciones absolutas, dado que el TR ofrece una mayor calidad y esperanza de vida que la diálisis (*Evidencia nivel A*).

4.3.1.- Contraindicaciones para el TR

Se consideran contraindicaciones generalmente aceptadas para TR las siguientes: neoplasias malignas activas, arteriosclerosis generalizada severa, insuficiencia orgánica severa sin posibilidad de corrección, infecciones activas, enfermedad psiquiátrica no controlada y consumo activo de tóxicos. En general, cuando haya un proceso activo que pueda empeorar de forma relevante, con el proceso del trasplante renal (cirugía y tratamiento inmunosupresor), cuando no haya garantías razonables de que el paciente tome la medicación inmunosupresora y cuando la expectativa de vida sea menor de 2 años (*Evidencia nivel B*).

4.3.2.- Factores de riesgo para el TR

La edad avanzada por sí misma no es contraindicación para el trasplante renal (*Evidencia nivel B*).

En los pacientes con neoplasias previas, el trasplante renal sólo debe ser planteado, si no hay evidencia de la persistencia de la neoplasia. Es recomendable, que el tiempo de espera entre el tratamiento del tumor y el TR se base en el tipo de neoplasia. Así, para la mayoría de neoplasias sería de 2 años y para las neoplasias de pulmón, mama, colo-rectal y útero (no carcinoma *in situ*) de 5 años (*Evidencia nivel B*).

Los pacientes portadores del VHC y VHB, pueden ser considerados candidatos para trasplante renal, tras ser evaluados de una forma completa para la enfermedad hepática (*Evidencia nivel B*).

Los pacientes portadores del VIH con buen seguimiento del tratamiento retroviral, con menos de 50 copias de RNA de VIH 1, con un recuento de CD4 mayor de 200/ml y ausencia de enfermedad de VIH, podrían ser evaluados para su inclusión en lista de espera para TR (*Evidencia nivel B*).

La evaluación de arteriosclerosis deberá ser realizada en los pacientes para detectar afectación cardíaca, aórtica, arterias pélvicas, arterias cerebrales o enfermedad arterial periférica. Si la afectación es severa deberá tratarse previamente o excluirse de la lista de espera para TR (*Evidencia nivel B*).

4.3.3.- Evaluación clínica inicial

La documentación inicial para la posible inclusión en lista de espera para TR incluirá:

- Informe clínico completo (*Evidencia nivel C*).

- Evaluación cardiovascular: Rx Tórax, ECG, Angio RMN o Angio TAC o Angiografía Digital Intravenosa de Sustracción (DIVAS) aorto-iliaca, ECG y coronariografía si fuera necesario por sospecha clínica (*Evidencia nivel B*).

- Evaluación de riesgos infecciosos: infecciones bacterianas crónicas (dental, sinusitis, litiasis vesicular, prótesis de hemodiálisis, anomalías vía urinaria), infecciones virales crónicas (VHB, VHC, VIH, CMV, VEB). Por ello se realizarán: cistografía retrógrada si hubiera sospecha de anomalía de la vía urinaria, HBAg, HBsAc, HBcAc, anticuerpos Hepatitis C (si es positivo ARN del virus C), CMV, VEB, Toxoplasma (*Evidencia nivel B*).

- Evaluación posible neoplasia: ecografía abdominal, tiempo de espera apropiado si hubo una neoplasia previa tratada, PSA si varón de más de 50 años, examen ginecológico en mujer de más de 40 años, tener en cuenta historia familiar o historia de inmunosupresión previa (*Evidencia nivel B*).

- Evaluación hemato-inmunológica: grupo sanguíneo ABO, Tipaje HLA y anticuerpos anti-HLA (en la Unidad de TR) (*Evidencia nivel A*).

4.3.4.- Rastreo regular de anticuerpos anti-HLA

A los candidatos para trasplante renal se les recogerá regularmente, cada 3-4 meses, una muestra de sangre para determinar anticuerpos linfocitotóxicos anti-HLA⁴³ (*Evidencia nivel B*).

4.3.5.- Revisión regular mientras se encuentra en lista de espera para TR

Los pacientes en diálisis serán remitidos anualmente a la Unidad de TR, con informe clínico correspondiente, para la actualización de su permanencia en lista de espera para TR (*Evidencia nivel C*).

Anualmente se realizarán: ECG, ECG y se remitirá la última analítica general (*Evidencia nivel C*).

Cada dos años, los pacientes en lista de espera para TR, se reevalúa completamente como al inicio de su inclusión en lista de espera (*Evidencia nivel C*).

4.4.- Técnica quirúrgica

Los riñones trasplantados, tanto los procedentes de donantes vivos como de cadáver, suelen implantarse en la fosa iliaca, pudiendo utilizarse los dos lados del abdomen. Una incisión de 20-25 cm proporciona una exposición suficiente. A menudo, la incisión se extiende desde la línea media de la sínfisis del pubis hasta un punto situado 2-3 cm supero-medial a la espina iliaca antero-superior. Las variaciones anatómicas son muy frecuentes y suelen obligar a reparar o reconstruir los vasos o el uréter. Por ejemplo, el riñón puede estar irrigado por dos o más arterias renales procedentes de la aorta. Aunque las anastomosis vasculares pueden hacerse con distintos vasos del receptor, los más utilizados son la arteria y la vena iliacas externas. Se colocan pinzas distales y proximales en la arteria y vena iliaca externas y la arteria (a veces dos) y vena renales del donante se conectan a ellas mediante anastomosis termino-laterales (*Figura 1*). El período de isquemia caliente suele ser de 15-30 min.

Una vez terminadas las anastomosis se retiran las pinzas de forma escalonada. A continuación se llena la vejiga a través de una sonda de Foley para facilitar la implantación del uréter directamente a ella. La herida se sutura por planos, prestando especial atención a la diuresis para identificar los posibles compromisos vascular o uretral durante el cierre¹.

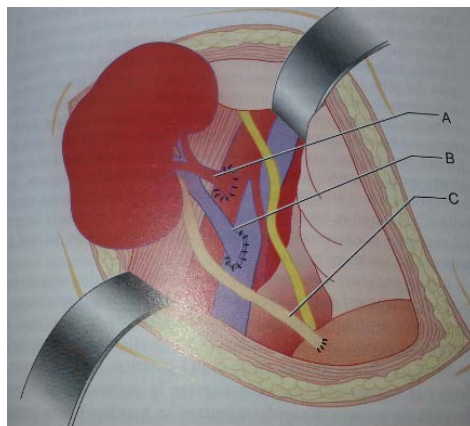


Figura 1. A, Anastomosis terminolateral entre arteria renal y arteria iliaca externa. B, Anastomosis terminolateral entre la vena renal y vena iliaca externa. C, Anastomosis del uréter a la mucosa de la vejiga¹.

4.5.- Ventajas del TR de donante vivo respecto al donante cadáver ⁴⁴

- Ausencia de muerte cerebral y fenómenos intrínsecos. La muerte cerebral es un proceso que genera numerosos trastornos que pueden acarrear lesiones en el injerto, ya que activa citoquinas que incrementan la posibilidad de rechazo agudo y aumenta las lesiones de la isquemia y reperusión. Por otro lado, genera trastornos hipofisarios, hipotalámicos y edema cerebral, que van a desencadenar alteraciones físicas e inmunológicas en el injerto.

- El estudio del potencial donante vivo puede realizarse tomándose todo el tiempo que se considere necesario para asegurar su total viabilidad. Asimismo, para poder llegar a ser donante vivo hay que tener muy pocos trastornos asociados.

- El tiempo de isquemia fría es mucho menor en el donante vivo que en el donante cadáver (1,5 h frente a 18 h).

- El donante vivo puede ofrecer buena compatibilidad HLA entre donante y receptor, como en el caso de hermanos idénticos, y es también muy adecuada la que existe entre padres e hijos y hermanos semiidénticos.

- La inmunosupresión puede iniciarse de forma anticipada (2-3 días) en el receptor, ya que existe una fecha conocida y programada de trasplante.

- Posibilidad de trasplante anticipado. Dicho concepto se refiere al trasplante que se realiza sin mediar tratamiento sustitutivo previo con diálisis. Los mejores resultados se obtienen cuando el receptor ha pasado menos de seis meses en tratamiento sustitutivo con diálisis. A partir de aquí disminuye de forma significativa la supervivencia del paciente y del injerto.

- El receptor que accede a un TR de donante vivo acorta su tiempo de espera hasta el trasplante y, al mismo tiempo, ejerce un beneficio indirecto para aquellos receptores que no disponen de un donante vivo.

- La donación de vivo se ha relacionado clásicamente como factor que aumenta la autoestima del donante y le proporciona claras ventajas de tipo psicológico.

- El estudio del donante detecta alteraciones que de otra forma habrían podido permanecer encubiertas hasta estadios más avanzados. Esto es especialmente importante en enfermedades neoplásicas y en la detección de enfermedades renales con carácter familiar.

- La donación de vivo ofrece, en todas las series, mejores resultados que la de cadáver, tanto en supervivencia del paciente como del injerto.

4.6.- Inconvenientes del TR de donante vivo respecto al TR de donante cadáver ⁴⁴

- El donante presenta un riesgo de mortalidad de aproximadamente 1/3.500, hecho que debe estar claramente advertido antes de realizar la donación.

- El riesgo de morbilidad grave es cercano al 2%. La principal morbilidad es de causa respiratoria, seguida de sangrados quirúrgicos e infecciones de herida quirúrgica y del tracto urinario. También se han descrito laceraciones esplénicas y trombosis venosas profundas que pueden ocasionar un tromboembolismo pulmonar.

- El donante se expone a vivir con un solo riñón el resto de su vida. Aunque ello no debe ocasionarle ningún problema, el riñón residual está expuesto a traumatismos, tumores, etc.

- El donante está expuesto a una presión familiar inadecuada hacia la donación, y el que rehúsa serlo se expone a trastornos psicológicos derivados de su negativa.

- En determinados sistemas sanitarios el donante puede tener pérdidas de tipo económico durante el tiempo que dure su baja laboral.

- No se ha demostrado que el donante tenga más riesgo que la población general de presentar insuficiencia renal crónica terminal ni que la donación aumente de forma significativa sus cifras de presión arterial.

4.7.- Características del donante cadáver ⁴⁵

En general, son donantes todos aquellos cadáveres en situación de muerte cerebral por traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, anoxia cerebral o tumores benignos no metastatizantes. Para la identificación y detección de donantes potenciales se utiliza la Escala de Glasgow para valorar la lesión cerebral. Una puntuación de seis ó menos orienta hacia la posibilidad de ser donante de órganos antes de que se establezca el diagnóstico de muerte cerebral.

Uno de los aspectos más relevantes para los grupos de trasplante es la consideración de la edad límite del donante cadáver, fundamentalmente por el incremento de la edad de éstos. Los injertos de donantes pediátricos (≤ 6 años) tienen mayor probabilidad de presentar problemas técnicos. Además, el riesgo de hiperfiltración y glomerulosclerosis focal y segmentaria es mayor, principalmente si se ha sobreañadido toxicidad o rechazo. No obstante, algunos grupos obtienen buenos resultados con estos injertos, bien con el trasplante doble o en bloque, por lo que la aceptación de estos donantes depende de la experiencia del grupo trasplantador.

Cada vez son más habituales los donantes marginales o con criterios ampliados: el donante con muerte por accidente vascular cerebral, con

múltiples co-morbilidades y de mayor edad, los donantes de 60 años o más, e incluso los donantes de menor edad con trastornos cardiovasculares, hipertensión o diabetes. Inicialmente, algunos grupos recomendaban biopsiar estos injertos y rechazar aquellos con más de un 20% de glomerulosclerosis.

4.8.- Tiempo de isquemia caliente y fría (*Figura 2*).

El incremento en el tiempo de isquemia caliente, que es el período entre la PCR del donante en quirófano y el comienzo del enfriamiento mediante soluciones de preservación, puede asociarse a una grave lesión tisular (su reversibilidad sólo es predecible para períodos inferiores a 30-60 min) y NTA. Con las técnicas actuales de extracción multiorgánica para cadáveres con latido cardíaco se puede minimizar a menos de 1 min.

El tiempo de isquemia fría es el período transcurrido durante el almacenamiento en frío o con perfusión automatizada a 4 °C. Los métodos de preservación con almacenamiento hipotérmico estático o con máquina de perfusión son igualmente efectivos para tiempos de isquemia no superiores a 24 h, a partir de las cuales esta última parece más efectiva. Cuando se prolonga en exceso, más allá de 24 h, se correlaciona con retraso en la función inicial del injerto. Cabe destacar que en donantes con criterios ampliados es recomendable acortar cuanto sea posible el tiempo de isquemia fría.

Las máquinas de perfusión añaden costes al trasplante y son relativamente complejas, de ahí que la mayor parte de los grupos de trasplante opten por el almacenamiento en frío de los órganos con mantenimiento de tiempos de isquemia por debajo de las 30 h, siempre y cuando el riñón sea adecuado. Los dispositivos actuales (Lifeport®) son más autónomos y simplifican la logística y el coste de la preservación pulsátil.

Los donantes en asistolia se definen como aquellos donantes que lo son tras diagnosticarse la muerte por el cese irreversible del latido cardíaco, cumpliendo además las condiciones generales para la donación. Con este tipo de donantes se han conseguido TR con buenos resultados, y con menor éxito de hígado y recientemente de pulmón.

Con los siguientes métodos se consigue perfundir adecuadamente los órganos y con ello retrasar la lesión isquémica:

- Derivación cardiopulmonar total o parcial en hipotermia o normotermia. Se mantienen la circulación y oxigenación de los órganos abdominales hasta la extracción gracias a la derivación.

- Perfusión in situ. Con catéteres especialmente diseñados, se aísla la circulación renal y se perfunden los riñones hasta la extracción.

- Se mantiene así al donante durante 4 h, tiempo suficiente en la mayoría de los casos para realizar todos los trámites legales.

Además de cumplir todos los criterios aplicables a los donantes de muerte encefálica, los donantes en asistolia deben reunir las siguientes condiciones:

- Edad del donante: más restrictivo que en el donante en muerte cerebral. Se admiten donantes entre los 5 y los 55 años de edad.

- Ausencia de lesiones sangrantes en abdomen para evitar fugas en el sistema de derivación cardiopulmonar. Hay que realizar un hemograma al paciente si la causa de la muerte ha sido traumática, requiriéndose además que el hematocrito esté por encima del 20% para asegurar la viabilidad del órgano.

- Instauración de masaje cardíaco externo y ventilación asistida en menos de 15 min desde el paro cardíaco. Es totalmente imprescindible conocer o haber presenciado el inicio de la parada cardíaca.

- Si la muerte se produce fuera del hospital, el traslado al centro debe realizarse manteniendo al paciente con masaje cardíaco externo, ventilación asistida y perfusión de líquidos. El tiempo de traslado no debe superar los 120 min.

- Tiempo total de isquemia caliente inferior a 150 min.

- Tiempo en derivación cardiopulmonar inferior a 4 h.

TR	DONANTE CADÁVER	DONANTE VIVO
Tiempo de isquemia caliente	<1h	5 min
Tiempo de isquemia fría	<24h	1,5h

Figura 2. Tiempo de isquemia caliente y fría en TR de donante cadáver y vivo⁴⁵.

5.- ANESTESIA EN EL TRASPLANTE RENAL

El TR es usualmente realizado bajo anestesia general, aunque puede realizarse con anestesia neuroaxial en algunos casos. La anestesia general permite estabilidad hemodinámica, excelente relajación muscular y profundidad de anestesia predecible. La técnica combinada de anestesia general con analgesia epidural también puede ser empleada. No se han reportado diferencias significativas en cuanto a la hemodinámica y la función renal entre las técnicas anestésicas⁴⁶. Es esencial una adecuada monitorización en pacientes sometidos a TR. La monitorización estándar puede ser suficiente en pacientes sin otras morbilidades excepto ERET. Sin embargo, es recomendable la monitorización de la presión venosa central (PVC) y la posibilidad de presión arterial invasiva (PAI). Los pacientes con enfermedad coronaria severa, disfunción ventricular izquierda, anomalías valvulares, o hipertensión pulmonar pueden beneficiarse de la monitorización de la presión capilar pulmonar (PCP) o de la ETE. Es óptimo utilizar volúmenes de expansión para alcanzar una PVC de 10 a 15 mmHg. Este mayor volumen que se consigue está asociado con aumento

del flujo sanguíneo renal (FSR) y mejoraría en el funcionamiento del injerto³⁹.

El objetivo general de la anestesia para un TR es mantener el volumen intravascular y evitar descensos en la perfusión del nuevo riñón. El fluido intraoperatorio de elección en trasplantes renales tempranos es el suero salino fisiológico. Los fluidos que contienen potasio, tales como Ringer Lactato deben ser evitados para minimizar el riesgo de desarrollar hiperkalemia. Existe la posibilidad de desarrollar acidosis metabólica si se administran grandes volúmenes de suero salino fisiológico, debido a la infusión de cloruro. El resultado de una acidosis metabólica hiperclorémica es la salida del potasio extracelularmente con la consecuente hiperkalemia. Sin embargo, el suero salino fisiológico sigue siendo todavía el fluido de elección en pacientes sometidos a TR⁴⁷.

El uso de coloides puede ser considerado en pacientes con déficit severo de volumen intravascular que requieran grandes volúmenes para su recuperación⁴⁸. La albúmina, un coloide endógeno, es recomendada con un amplio margen de seguridad en pacientes con gran déficit de fluidos de este tipo.

Los coloides sintéticos que han reemplazado a la albúmina en la práctica clínica: dextranos, gelatinas y solución de hidroxietil almidón (HES), no se prefieren ante la albúmina, ya que se ha reportado afectación severa de la función renal y aumento de las complicaciones sanguíneas con su uso⁴⁹. El alto contenido en potasio y calcio de las gelatinas las hace inaplicables en el cuidado perioperatorio del TR⁵⁰. Las soluciones de dextranos están asociadas a reacciones severas de hipersensibilidad y alteraciones de la coagulación^{51, 52}. El HES aunque es un coloide sintético es una alternativa a la albúmina. Éste tiene un bajo peso molecular, es fácilmente degradable y se ha demostrado que la máxima dosis en el donante es de 15 ml/kg/día para no dañar la función renal del injerto; sin embargo, si se infunden grandes cantidades de cristaloides deben acompañarse de HES⁵³.

Existen descensos de la PVC en el intraoperatorio y en el postoperatorio inmediato, a pesar del balance positivo de fluidos, debido al aumento de la permeabilidad vascular y las alteraciones en el tono vascular acompañante a la cirugía. La redistribución de fluidos en los distintos compartimentos, como resultado de la permeabilidad vascular preexistente, es responsable de los descensos de la PVC. La NTA del injerto ha sido reportada en pacientes que han recibido una hidratación abundante^{54, 55, 56}. Ferris et al.⁵⁷ no encontraron correlación entre la disminución de la PVC y el balance de fluidos, aunque éste sí tenía fuerte correlación con el grado de función del injerto en el postoperatorio inmediato. El máximo descenso de PVC ocurre entre el quirófano y la unidad de reanimación.

Otros agentes utilizados para promover el FSR son la dopamina, dobutamina y fenoldopam, así como diuréticos osmóticos y de asa como el manitol (0,25-0,5 g/kg) y furosemida (40-250 mg), que ayudan a la

normalización de la función renal después de la reperfusión. De éstos, sólo el manitol tiene la capacidad de disminuir la incidencia de necrosis tubular aguda (NTA). Dos metaanálisis han demostrado un efecto negativo de la dopamina (2-3 µg/kg/min) en la función renal en el fallo renal agudo^{58, 59}. En contraste, la dobutamina puede ser utilizada como inotropo positivo en pacientes con baja fracción de eyección cardíaca⁶⁰. Se debe mantener normotensión o ligera hipertensión para ayudar a la función del injerto, pero debemos evitar el uso de α-agonistas, ya que la vasoconstricción interfiere en la perfusión renal.

5.1.- Farmacocinética de los fármacos utilizados durante la anestesia en el TR.

El factor de riesgo postoperatorio más importante del fallo renal es la pobre función renal preoperatoria⁶¹. Los pacientes con ERET tienen dañada la función renal, y esto es importante para evitar utilizar fármacos nefrotóxicos al anestesiarse a estos pacientes de alto riesgo (*Figura 3*)⁶².

La ERET no sólo afecta a la farmacodinamia y farmacocinética de los fármacos excretados por los riñones, sino que también modifica la disposición de otros fármacos a través de cambios conformacionales de proteínas de unión o de metabolismo hepático³. Los fármacos que sufren metabolismo hepático están influenciados por enzimas hepáticas de inducción e inhibición o por alteraciones del flujo sanguíneo hepático, y por la producción y eliminación de metabolitos. Los cambios en la distribución de fluidos corporales y en el volumen circulatorio ocurren en pacientes con ERET y éste afecta a la disposición de los fármacos^{63, 64}. Por lo tanto, los anestesiólogos deben conocer los cambios en el metabolismo de cada fármaco administrado en el periodo perioperatorio²¹. La distribución y el CI de las benzodiacepinas de acción corta como el midazolam permanece relativamente sin cambios, por lo que es el fármaco de elección para producir ansiolisis en este grupo de pacientes⁶⁵.

BNM		Agentes Inhalatorios	
Succinilcolina	+(k+<5,5 mEq/l)	Isoflurano	+
Atracurio	+	Sevoflurano	+
Cisatracurio	+	Desflurano	+
Mivacurio	+/-	Enflurano	-
Vecuronio	+/-	Agentes Inductores	
Rocuronio	+/-	Propofol	+
Pancuronio	+/-	Tiopental	+
Opioides intraoperatorios		Analgésicos postoperatorios	
Fentanilo	+	Morfina	+
Alfentanilo	+	Fentanilo	+
Sufentanilo	+	Paracetamol	-
Remifentanilo	+	AINES	-
Morfina	-	Inhibidores de la COX-2	-
Meperidina	-		

COX-2, Ciclooxigenasa-2; AINES, Antiinflamatorios no esteroideos.
+, Pueden ser usados; -, no pueden ser usados; +/- podrían ser usados.

Figura 3. Perfil de fármacos seguros para anestesia en ERET⁶².

5.2.- Agentes Inductores

Propofol

El propofol es extensamente utilizado en la inducción y en el mantenimiento de la anestesia general⁶². Su farmacocinética y farmacodinamia permanecen sin cambios en pacientes con ERET⁶⁶. Se metaboliza principalmente en el hígado y sus metabolitos no tienen actividad farmacológica⁶⁷. Además, esto hace que sea seguro para la inducción y el mantenimiento de la anestesia en pacientes con fallo renal^{66,68}. Las dosis requeridas en infusión son similares en pacientes con ERET y pacientes con función renal normal^{21,66}. Se ha visto que el tiempo de despertar está acortado en pacientes con ERET comparados con pacientes con función renal normal^{21, 66, 69}. No se han reportado efectos adversos si se administran bolos intermitentes de propofol⁶².

Tiopental

El tiopental es metabolizado casi en su totalidad en el hígado. Sus productos de degradación son excretados por el riñón y el tracto gastrointestinal. Algunos restos se excretan inalterados en orina, sin existir constancia de efecto permanente de este agente en la función renal^{62, 21}. Hoy en día casi en desuso.

5.3.- Agentes Inhalatorios

Todos los agentes inhalatorios potentes causan una disminución del FSR y de la tasa de filtración glomerular (TFG) dosis-dependiente^{62, 21}. La asociación entre los productos del metabolismo inorgánico tipo ion flúor y el fallo renal es conocida desde hace años. Se necesitan niveles de flúor en suero de 50 $\mu\text{mol/l}$ para producir nefrotoxicidad. La máxima concentración de flúor aparece en orina cuando sus niveles en suero son del orden de 20 $\mu\text{mol/l}$.

Enflorano

Es metabolizado en pequeño porcentaje y en ocasiones causa fallo renal. Los niveles máximos de flúor inorgánico con enflorano son del orden de 20 $\mu\text{mol/l}$, por lo que no debe usarse en pacientes con daño renal⁶².

Isoflorano

Su principal metabolito es el flúor, pero su cantidad es muy pequeña (0,2%) y con ello parece improbable que cause daño renal; por lo que puede ser utilizado en anestesia para TR^{62, 21}.

Sevofluorano

Se metaboliza en el fluorometil-2-2-difluoro-1-trifluorometil vinil éter (compuesto A) por los absorbentes de dióxido de carbono utilizados en las máquinas estándar de anestesia⁶². Cuando el sevofluorano se utiliza a flujos mínimos de gas fresco, el compuesto A se acumula dentro del circuito gaseoso de la máquina de anestesia⁷⁰. El compuesto A se ha demostrado que es nefrotóxico en ratas, pero no ha sido reportado un aumento de la disfunción renal en humanos con enfermedad renal preexistente^{71,72}. Se metaboliza por la enzima citocromo P-450 hepática a

hexafluoroisopropanolol y flúor orgánico. Los mayores niveles de flúor inorgánico que han sido reportados en anestesia son del orden de 30 $\mu\text{mol/l}$ ^{73, 74}. Aunque estos niveles altos de flúor inorgánico producen daño renal transitorio al utilizar enflorano, no ocurre lo mismo al utilizar sevoflurano, incluso en pacientes con enfermedad renal preexistente⁷¹⁻⁷⁵. De hecho, Conzen et al.⁷¹ reportaron que la anestesia con sevoflurano a bajos flujos es segura y no altera la función renal en pacientes con enfermedad renal preexistente, ya que no encontraron correlación entre los niveles de flúor inorgánico y el compuesto A y los marcadores de función renal en dichos pacientes^{62,75}.

Bito et al.⁷⁰ demostraron que utilizando el sevoflurano a bajos flujos no causa daño renal comparándolo con altos flujos de sevoflurano o bajos flujos de isoflurano. En estos estudios no se observaron aumento de los niveles de Cr, ni disminuyó el Cl Cr al compararlos con valores anteriores a la anestesia general, aunque hubo un insignificante aumento en la excreción urinaria de NAG y alanina aminopeptidasa. Por lo tanto, la anestesia con sevoflurano a bajos flujos puede ser utilizada de forma segura en a pacientes sometidos a TR^{62, 21}.

Además se han demostrado efectos antiinflamatorios del sevoflurano que protegen contra el daño de la isquemia-reperfusión⁷⁶. Lee et al.⁷⁷ encuentran efectos antiinflamatorios y antinecróticos en las células tubulares proximales renales.

Desflurano

El desflurano puede ser utilizado en pacientes con disfunción renal o sin deterioro de la función renal en pacientes con enfermedad renal preexistente^{78, 79}. Obal et al.⁸⁰ examinaron el efecto del desflurano con una concentración alveolar mínima (CAM) de 1 durante la anestesia en la perfusión de trasplantes renales en ratas y encontraron que tenía una función protectora de los tejidos y la función renales.

5.4.- Opioides

Los analgésicos perioperatorios deben ser administrados con cautela en perioperatorio de pacientes con ERET que van a ser sometidos a TR, ya que los metabolitos activos de estos agentes dependen de excreción renal y pueden acumularse.

Morfina

El efecto de la morfina se prolonga en pacientes con ERC como resultado de la acumulación de su metabolito activo, la morfina 6-glucorónido⁸¹.

Meperidina

La administración de dosis altas o repetidas de meperidina en estos pacientes, provoca la acumulación de su metabolito normeperidina⁸².

Oxicodona

Su eliminación se ve afectada en pacientes con ERET que van a ser sometidos a TR¹. Kirvela et al.⁸³ reportaron una vida media de eliminación prolongada en estos pacientes, ya que encontraron altas concentraciones de su metabolito, noroxicodona, en plasma. Además en pacientes urémicos existen pequeñas cantidades significativas de oxicodona, noroxicodona y oximorfona en la excreción urinaria.

Fentanilo, Alfentanilo y Sulfentanilo

La farmacocinética de estos fármacos no se altera en ERC, porque sus metabolitos son inactivos y es improbable que contribuyan al efecto opioide incluso aunque se acumulasen^{62,84}. Bower y Sear⁸⁵, no encontraron correlación entre el alfentanilo y la albúmina, proteínas totales plasmáticas, urea o el CI Cr en pacientes con ERC; sin embargo, en estos pacientes, el CI total y el volumen de distribución (Vd) del fármaco pueden estar significativamente aumentados.

Remifentanilo

El remifentanilo es un opioide de muy corta acción metabolizado en tejidos periféricos por enzimas esterasas y no requiere modificar su dosis comparándolo con pacientes con función renal normal. Su principal metabolito GR90291, posee cerca de 1/46000 veces la potencia del remifentanilo y se elimina principalmente en el riñón⁸⁶ y su máxima concentración y su vida media en plasma están aumentadas en ERC. Hoke et al.⁸⁷ estudiaron la farmacodinamia y farmacocinética del remifentanilo en pacientes con ERC. En este estudio, vieron elevaciones de la tensión arterial antes y después de su infusión en pacientes sometidos a diálisis por fístula o injerto; así como efectos leves de disnea, somnolencia, náusea, vómitos y escalofríos propios del efecto opioide. En estos pacientes, el CI total y el Vd del fármaco pueden estar significativamente aumentados⁶².

El control del dolor postoperatorio es esencial para evitar agitación, taquicardia, hipertensión y complicaciones pulmonares^{62, 21}. Para su manejo se puede utilizar anestesia epidural o analgesia controlada por el paciente con fentanilo, morfina o hidromorfona. Con la anestesia epidural existe un mayor control de la analgesia que con el tramadol intravenoso, pero puede ocasionar episodios de hipotensión con disminución de la perfusión renal que compliquen la supervivencia del injerto⁸⁸. Deben evitarse el uso de los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (en pacientes con ERC, aumentan la progresión de la enfermedad en ancianos e inhiben a la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2), lo cual resulta nefrotóxico en trasplantes tempranos y en pacientes con función renal dañada^{89, 90}), y del paracetamol (Martin et al.⁹¹ demostraron una alteración de su biodisposición en TR tempranos, así como prolongación de los sulfatos y glucurónidos conjugados en su CI y eliminación renal). Además la eliminación de éstos conjugados esta correlacionado negativamente con los niveles de Cr séricos.

5.5.- Bloqueantes neuromusculares en el TR

Tanto en la patología renal como en la hepática, muchos factores contribuyen a la alteración de la farmacocinética y farmacodinamia de los bloqueantes neuromusculares (BNM). Éstos incluyen: disminución de la eliminación de fármacos, acumulación de metabolitos, cambio de fluidos compartimentales, alteración del equilibrio ácido-base, disminución de la acetilcolinesterasa en plasma y aumento de las interacciones entre fármacos⁹².

5.5.1.- Bloqueantes neuromusculares despolarizantes

Succinilcolina

La succinilcolina se utiliza en anestesia general para facilitar la intubación ya que tiene un inicio de acción muy rápido y una corta duración de acción^{103, 99}. Se metaboliza por la enzima acetilcolinesterasa.

El fallo renal y hepático está asociado con una disminución de la actividad de la acetilcolinesterasa en plasma⁹²; con la posibilidad de prolongar el bloqueo neuromuscular^{93, 94}. La administración de succinilcolina provoca un leve y transitorio incremento de la concentración de potasio en sangre; que en individuos con función renal normal, es de 0,5-1 mmol.l⁻¹ a los 3-5 minutos de la administración del mismo, volviendo a niveles normales de potasio tras 10-15 minutos⁹⁵.

En los pacientes con ERC no se ha demostrado una respuesta exagerada de hiperkalemia tras su administración y en ausencia de miopatía, neuropatía e hiperkalemia preoperatorias se considera segura su administración⁹⁶. Aunque succinilcolina cause mioglobinemia en estos pacientes, raramente ha provocado un fallo renal agudo por rhabdomiolisis⁹⁷.

En enfermos renales y hepáticos crónicos existe el riesgo de desarrollar un fallo renal agudo en el periodo perioperatorio; por lo que es prudente el evitar fármacos nefrotóxicos que puedan provocar dicha posibilidad⁹²; sin embargo si existe la posibilidad de vía aérea difícil y el potasio en sangre es normal, la succinilcolina puede utilizarse en estos pacientes.

5.5.2.- Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes

En pacientes con ERC, así como en cirrosis hepática, la dosis inicial de bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNM ND) requerida provoca un bloqueo de mayor duración que en pacientes normales⁹⁸.

Cuando consideramos el impacto de la disfunción hepática o renal en la farmacodinamia de los BNM ND, es importante apreciar que el recobro de un bolo único se debe a la distribución intercompartimental. Para estos fármacos que son órgano dependiente para su eliminación, el bloqueo neuromuscular prolongado sólo aparece en dosis bolo repetidas, sobredosificaciones o en infusiones continuas de BNM.

5.5.2.1.- Benzilisoquinolinas

La larga actividad de las benzilisoquinolinas, d-tubocurarina, metocurina, alcuronio, y doxacurio, son dependientes de la excreción renal para su eliminación^{99, 100, 101, 102}. Cuando éstas se utilizan en enfermos renales pueden tener una duración de acción menos predecible que en pacientes sano¹⁰³, además de posibilidad de recurarizaciones tras la administración de neostigmina para antagonizar dicho bloqueo¹⁰⁴. Todo ello, impulsa a utilizar BNM con eliminación órgano-independiente como atracurio, cisatracurio y mivacurio que sufren degradación plasmática y enzimática.

Atracurio

El atracurio sufre degradación tipo Hofmann (45%), proceso espontáneo bajo condiciones de temperatura corporal y pH normales y metabolismo de hidrólisis por esterasas plasmáticas inespecíficas (45%). Solamente alrededor del 10% de la dosis del bolo inicial es excretado en orina a las 24h en pacientes sanos¹⁰⁵.

La farmacocinética y farmacodinamia del atracurio no está alterada en ERC (*Figura 4 y 5*)¹⁰⁶. La duración de acción y el recobro de una dosis única o repetida en pacientes con ERET son similares a los controles¹⁰⁷. Sin embargo, la laudanosina, metabolito del atracurio, es parcialmente eliminado a través del riñón, dando por resultado una vida media prolongada de este metabolito en pacientes con fallo renal¹⁰⁸.

Cisatracurio

El isómero 1R *cis*-1´ R de atracurio, el cisatracurio, es cuatro veces más potente y produce menos liberación de histamina que el atracurio.

Debido a su estereoquímica, sufre mayor degradación vía Hofmann (80%) y menos hidrólisis por esterasas (15%). Alrededor de un 15% de la dosis bolo inicial es excretada en orina a las 24h en pacientes sanos¹⁰⁹. En pacientes con fallo renal, el CI de cisatracurio está reducido en un 13%, la vida media de eliminación está prolongada en 4,2 min (*Figura 4*)¹⁰⁹ y se incrementa ligeramente su duración de acción²¹. El inicio de acción (onset) es menor, la media de tiempo de la depresión al 90% de la primera respuesta del tren de cuatro (TOF) (T1/T0) es de 3,7 min vs 2,4 min en controles, mientras que las variables de recuperación no cambian (*figura 5*)¹¹⁰. El cisatracurio es el BNM de elección en pacientes con ERET^{111, 112}.

La *laudanosina* es un producto de la degradación vía Hofmann, el cual es conocido como epileptógeno en animales¹¹³. Las concentraciones de laudanosina > 10 ug.ml⁻¹ en plasma inducen cambios epileptógenos en el electroencefalograma (EEG) en perros anestesiados, mientras que si son > 17 ug.ml⁻¹ dan lugar a convulsiones prolongadas¹¹³. Sin embargo, tras una dosis de atracurio de 0,3-0,4 mg.kg⁻¹ el pico medio plasmático de laudanosina es sólo de 0,27 ug.ml⁻¹ en pacientes con fallo renal y de 0.19 ug.ml⁻¹ en controles (sin significación estadística)¹¹⁴.

Fármacos	Cl sistémico (1) ml.min ⁻¹ .kg ⁻¹ (2) ml.min ⁻¹		Vd en estado estacionario l.kg ⁻¹		T _{1/2 β} ; min		
	Controles	ERC	Controles	ERC	Controles	ERC	Referencias
Benzilisoquinolonas							
d- Tubocurarina					231	330	Miller et al. 1977 [99]
Atracurio	6,1 (1)	6,7 (1)	0,182	0,224	20,6	3,7	Fahey et al. 1984 [106]
	5,5 (1)	5,8 (1)	0,153	0,141	19,3	0,1	Ward et al. 1987[114]
Cisatracurio	293 (2)	294 (2)	-	-	30	4,2*	Eastwood et al.1995 [109]
Mivacurio							
Cis-cis	3,8 (1)	2,4 (1)	0,227	0,224	68	80	Head-Rapson et al. 1995 [115]
Cis-trans	106 (1)	80 (1)	0,278	0,475	2	4,3	Head-Rapson et al. 1995 [115]
Trans-trans	57 (2)	47 (1)	0,211	0,270	2,3	4,2	Head-Rapson et al. 1995 [115]
Aminoesteroides							
Pancuronio	74 (2)	20 (2) ***	0,148	0,236 *	100	489*	McLeod et al. 1976 [118]
	122,9 (2)	53 (2) ****	0,261	0,296	132,5	257,3**	Somogyi et al. 1977 [119]
Vecuronio	5,29 (1)	3,08 (1)*	0,199	0,24	52,6	83,1*	Lynam et al. 1988 [121]
Rocuronio	4,5 (1)	2,7 (1)	0,194	0,22	57	70	Robertson et al. 2005 [128]
	3,7 (1)	2,5 (1)	0,207	0,212	97,2	104,4	Cooper et al. 1993 [129]

ERC: Enfermedad Renal Crónica. *: p<0,05, **: p <0.01, ***: p<0,005, ****: p<0,001

Figura 4. Cambios farmacocinéticos en BNM asociados con fallo renal^{β2} modificado.

Similarmente, la vida media de eliminación y el Cl de la laudanosina no son alterados significativamente en fallo renal¹¹⁴. Después de una dosis de cisatracurio de 0,1 mg.kg⁻¹, la concentración media plasmática de laudanosina es mucho menor, 0,031 ug.ml⁻¹ en pacientes con fallo renal y 0,023 ug.ml⁻¹ en controles¹⁰⁹.

Mivacurio

El mivacurio consiste en tres isómeros: *cis-trans* (37%), *trans-trans* (57%), y *cis-cis* (6%). El Cl del isómero *cis-cis*, el cual contribuye ligeramente al bloqueo neuromuscular, está significativamente reducido en pacientes con fallo renal y éste puede acumularse (Figura 4)¹¹⁵. Es eliminado por hidrólisis por la enzima colinesterasa plasmática. La proporción de eliminación del mivacurio por el riñón es mínima⁶². La ERC está asociada con disminución de la actividad plasmática de la acetilcolinesterasa, debido a la terapia con diálisis y esto está correlacionado con el tiempo de recobro mayor del

bloqueo inducido por el mivacurio¹¹⁶. El recobro espontáneo es menor, por lo que se requieren menores velocidades de infusión (*Figura 4*)¹¹⁶.

5.5.2.2.- Aminoesteroides

La insuficiencia renal (IR) condiciona las características farmacológicas de los BNM no despolarizantes, ya sea por una menor eliminación del fármaco o sus metabolitos o bien por una reducción de la actividad de la butilcolinesterasa. En consecuencia, la duración de acción de los BNM se puede prolongar en pacientes con IR.

Pancuronio

El pancuronio es excretado principalmente en orina, aunque el 35% sufre metabolismo hepático con excreción biliar de metabolitos. Uno de sus metabolitos, el 3-hidroxi-pancuronio, tiene la mitad de potencia de bloqueo neuromuscular que el compuesto original. Del 5 al 10% de la dosis de pancuronio es metabolizada a 3-hidroxi-pancuronio¹¹⁷. El CI del pancuronio es reducido y su vida media se prolonga en ERC (*Figura 4*)^{118, 119}. Existen numerosos casos reportados que describen el bloqueo neuromuscular prolongado tras el uso de pancuronio en enfermos con fallo renal^{120, 121}.

Vecuronio

El vecuronio sufre predominantemente excreción biliar., aunque el 30% puede ser excretado en orina¹²². Solamente una pequeña fracción del fármaco sufre metabolismo hepático a 3-hidroxi-vecuronio, el cual tiene actividad de bloqueo neuromuscular. En pacientes con fallo renal, el CI está disminuido, su vida media de eliminación está aumentada, y su duración de acción está prolongada (*Figura 4 y 5*)¹²³. Su acumulación aparece en dosis bolo repetidas o en infusión continua¹²⁴.

Rocuronio

La IR no altera la sensibilidad (relación dosis-respuesta) de los pacientes ante la acción bloqueante de rocuronio. La eliminación del rocuronio depende de la excreción biliar del fármaco inalterado, y un 33% es eliminado en las primeras 24h en orina^{125, 126}. El 77% de sugammadex unido a rocuronio se excreta por orina en las primeras 16 horas. Una pequeña fracción se metaboliza por el hígado produciendo un metabolito con actividad BNM insignificante¹²⁷. El CI plasmático de rocuronio puede estar reducido en un 39% (2,9 ml/kg/min) en pacientes con IR (*Figura 4*)^{128, 129} y el Vd aumentado (264 ml/kg)¹³⁰. El tiempo hasta la recuperación de un TOF ratio T4/T1 0,7 aumenta en pacientes con fallo renal comparado con los controles: 88 vs 54 min (*Figura 5*)⁹², y existe una mayor variabilidad interindividual, resultando en una duración de acción menos predecible⁹².

Fármacos	Onset min		Duración min		Índice de recobro min		TOF ratio 0,7 min		Referencias
	Controles	ERC	Controles	ERC	Controles	ERC	Controles	ERC	
<i>Benzilisoquinolonas</i>									
Atracurio 0,5 mg.kg ⁻¹	Máxima depresión T ₁ :T ₀		Recobro del 95% de T ₁ :T ₀		25-75% T ₁ :T ₀				Fahey et al. 1984 [106]
	1,8	2	69,5	11,4	10,5	13,1			
Cisatracurio 0,1 mg.kg ⁻¹	Depresión del 90% del T ₁ :T ₀		Recobro del 25% de T ₁ :T ₀		25-75% T ₁ :T ₀				Boyd et al. 1995 [110]
	2,4	3,7*	45,9	44	17,3	23,5	70,4	72,5	
Mivacurio Bolo 150 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	Depresión del 95% del T ₁ :T ₀		Recobro del 5% de T ₁ :T ₀		Recobro del 25-75% T ₁ :T ₀		Recobro del 70% de T ₄ :T ₁		Phillips y Hunter 1992 [116]
Infusión 10 µg.kg ⁻¹ .min ⁻¹	2,7	2,1	9,8	15,3**	7,7	12,2*	12,5	13,7	
<i>Aminoesteroides</i>									
Pancuronio 6 mg	Depresión del 95% del T ₁ :T ₀		Onset al 5% del recobro T ₁ :T ₀						Somogyi et al. 1977 [118]
Vecuronio 0,1 mg.kg ⁻¹	Máxima depresión T ₁ :T ₀		Recobro del 25% de T ₁ :T ₀						Lynam et al. 1988 [123]
	1,8	1,9	54,1	98,6*					
Rocuronio 0,6 mg.kg ⁻¹	Máxima depresión T ₁ :T ₀		Recobro del 25% de T ₁ :T ₀		25-75% T ₁ :T ₀				Robertson et al. 2005 [128]
	1,93	2,28	32	<9*****	12	19****	54	88**	

ERC: Enfermedad Renal Crónica; TOF: tren de cuatro. *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,005, ****: p<0,001, *****: p<0,004.

Figura 5. Cambios farmacocinéticos en BNM asociados con fallo renal. Dosis bolo⁹² modificado.

5.6.- Reversores neuromusculares en el TR.

Anticolinesterásicos

La inhibición de la acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular prolonga la vida media de la acetilcolina y potencia su acción en los receptores nicotínicos, superando de esta manera, el efecto antagonista competitivo residual de los BNM. Sin embargo, la inhibición de la acetilcolinesterasa también da lugar a efectos muscarínicos tales como, bradicardia, vómitos, y broncoconstricción. Los anticolinesterásicos son combinados con agentes antimuscarínicos como atropina o glicopirrolato para contrarrestar estos efectos. El uso de glicopirrolato tiene mejor control de las secreciones y menores incidencias de arritmias que la atropina¹³¹.

El 50% del CI plasmático de la neostigmina es dependiente de la excreción renal; aunque también sufre degradación por esterases plasmáticas¹³². La neostigmina tiene una vida media prolongada y una disminución del CI en pacientes con fallo renal; precipitando bradicardia o bloqueo auriculoventricular, especialmente cuando se combina con atropina¹³². La ausencia de función renal también significa la reducción del CI del edrofonio¹³³. Su vida media de eliminación es significativamente prolongada: 206 min en pacientes anéfricos comparados con 114 min en controles.

Sugammadex

Sugammadex encapsula al rocuronio formando un complejo en equilibrio con una velocidad muy lenta de disociación. El complejo es tan fuerte que con dosis adecuadas, la recurarización es impredecible y no ha sido reportada. Un caso de disminución temporal del TOF ha sido observado en pacientes obesos pero se debe al resultado de una inadecuada y pequeña dosis de sugammadex ($0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$) para revertir el bloqueo inducido por rocuronio¹³⁴. El TOF ratio inicial entre 0,6-0,7 disminuyó a 0,3 aumentando después gradualmente hasta $> 0,9$. Esto puede haber ocurrido por una redistribución de rocuronio libre sin unir desde los compartimentos periféricos con insuficiente sugammadex disponible para la formación de complejos adicionales. Esto no es debido a la disociación del rocuronio encapsulado. Similarmente una reversión incompleta ha sido reportada en 2 pacientes sanos que recibieron pequeñas dosis de sugammadex $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ durante un bloqueo neuromuscular profundo inducido por rocuronio¹³⁵. El tiempo de recobro disminuye al aumentar la dosis de sugammadex en al menos 2 mg.kg^{-1} aumentando a altas dosis si el bloqueo es profundo a la hora de revertir.

En el contexto de órgano enfermo, la ventaja de sugammadex es que es capaz de revertir incluso el bloqueo neuromuscular profundo, con acción rápida y menor variabilidad interindividual que la neostigmina⁹¹. Revierte con efectividad el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en enfermos renales, incluso si éste es profundo; el uso de sugammadex para revertir el bloqueo inducido por vecuronio en pacientes con ERC aún no ha sido estudiado.

6.- PROCEDIMIENTOS DE VALORACION DEL GRADO DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Tradicionalmente, el grado de relajación muscular durante y después de la anestesia se ha evaluado solamente con criterios clínicos, sin embargo numerosos estudios han documentado que esta rutina de evaluación del recobro de la función neuromuscular no excluye la incidencia de recurarización o de parálisis residual con repercusiones clínicas significativas, situación que todavía persiste al día de hoy^{136, 137, 138}.

Griffith HR et al.¹³⁹ utilizaron por primera vez la d-tubocurarina de forma controlada durante la anestesia. Fue gracias a los trabajos de Beecher et al.¹⁴⁰, que publicaron la toxicidad y la mortalidad de los pacientes que recibían BNM, cuando Christie et al.¹⁴¹ sugirieron el uso de un neuroestimulador (Block- Aid Monitor) como herramienta en el diagnóstico de la apnea prolongada después del uso de un BNM. Éstos popularizaron la observación de la respuesta del adductor del pulgar estimulado por el nervio cubital en la muñeca¹⁴².

En los pacientes despiertos la fuerza muscular puede evaluarse por medio de test de fuerza de músculos voluntarios, pero durante la anestesia y en el recobro de la misma esto no es posible; en la práctica, ante cierto grado de conciencia, utilizamos test clínicos para medir la fuerza muscular directamente (capacidad de mantener elevada la cabeza durante cinco segundos, sostener la mano cogida fuertemente, abrir y cerrar los ojos, respiración suave sin jadeos ni movimientos bruscos torácicos) y para estimar la función neuromuscular indirectamente (tono muscular, la sensación en la bolsa de anestesia como medida indirecta de la compliancia pulmonar, volumen corriente y fuerza inspiratoria). Sin embargo todos estos test pueden estar influenciados por factores diferentes al grado de bloqueo neuromuscular.

Por consiguiente cuando se desee una información más precisa sobre el estado de la función neuromuscular debe medirse la respuesta del musculo a una estimulación del nervio correspondiente:” El único método satisfactorio de determinar un grado de bloqueo neuromuscular es estimular un nervio motor con una corriente eléctrica y observar el grado de contracción de los músculos inervados por ese nervio”¹⁴³.

Los métodos instrumentales son los más apropiados para monitorizar la función neuromuscular afectada durante la anestesia con BNM y, accesoriamente, por los demás fármacos empleados en aquélla. Con medios relativamente simples (sólo un estimulador portátil), puede hacerse un uso más adecuado de los BNM, brindando mayor margen de seguridad en el postoperatorio inmediato. Si bien, ello es evidente en el manejo de los BNM ND clásicos o la succinilcolina, lo es más aun con los agentes de duración corta o intermedia (vecuronio, rocuronio, mivacurio, atracurio y cisatracurio), ya que permite indicar el momento justo de la reinyección. La monitorización instrumental es imprescindible cuando termina el acto anestésico, para decidir la dosis de reversor para evitar los efectos residuales del BNM¹⁴⁴.

En presencia de estados patológicos o fármacos que alteren la normal respuesta a los BNM (miastenia gravis, síndrome miasténico, miopatía tirotóxica, propranolol etc.), la monitorización de la función neuromuscular permite un manejo más adecuado de los BNM. La detección de una recuperación adecuada permite, a su vez, hacer un diagnóstico diferencial con respecto a depresiones postanestésicas originadas por otros fármacos e implementar el tratamiento específico.

Con objeto de lograr un aprovechamiento integral del método de monitorización, deben considerarse sus elementos constitutivos y la interpretación correcta de las respuestas a la neuroestimulación observadas. Para ello, es necesario un breve recuerdo de las bases fisiológicas que permitan comprender esta metodología.

6.1.- Bases fisiológicas de la actividad de los BNM

El tono muscular es mantenido, principalmente, por un reflejo monosináptico medular, con origen en el huso neuromuscular, y reconoce influencias espinales y supraespinales que lo modulan (sueño, vigilia, acción de diversos fármacos anestésicos o no anestésicos). La vía final común es la descarga de impulsos nerviosos por parte de las finas terminales nerviosas de los axones de motoneuronas en la unión o sinapsis neuromuscular. La liberación espontánea del neurotransmisor acetilcolina (Ach), si bien esencial para mantener el trofismo de la unión neuromuscular, no es importante respecto del tono muscular; pero sí lo son las descargas que se hacen sincronizadamente tanto a nivel medular como en todas las terminales nerviosas que corresponden a una unidad motora y la cantidad de Ach liberada como resultado de dicha activación.

Cuando el impulso nervioso llega al terminal presináptico, el potencial de acción nervioso ocasiona la liberación sincronizada de grandes cantidades de Ach a la hendidura sináptica. Con el estimulador de nervios periféricos se puede provocar, artificialmente, la llegada de solo un impulso (o uno cada 10 segundos o más tiempo) al terminal nervioso, y solamente se libera de forma sincronizada la Ach almacenada en los sinaptosomas (vesículas) situados en las cercanías de la membrana de dicho terminal. Esa fracción se conoce como «Ach fácilmente liberable». La Ach difunde en los elementos de la unión neuromuscular, y gran parte se fija a dos subunidades α de los receptores colinérgicos situados en la hendidura postsináptica de la placa motora muscular, teniéndose, además, evidencia indirecta de que también lo hace en el nivel de los receptores localizados en la misma terminal nerviosa.

A nivel postsináptico, ocasiona un potencial de acción de la placa motora correspondiente, que si es superior a cierto umbral en el mamífero, se propaga como potencial de acción muscular en el sarcolema de la miofibrilla¹⁴⁵. Debido a un proceso de acoplamiento con intervención fundamental del Ca^{++} del retículo sarcoplásmico, el potencial de acción muscular es seguido de la contracción de la miofibrilla; cuantas más

miofibrillas se contraigan, mayor será la fuerza desarrollada por el músculo en una sacudida (twitch). Como con esta frecuencia lenta de estimulación se libera gran cantidad del transmisor químico, toda disminución en sucesivas contracciones musculares con estímulos aislados o provocados con intervalos de 10 segundos o más (0.1 Hz o menos) se considera que es originada exclusivamente por ocupación de receptores colinérgicos postsinápticos (en la placa motora muscular) por parte del BNM.

La ocupación de receptores presinápticos por parte de la Ach liberada con cada impulso nervioso constituye un mecanismo de retroalimentación positiva, Ca^{++} dependiente, que resulta en la aceleración de la movilización de Ach desde depósitos secundarios de diferente nivel hacia la fracción fácilmente liberable de los sinaptosomas cercanos a la membrana del terminal nervioso. Este fenómeno permite que, a frecuencias fisiológicas de estimulación que son mayores (30 a 50 Hz) o con el TOF a 2 Hz, se logre una contracción muscular sostenida o bien se efectúe un movimiento coordinado, pues la fracción fácilmente liberable del transmisor químico no se agota después de los primeros estímulos. Varios agentes anestésicos, además de los BNM ND, y otros tipos de fármacos pueden afectar esa función de retroalimentación, interfiriendo con la fijación de la Ach al receptor colinérgico presináptico o bien disminuyendo la sensibilidad de la membrana presináptica al alterar su balance electrolítico. En dichas circunstancias, se observa fallo para mantener igual fuerza de contracción ante estímulos de mayor frecuencia (50 Hz), con caída paulatina de la fuerza de contracción o del potencial de acción muscular. Este fenómeno se conoce con el nombre de «fatiga » (tetánica o al TOF), y suele ser de más lenta instauración y recuperación que el bloqueo postsináptico¹⁴⁴.

6.2.- Monitorización de la función neuromuscular

La reacción de una fibra muscular a un estímulo sigue la ley del todo o nada, en contraste la respuesta de todo el musculo depende del número de fibras activadas. Si un nervio se estimula con suficiente intensidad, todas las fibras musculares deben reaccionar, y se dispara una respuesta máxima (la fuerza de la contracción muscular aumenta conforme se incrementa la intensidad del estímulo hasta alcanzarse una fase de meseta cuando el estímulo es lo suficientemente intenso para conseguir la activación de todos sus axones). Se obtiene entonces la intensidad supra máxima y la respuesta muscular no aumenta más aunque se incremente la intensidad del estímulo (esta intensidad varía dependiendo de los nervios y de los pacientes).

Después de administrar un BNM, la respuesta del musculo disminuye en paralelo con el número de fibras bloqueadas. La reducción en la respuesta durante la estimulación continuada, refleja el grado de bloqueo neuromuscular.

Los estimuladores deben asegurar suficiente cantidad de corriente como para estimular simultáneamente todas las fibras del tronco nervioso escogido, cuando los electrodos son aplicados sobre la piel cercana a dicho tronco. Esto implica que las variaciones normales de resistencia eléctrica de

la piel y demás tejidos no deben ser capaces de influir en la intensidad (mA) de corriente que llega al tronco nervioso, para lo cual la resistencia interna del aparato debe ser bastante superior a los valores de los tejidos antedichos.

Esta condición se presenta en la gran mayoría de los estimuladores específicamente diseñados para monitoreo de los BNM (impedancia superior a los 200 kOhm).

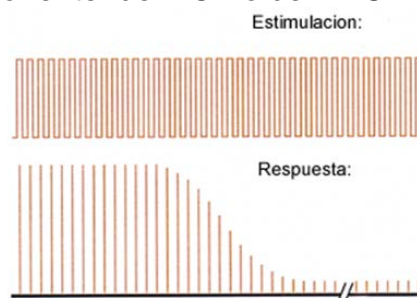
El pulso de estimulación también debe tener ciertas características respecto del tiempo, la fase y la frecuencia. El estímulo eléctrico debe ser supramáximo, de 40 a 60 mA en el nervio cubital y ser monofásico y rectangular (onda cuadrada, continua y sostenida), ya que los bifásicos producen potenciales de acción repetitivos en el nervio motor, de duración inferior a 0.3 mseg (habitualmente 0,2 mseg), pues si excede de 0,5 mseg puede ocasionar doble estimulación: una en el cambio de potencial dado por la fase ascendente del impulso y otra durante su fase descendente (en fisiología se lo denomina «fenómeno de cierre y apertura catódica»). La cantidad mínima de frecuencias disponibles para uso del operador deben ser las clásicamente utilizadas en la monitorización clínica de: 0.1 Hz (1 estímulo cada 10 segundos), 1 Hz (1 por segundo), 2 Hz (TOF), 50 Hz (tétanos) y estimulación de doble ráfaga (DBS), que son dos pulsos muy cortos (60 mseg c/u) de trenes tetánicos a frecuencia de 50 Hz, separados entre sí por 0.75 segundos¹⁴⁴.

Es importante que la resistencia sea la mínima posible y que no varíe durante la monitorización; dependerá fundamentalmente de una correcta colocación de los electrodos. Se asume que el electrodo distal es el negativo. La temperatura del lugar donde se colocan los electrodos del neuroestimulador debe ser lo más cercana a la central, no debiendo ser menor de 32°C, ya que la hipotermia aumenta notablemente la resistencia de la piel y además produce alteraciones en la función pre y postsináptica¹⁴⁶.

6.3.- Patrones de estimulación

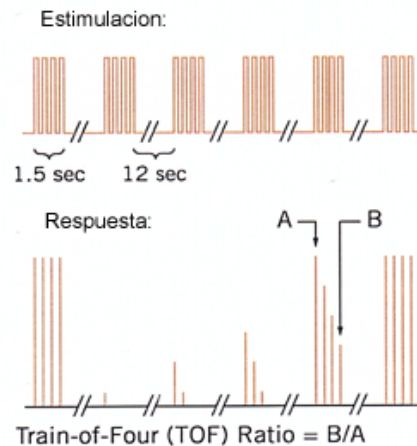
A.- Estimulo simple (TWITCH):

En el modo de estimulación con estímulo simple (twitch), un estímulo eléctrico supramaximal se aplica a un nervio motor periférico a frecuencias de 1 Hz (un estímulo cada segundo). La amplitud de la respuesta en este tipo de estimulación solo puede medirse en comparación con un valor de referencia previo a la administración de un BNM. En la práctica clínica se utiliza solo como un componente del TOF o del PTC.



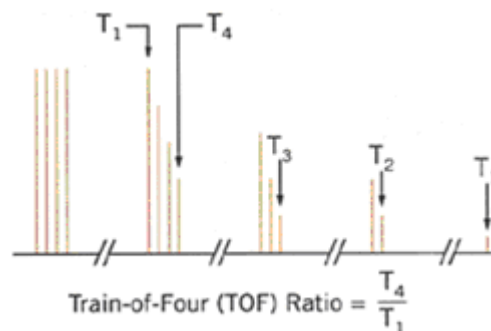
B.- Tren de cuatro estímulos (TOF)

A partir de 1969 el grupo de trabajo liderado por Gray en Liverpool desarrollo e introdujo en clínica, el modo de estimulación con trenes de cuatro estímulos (TOF)¹⁴⁷. Son cuatro estímulos individuales que estimulan el nervio motor cada 0.5 segundos, por ello la frecuencia del estímulo es de 2 por segundo o su equivalente 2 Hz.



Después de una estimulación con TOF, en el paciente sin relajar, las cuatro respuestas son detectadas individualmente y con la misma intensidad. Si se establece un intervalo mínimo entre cada TOF de diez segundos, el debilitamiento iatrogénico de la sucesión de trenes se evita completamente. La estimulación TOF se considera el “gold estándar” y es el modo de estimulación más empleado siendo especialmente útil para monitorizar los BNM ND.

Dividendo la amplitud de la cuarta respuesta del TOF por la primera respuesta del TOF, obtenemos el **TOF ratio**. En la respuesta control (la obtenida antes de administrar el BNM) las cuatro respuestas son iguales: es decir el TOF ratio = 1. Durante un BNM ND parcial, el TOF ratio disminuye (fade) y es inversamente proporcional al grado de bloqueo. Al usar BNM despolarizantes (succinilcolina), en el bloqueo parcial no existe debilitamiento de las cuatro respuestas del TOF, si ocurriera debilitamiento sería señal del desarrollo de un bloqueo en fase II.



Dependiendo de la profundidad de bloqueo deseado, la reaparición de una o dos respuestas del TOF nos indicarían la necesidad de nuevas reinyecciones de BNM. El conteo de respuestas del TOF puede establecer el inicio del recobro espontaneo, momento en que tendríamos que aplicar un anticolinesterásico para acelerar el proceso de recobro.

Después de una dosis de intubación de un BNM ND y dependiendo del tipo de BNM utilizado transcurren entre 20 y 40 minutos antes de que se pueda observar alguna respuesta a la estimulación TOF. Durante este periodo no podemos obtener información sobre la profundidad del bloqueo con la estimulación TOF.

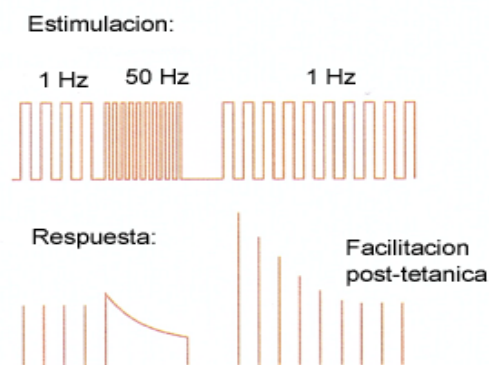
C.- Estimulación tetánica

La estimulación tetánica consiste en la entrega muy rápida de estímulos eléctricos (30-50-100 Hz). El patrón más comúnmente usado en clínica es el de 50 Hz durante cinco segundos.

El concepto de utilizar estímulos tetánicos de alta frecuencia para detectar recobro neuromuscular incompleto se introdujo en 1975¹⁴⁸ y posteriormente se ha propuesto como una nueva forma de predecir el bloqueo residual.

Si el recobro de un BNM ND es incompleto, al aplicar estimulación tetánica se observa un aumento en la fuerza muscular inicialmente (facilitación post-tetánica), seguida de un marcado debilitamiento (fade). Esta estimulación es muy dolorosa y solo debe utilizarse en pacientes dormidos, se utiliza como un componente fundamental del denominado conteo post-tetánico para detectar grados profundos de bloqueo.

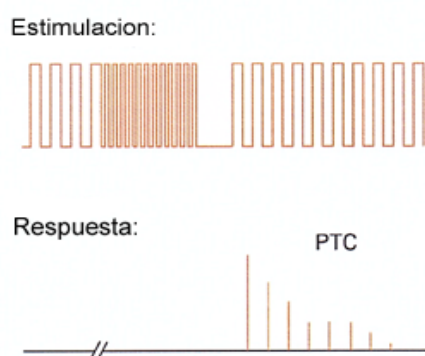
El principal problema de este tipo de estimulación es su baja especificidad, particularmente después de anestesia inhalatoria se observa muy frecuentemente un debilitamiento muy pronunciado a pesar de un adecuado recobro neuromuscular e incluso en pacientes en los que no se han utilizado BNM. Por ello independientemente de la acción del BNM utilizado, el debilitamiento debe ser atribuido al efecto de los anestésicos volátiles directamente sobre la placa motora.



D.- Cuenta post-tetánica (PTC)

Surge a partir de los trabajos del grupo de Viby-Mogensen para encontrar una alternativa más potente a la monitorización TOF con objeto de evaluar el bloqueo profundo¹⁴⁹.

Se basa en el fenómeno denominado “potenciación post-tetánica”: la estimulación tetánica induce una liberación exagerada y transitoria de Ach, que brevemente desplaza el ratio entre Ach y BNM en la unión neuromuscular a favor de la Ach.



Combina un tetanos a 50Hz aplicado durante cinco segundos con 10 a 15 estímulos de 1 Hz cada uno (el número de estímulos simples varía según el tipo de estimulador utilizado). El primero de estos estímulos simples comienza a los tres segundos de acabar el tetanos. Dos estimaciones PTC deben estar separadas por un intervalo de al menos tres minutos.

Su principal aplicación es para monitorizar el bloqueo intenso y profundo. Conforme se va disipando el bloqueo intenso, más y más respuestas del PTC van apareciendo. El hecho de que aparezcan de 12 a 15 respuestas después de un PTC significa la inmediata aparición de la primera respuesta del TOF. Para un BNM determinado, el tiempo hasta que aparece la primera respuesta del TOF se relaciona con el número de respuestas simples post tetánicas en un momento dado. (cuenta post-tetánica)¹⁵⁰.

6.4.- Sitio de estimulación

El electrodo negativo (cátodo) es el más activo en la estimulación y la latencia de la respuesta buscada siempre es menor que con el ánodo (positivo). La mejor colocación de los electrodos estimulantes es con un polo a cada lado del tronco nervioso, para poder cambiar la polaridad de los mismos en el momento en que sea necesario, sin afectar la distancia del electrodo más activo (cátodo) hasta el músculo cuya respuesta se desea observar. Esto es particularmente más útil cuando la detección de la respuesta muscular se hace por electromiografía (EMG) que cuando se observa la fuerza de la contracción o la aceleración. Si los electrodos estimulantes son agujas introducidas en el tejido celular, puede ocurrir que la

estimulación repetida provoque, al cabo de cierto tiempo, un fenómeno de polarización de dichos electrodos, con lo cual la corriente entregada es cada vez menor; para evitar este fenómeno, se cambia la polaridad.

La función neuromuscular debe ser medida estimulando un nervio motor periférico y observar la respuesta evocada del músculo correspondiente (diafragma, abductor de las cuerdas vocales, musculatura respiratoria, musculatura abdominal, etc.). Lamentablemente todos estos músculos son de muy difícil acceso a la hora de ser estudiados, ya que para su valoración in situ la técnica es invasiva; por ello y por razones de localización anatómica de la intervención quirúrgica, así como de facilidad para los diversos medios de detección empleados, han consagrado pocos lugares donde desarrollar ese procedimiento. Es deseable que la respuesta observada corresponda a un solo músculo, sin intervención de movimientos y/o potenciales de acción ocasionados por músculos vecinos, que pueden dificultar la interpretación de lo detectado; en consecuencia, el conjunto preferido es el nervio cubital-músculo aductor corto del pulgar. Los electrodos se colocan en la superficie de la piel a lo largo del trayecto del nervio cubital en la muñeca¹⁵¹. Otros sitios factibles de utilización clínica son el nervio facial-músculos de la cara, y el nervio tibial posterior-músculos extensores (flexión plantar) del pie¹⁴⁴.

6.5.- Detección de las respuestas

La detección de las respuestas a la neuroestimulación puede ser respecto de la actividad mecánica del músculo o bien del fenómeno eléctrico asociado a la misma (EMG)¹⁴⁴.

6.5.1.- Fuerza desplazamiento. Mecanomiografía (MMG)

Es la medida de la tensión muscular evocada o fuerza isométrica generada por un estímulo nervioso indirecto. Los componentes necesarios para registrar este tipo de respuesta son: un estimulador de nervio periférico, un transductor de fuerza desplazamiento, un polígrafo de registro. Para obtener un registro adecuado la mano debe ser inmovilizada y se debe colocar una precarga de 200-300 g en el dedo pulgar para asegurar que la contracción al estimular el nervio cubital sea isométrica, condición indispensable para una correcta medición. El transductor debe ser orientado en la dirección del movimiento del pulgar (*Figura 6*).

Se ha considerado el “gold estándar” en los procedimientos farmacológicos experimentales por ello su utilidad es mayor en investigación, ya que permite discriminar rápidamente diferencias en la fuerza de contracción, aún en presencia de alteraciones leves de la tensión basal del músculo, que por sí mismas son insuficientes para alterar el punto de inotropismo fijado¹⁴⁴. Es difícil su utilización rutinaria en el entorno clínico.



Figura 6. Colocación del mecanomiógrafo en pulgar de mano derecha.

6.5.2.- Electromiografía (EMG)

Método que consiste en la observación de los fenómenos eléctricos asociados a la contracción muscular que corresponde al grupo de miofibrillas cuya área esté cubierta por la superficie o longitud del electrodo usado, en contraposición a los métodos de observación de la fuerza o la aceleración, en la cual se ve el promedio de la actividad de todas las miofibrillas del músculo entero.

El EMG crudo consiste en la observación directa del potencial de acción muscular tal cual es recogido por los electrodos, mientras que en el EMG procesado, dicha señal es sometida a un proceso de transformación analógica-digital que permite integrar en forma definida el total de su área (negativa + positiva) y luego registrarla como una barra vertical proporcional al área total del potencial de acción muscular. Los equipos usados en esta modalidad (Relaxograph NMT, Datex Instrumentarium Oy, Helsinki, Finlandia (Figura 7) permiten una de dos velocidades de registro en papel: expandida y comprimida (o tendencia). En la modalidad expandida, se registran cuatro picos fusionados correspondientes a cada uno de los elementos que constituyen el TOF, mientras que en la modalidad comprimida se inscriben sólo la primera y la cuarta respuestas del TOF. Así, al finalizar el efecto del BNM, se observa directamente cómo crece la amplitud de la cuarta respuesta al TOF respecto de la primera, que es el dato que interesa a fin de tener una apreciación visual rápida y certera de la recuperación espontánea o provocada del BNM, sin la innecesaria presencia de la segunda y la tercera respuestas. El valor del número fruto del cálculo del TOF se muestra, entretanto, en una pequeña pantalla del equipo¹⁴⁴.

El electrodo activo para registrar la señal puede colocarse en el dorso de la mano en el nivel del primer espacio interóseo, lateral a la mitad de la longitud del primer metacarpiano (primer músculo interóseo dorsal), y el electrodo de referencia, en zona de proyección tendinosa de la falange proximal del pulgar o del índice. El electrodo de masa se coloca entre los electrodos de estimulación y los electrodos de registro, para disminuir el artefacto del estímulo. Pueden usarse electrodos de superficie de buena calidad o bien agujas colocadas en el celular subcutáneo.

La inmovilización del músculo no es esencial. Se artefacto con bistrú eléctrico, colocación inadecuada de electrodos, hipotermia y cambios de temperatura. Un aspecto visible en ocasiones con EMG es que la primera respuesta no alcanza los niveles basales (no llega al 100%). Según Kopman et al.¹⁵² el aumento de la temperatura en la musculatura periférica de hasta 5 grados por vasodilatación periférica después de la inducción anestésica explicaría estos cambios.



Figura 7. Electromiógrafo. Relaxograph NMT (Datex Instrumentarium Oy, Helsinki, Finlandia). Se observa papel de registro en tiempo real del TOF¹⁵⁷.

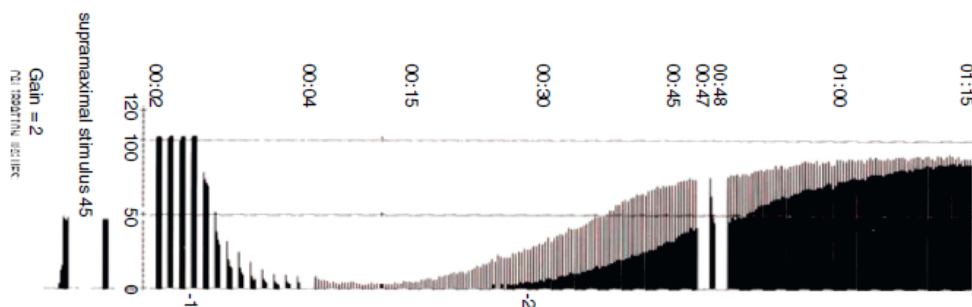
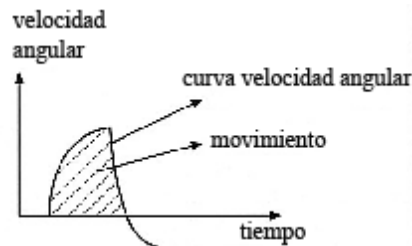


Figura 8. Registro electromiográfico de un BNM no despolarizante inducido por rocuronio. El punto 1 coincide con la administración de una dosis de intubación (0,6 mg/kg). Puede verse la recuperación espontánea del mismo hasta valores de TOF ratio 1 cercanos a la unidad¹⁵⁷.

6.5.3.- Aceleromiografía isotónica (ACM)

Medida de la aceleración isotónica de un músculo sin limitar el movimiento (p.ej., el pulgar), que excursiona libremente en respuesta al estímulo de un nervio motor periférico¹⁵³. El método se basa en la segunda ley de Newton, que establece que la aceleración es proporcional a la fuerza que la ocasiona, siempre que la masa (en este caso, la del pulgar) se mantenga constante. Para ello, se aplica un transductor piezoeléctrico, sensible a pequeñas deformaciones cinéticas por aceleración, sobre la falange distal del pulgar, y su señal de salida se aplica a los medios de amplificación y registro de corrientes^{154, 155, 156}. El transductor es un polímero piezoeléctrico que cuando cambia de forma (flexión), la carga eléctrica en el material se distribuye y origina un flujo de electrones para equilibrar las cargas. Este flujo de electrones se puede medir como cambio de potencial, que es proporcional a la cantidad de polímero deformado (flexionado). Al

estimular el nervio cubital, el pulgar se mueve y dobla el sensor, la señal es proporcional a la aceleración angular (cambio que experimenta la velocidad angular (ω) del movimiento del pulgar por unidad de tiempo). El área bajo la curva de la velocidad angular cuantifica el movimiento del pulgar dentro de un cierto intervalo de tiempo.



La colocación y fijación del transductor requiere especial cuidado, pues debe sufrir el desplazamiento en la misma línea de dirección que el movimiento del pulgar.

Su empleo en investigación es válido siempre que se respeten sus limitaciones. El modelo TOF-Watch®-SX (Organon Ireland Ltd. a division of Merck and Co. Inc. Swords, Co. Dublín, Irlanda) permite la captura en un ordenador de las respuestas evocadas mediante un cable de fibra óptica y un software específico (TOF-Watch®-SX Monitor, versión 2.2) (Figura 9) que permite valorar tanto los datos en tiempo real¹⁵⁷ como almacenarlos para su posterior estudio. La aceleromiografía (ACM) tiende a sobreestimar la recuperación del BNM si la comparamos con la mecanomiografía (MMG) y EMG¹⁵⁸. A diferencia de la MMG y EMG en donde previamente a la administración de un BNM el valor del TOF ratio basal es 1 (T4 es del 100% de T1), el valor control de la AMG tiende ser superior a 110%. Este fenómeno muy común con la ACM ha sugerido que el TOF ratio deben ser normalizado¹⁵⁸. En otras versiones del mismo, fabricante, simplemente se muestra un número que corresponde al TOF o el twitch.



Figura 9. Monitorización cuantitativa ACM en el músculo adductor pollicis; los electrodos estimulan el nervio cubital, con el electrodo negativo negro distal y el transductor de aceleración fijado con cinta adhesiva en la cara interna distal del dedo pulgar. En la pantalla del monitor se aprecia un TOF ratio del 100%¹⁵⁷.

La monitorización del TOF es, en realidad, la vigilancia de un número que expresa la relación entre la amplitud de la cuarta respuesta y la primera (4a/1a x 100), y no una magnitud física en sí misma. Recordando que los cambios, en todo sentido, de la cuarta respuesta del TOF son más lentos que los de la primera respuesta (twitch), es fácil apreciar que, en la fase inicial de la recuperación espontánea o provocada del BNM ND, el número del TOF, o su gráfica, pueden mostrar un descenso en vez de un ascenso.

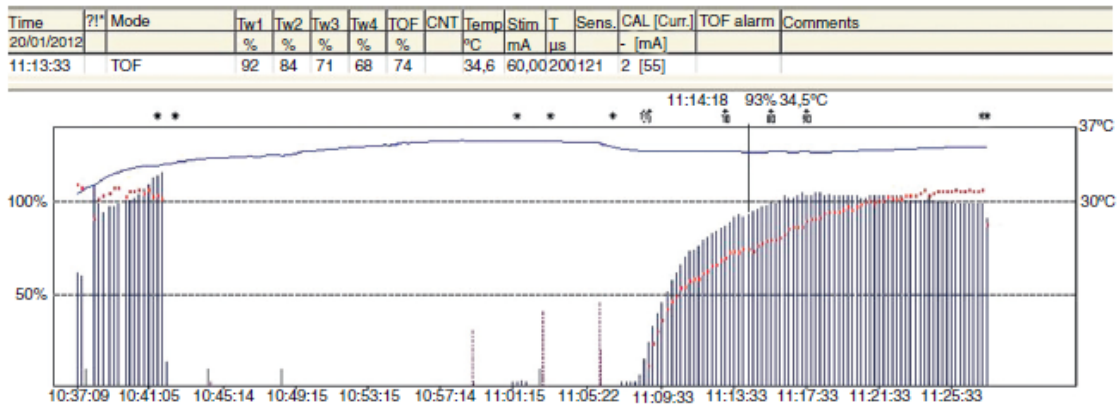


Figura 10. Trazado típico de ACM. Reversión evocada con neostigmina después de un BNM ND inducido por rocuronio. Cuando la 1ª respuesta del TOF alcanza un valor del 92%, el TOF ratio alcanza un valor del 74% (línea de puntos rojos)¹⁵⁷.

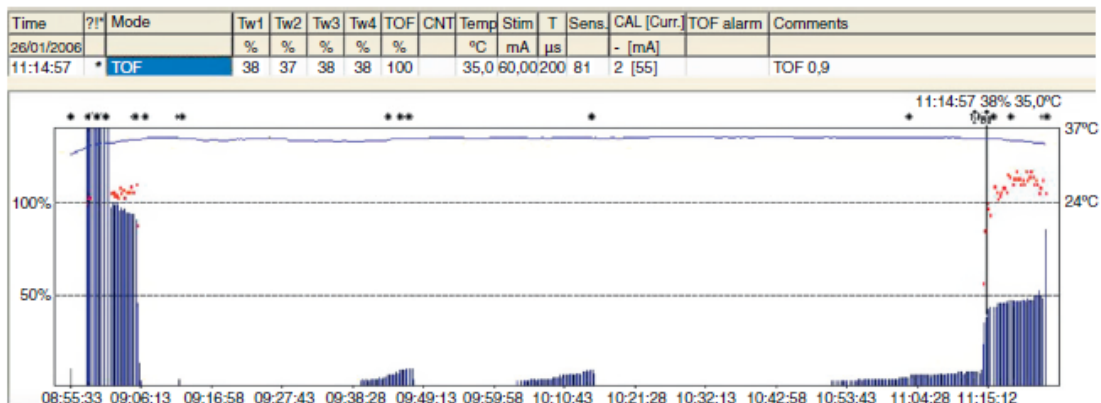


Figura 11. Trazado típico de ACM. Relación temporal de la recuperación del T1 y TOF ratio después de la reversión con sugammadex. La recuperación del TOF ratio (90%) precede a la recuperación de T1¹⁵⁷.

6.5.4.- Cinemiografía

La cinemiografía (KMG) mide el movimiento mediante un transductor piezoeléctrico (un mecanosensor) incluido en una lámina de polímero flexible colocada entre el pulgar y el índice, que genera una señal eléctrica proporcional al grado de estiramiento o dobladura que registra el transductor en respuesta a la estimulación cubital¹⁵⁹. Aunque basados en el mismo principio físico, a diferencia de la acelerometría que mide la electricidad originada por la aceleración del transductor piezoeléctrico, la KMG mide la electricidad generada por la deformación del transductor piezoeléctrico. La señal es proporcional a la velocidad angular del movimiento del pulgar, el

área bajo la curva de la velocidad angular (medida de la velocidad de rotación, es el ángulo girado por una unidad de tiempo) cuantifica el movimiento del pulgar (flexión) dentro de un cierto intervalo de tiempo. La velocidad angular depende de la fuerza de las contracciones musculares que varía como una función del nivel de bloqueo neuromuscular (Mecanosensor NMT® General Electric (*Figura 12*)). Este dispositivo está integrado en las máquinas de anestesia de General Electric.



Figura 12. Mecanosensor NMT® General Electric.

La respuesta puede ser visualizada, y medida, tanto en la pantalla del monitor como en la de un PC.

6.5.5.- Fonomiografía

La fonomiografía (PMG) es un método aún en desarrollo que registra con transductores especiales la emisión de sonidos de baja frecuencia que se producen durante la contracción muscular ante respuestas evocadas (*Figura 13*). Ha sido evaluado tanto para investigación como en clínica, existe buena correlación entre la respuesta acústica evocada y las obtenidas con otros métodos de monitorización tradicionales, sin embargo no existe certeza de que pueda ser utilizado con facilidad en clínica a pesar de su facilidad de aplicación^{160, 161}.

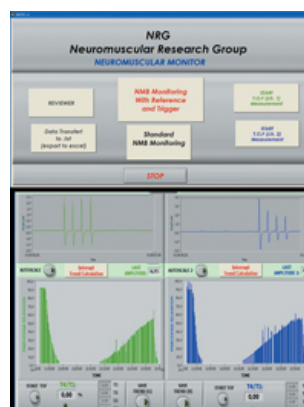


Figura 13. NRG® Neuromuscular Monitor.

6.5.6.- Tof-Cuff

Rodiera et al.¹⁶² han desarrollado un nuevo método de monitorización del BNM basado en un manguito de presión arterial modificado, que incorpora electrodos de estimulación capaz de medir y amplificar los cambios de presión que se producen en el manguito ante cada estímulo del

TOF sobre el nervio mediano en el brazo. Compararon simultáneamente la monitorización con manguito (TOF-Cuff) y con MMG; se evaluaron las relaciones de TOF > 0,1, las alturas de T1>0, la estimulación supramáxima y la concordancia entre ambos métodos. Cuando el TOF fue > 0,7, el sesgo entre los dos métodos fue de -0,01 el sesgo en altura de T1 > 0 fue de -0,01. El TOF-Cuff presentó una sensibilidad del 88 %, una especificidad del 85% y una precisión del 86 %.

El método es fácil y simple de usar. Actualmente en nuestro servicio estamos finalizando un ensayo clínico, debidamente autorizado por el CEIC y AEMED, con este nuevo dispositivo "NMB monitor TOF-Cuff ®" (RGB Medical Devices S.A Madrid España (Figura 14)) cuyos resultados finales están a punto de concluir.

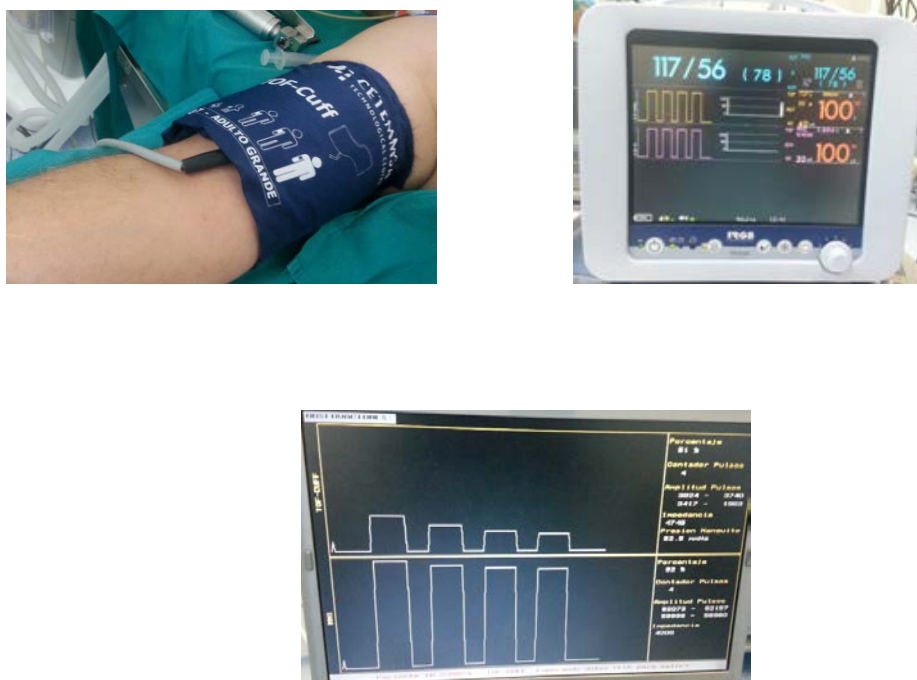


Figura 14. Manguito TOF-Cuff colocado en brazo derecho según las indicaciones de la zona arterial y zona de plexo nervioso. Monitor NMB TOF-Cuff. RGB Medical Devices S.A. que recoge los datos del mecanomiógrafo y el manguito TOF-Cuff. PC de registro de datos.

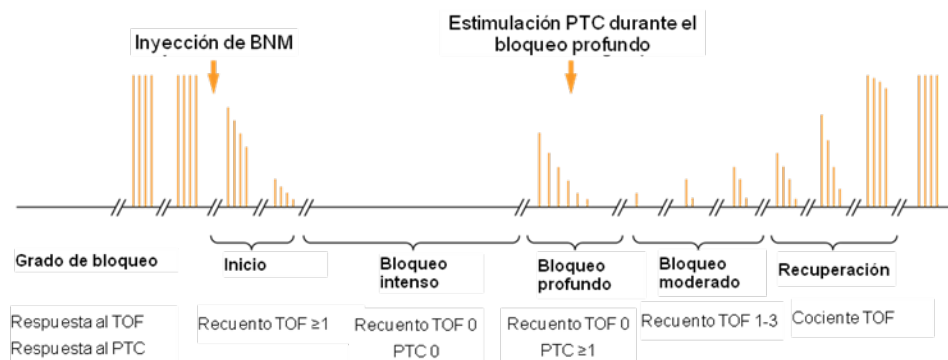
7.- GRADOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR

Una vez administrada la dosis inicial de un BNM (2 x ED₉₅) se produce un periodo de máxima intensidad de inhibición de la transmisión neuromuscular, que dependiendo del BNM utilizado puede durar entre 10 y 25 min. Siendo el grado de profundidad de bloqueo adecuado para la intubación endotraqueal.

Durante este periodo de bloqueo **INTENSO**, no existe respuesta a ningún tipo de estimulación, ni TOF ni PTC.

Le sigue un periodo de bloqueo **PROFUNDO**, durante el cual no existe respuesta a la estimulación TOF, pero si hay más de 3-4 respuestas post-tetánicas cuando se aplica el modo de estimulación PTC.

Cuando aparecen más de 10-12 respuestas post-tetánicas, es inminente la aparición de la primera respuesta a la estimulación TOF, cuando esta aparece estamos en el periodo de bloqueo **MODERADO**.



La perfecta diferenciación de cada uno de los tres tipos de intensidad de bloqueo nos permite conocer el momento en que debemos dar dosis repetidas o aumentar la velocidad de infusión, y lo que es más importante asegurar al final de las intervenciones quirúrgicas, el momento y clase de agente reversor a utilizar según el grado de bloqueo, con objeto de evitar recurarizaciones y bloqueo residual.

8.- DESCRIPCIÓN DEL FÁRMACO A UTILIZAR: SUGAMMADEX

Sugammadex es el primer agente selectivo aglutinante de BNM⁹².

8.1.- Estructura química y mecanismo de acción

Su mecanismo de acción es antagonizar el BNM inducido por rocuronio mediante la encapsulación de las moléculas de este agente en el plasma (Figura 15)¹⁶³.

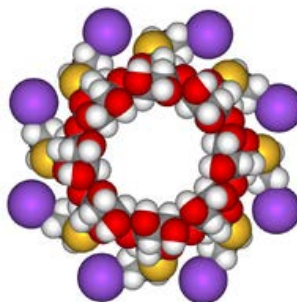


Figura 15. Estructura de Sugammadex¹⁶³.

Sugammadex (Org 25969) es una γ -ciclodextrina modificada, compuesta por 8 moléculas de azúcar dispuestas en anillo, $C_{72}H_{112}O_{48}S_8$, peso molecular 1279 daltones, es el derivado Ciclooctakis-(1 \rightarrow 4)-[6-S-(2-carboxietil)-6-thio- α -D-glucopiranosil]¹⁶⁴.

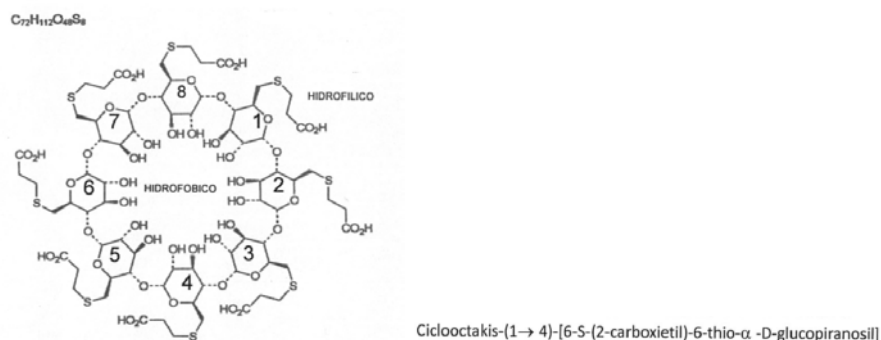
Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos capaces de quelar o encapsular ciertos compuestos endógenos y exógenos, formando complejos hidrosolubles con entidades químicas insolubles. Son complejos de inclusión

huésped receptor no covalentes, con propiedades químicas, físicas y biológicas diferentes tanto a las del compuesto incluido como a las de la ciclodextrina¹²⁶. Su uso por la Industria Farmacéutica es muy amplio; como solubilizantes de fármacos altamente insolubles, para aumentar solubilidad y disolución, alterar tasas liberación de diferentes moléculas y para formulaciones que permitan liberación controlada. En anestesia se han utilizado para vehiculizar el propofol¹⁶⁵, etomidato, sufentanil, piroxicam, ketoprofeno, bupivacaína espinal y midazolam nasal¹⁶⁶.

Sugammadex se ha diseñado para formar complejos de inclusión y encapsular moléculas de BNM ND esteroideos¹⁶⁷. La estructura de la γ -ciclodextrina es tal que los cuatro anillos del BNM esteroideo se fijan herméticamente dentro de la cavidad interior formando un complejo de inclusión, comprobado por calorimetría y cristalografía con Rayos X¹⁶⁸. Todos los BNM son compuestos muy hidrosolubles de amonio cuaternario con al menos un grupo NH⁺, lo que facilita su fijación al anclaje iónico del receptor nicotínico. Esta γ -ciclodextrina modificada tiene un centro lipofílico con un núcleo exterior hidrofílico, atribuible a iones cargados negativamente en su superficie. Estos aniones atraen las cargas cuaternarias positivas del BNM, arrastrando a la molécula entera hacia la cavidad de la γ -ciclodextrina. La unión entre la molécula huésped y la cavidad de la ciclodextrina se debe a fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofóbicas y electrostáticas^{126, 163}. La interacción entre los BNM ND esteroideos, principalmente rocuronio, y el sugammadex es particularmente compacta y de larga duración. Este mecanismo de unión es específico para los BNM de tipo esteroideo y no es efectivo para los bencilisoquinoleínicos debido a su elevado peso molecular que hace imposible su inclusión en la cavidad de la ciclodextrina¹⁶⁹.

Aunque los BNM aminoesteroideos tienen de un cuarto a un tercio del tamaño de las ciclodextrinas y su encapsulación es incompleta la modificación de las ciclodextrinas, como la realizada en sugammadex permite mejorar la encapsulación y la unión entre ambas moléculas¹⁷⁰.

La molécula original de γ -ciclodextrina se modificó mediante la sustitución de grupos lipofílicos por grupos hidroxilo en el segundo, tercero y sexto carbonos de los átomos de glucosa de base (*Figura 16*); así como la sustitución de cada sexto carbono de un grupo hidroxilo por un carboxilo tioether (CH₂SCH₂CH₂CO₂Na) (*Figura 17*)¹⁶³.



*Figura 16. γ Ciclodextrina en forma natural, en donde se muestran los grupos hidroxilo que pueden ser modificados*¹⁶³.

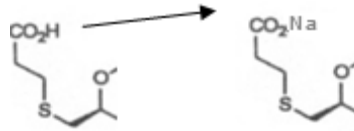


Figura 17. Grupo carboxil tioether que sustituyen al grupo hidroxilo cada sexto carbono en la molécula de γ ciclodextrina para obtener el sugammadex¹⁶³.

Gracias a que estos grupos se repelen entre sí, se mantiene abierta la cavidad de la molécula de ciclodextrina. Esta modificación estructural no sólo incrementa el tamaño y profundidad de la cavidad sino también el área de interacciones lipofílicas con la molécula de rocuronio (Figura 18)¹⁶³.

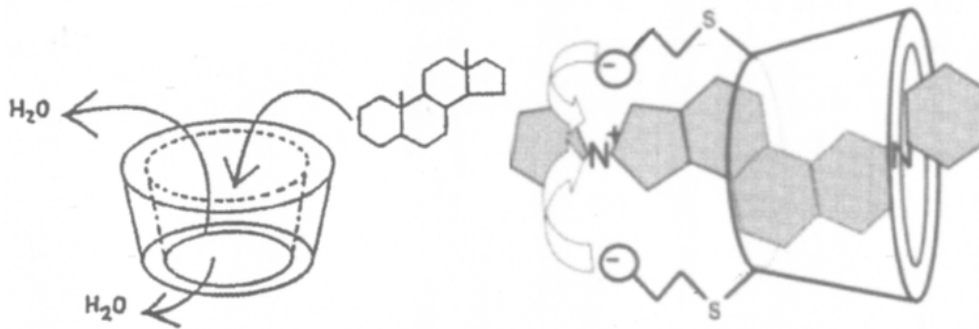


Figura 18. Encapsulación del rocuronio por una molécula de sugammadex, en donde se observa la extensión carboxil tioether de la ciclodextrina¹⁶³.

El sitio activo de unión del BNM es el grupo amino, el cual se une termodinámicamente con los grupos carboxilos de la molécula de sugammadex, lo que evita cualquier otra unión activa de ambas moléculas.

Una vez que los núcleos esteroideos de la molécula de rocuronio están en el interior del núcleo de sugammadex, las cargas negativas de los grupos aniónicos carboxilo proveen de una afinidad adicional para la molécula de rocuronio, sobre todo hacia el grupo amino cargado positivamente.

Dada la afinidad confirmada entre sugammadex y rocuronio, Ploeger et al¹⁷¹, desarrollaron un modelo farmacocinético y farmacodinámico de tres fases que expresa la interacción entre sugammadex y rocuronio: (Figura 19)¹⁶³.

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

Sugammadex tiene afinidad por los BNM ND aminoesteroides: rocuronio, vecuronio y pancuronio. La afinidad es más fuerte por rocuronio, seguida de vecuronio y menos por pancuronio. Tiene aproximadamente 2,5 veces más afinidad y selectividad por rocuronio que por vecuronio, no tiene afinidad por succinilcolina o por los BNM ND del tipo benzilisoquinolinas como cisatracurio, atracurio o mivacurio¹⁷².

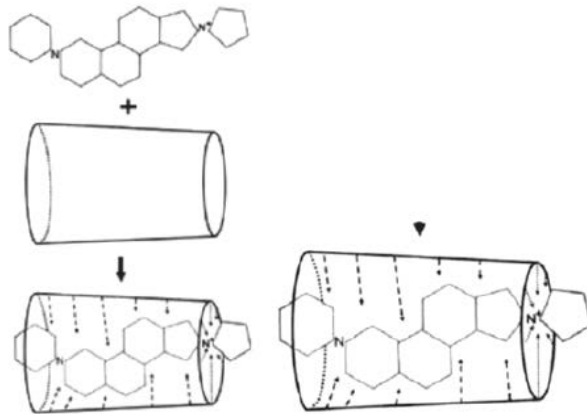


Figura 19. Las flechas interrumpidas representan las atracciones hidrofóbicas y termodinámicas. Las flechas que apuntan hacia el grupo amonio del rocuronio representan las interacciones electrostáticas con el grupo carboxilo de la ciclodextrina del sugammadex¹⁶³.

Lo novedoso para los anesthesiólogos es que todo este proceso ocurre en el plasma, no en la unión neuromuscular, por ello la concentración de BNM esteroideo “libre” en plasma disminuye rápidamente después de administrar sugammadex. Esto se acompaña de un incremento marcado en la cantidad “total” de BNM esteroideo en plasma debido a la cantidad de BNM que ha sido encapsulado, evitando que pueda acceder a su biofase¹⁷³.

Asimismo la caída de la concentración “libre” de BNM esteroideo en plasma origina la difusión pasiva desde la biofase (unión neuromuscular) hacia el plasma, hasta valores inferiores al umbral necesario para conseguir una ocupación efectiva de receptores, restaurando completamente la función neuromuscular¹⁶⁶.

Mientras que la dosis apropiada de sugammadex se une a rocuronio en proporción de 1:1 (una molécula de sugammadex por cada molécula de rocuronio), con una constante de asociación entre las dos moléculas de K_a : $1,8 \times 10^2 \mu^{-1}$, disminuyendo de ese modo la concentración plasmática activa de rocuronio, la cantidad en miligramos de sugammadex y rocuronio para formar el complejo es diferente. Por ello la efectividad de esta molécula es dosis dependiente. La reversión neuromuscular de rocuronio es resultado de un equilibrio rápido entre la concentración plasmática y en el compartimento del efecto (unión neuromuscular). La farmacocinética demuestra que el aumento de concentración en plasma de sugammadex disminuye el volumen de distribución del rocuronio hasta aproximarlos al volumen de distribución de sugammadex.

Sugammadex tiene la capacidad de revertir rápidamente el bloqueo neuromuscular moderado o profundo inducido por rocuronio o vecuronio¹⁷⁴. Con la posibilidad de revertir este efecto, en cualquier momento, desde que se administra (bloqueo intenso) hasta el comienzo de la recuperación espontánea, se abre un camino espectacular que puede cambiar la forma de utilizar los BNM en el próximo futuro¹⁷³.

La dosis recomendada de sugammadex está en el rango de 2-16 mg/kg dependiendo del nivel del bloqueo neuromuscular desde el tiempo en cual se administró el BNM. La dosis para revertir el bloqueo neuromuscular moderado en pacientes pediátricos es la misma que para adultos 2 mg/kg.

8.2.- Farmacocinética

Sugammadex se excreta unido a rocuronio o no, de forma inalterada sin metabolizar principalmente en orina, siendo excretado en las primeras 24 horas entre el 48-86%^{170, 172}. No se une a proteínas plasmáticas. Su Vd es de 18 l, su Cl 84-93 ml/min y su vida media de eliminación 136 minutos.

No existe relación entre la dosis de sugammadex administrada y el porcentaje excretado en orina¹⁷⁵. La excreción renal de rocuronio está aumentada al utilizar sugammadex. Éste fenómeno consiste en la excreción renal del complejo sugammadex-rocuronio. La excreción media de rocuronio en orina a las 24 horas aumenta de un 26% a un 58-74% al administrar sugammadex en dosis de 4-8 mg/kg⁻¹. El Cl total de rocuronio en presencia de sugammadex es menor que si administramos sólo rocuronio; ya que el rocuronio encapsulado por sugammadex no sufre excreción biliar.

El complejo así encapsulado se filtra libremente por el glomérulo en la orina. Siendo el Cl renal del complejo igual que el FG (120 mL.min-1)^{126, 176}.

8.3.- Eventos adversos

Los efectos adversos reportados tras la administración de sugammadex incluyeron: tos, boca seca, cambios en la temperatura, parestesia, movimientos durante la cirugía, eritema leve, disconfort abdominal, taquicardia, bradicardia, mareo, aumento de la fosfocreatinkinasa y aumentos de β_2 microglobulinuria. El efecto adverso más frecuente fue hipotensión leve ($\geq 2\%$), alargamiento del QTc (> 400 msec), broncoespasmo, estreñimiento, hiperactividad y disgeusia (*Figura 20*)¹⁷².

Kam et al.¹⁷⁷ determinaron que las dosis altas de sugammadex de 32 mg/kg⁻¹ no se asociaron con alargamiento del cociente QT/QTc. Además se han realizado estudios exhaustivos sobre el intervalo QT para evaluar el efecto de sugammadex solo y cuando se administra éste después de un BNM y no hubo evento observado sobre la prolongación del intervalo QTc y no había diferencia del placebo respecto a los intervalos HR, PR, QRS, y ondas T y U¹⁷⁸.

En la reunión del comité asesor de la FDA en el 2008 determinaron que los eventos adversos más comunes ($\geq 2\%$) entre grupo sugammadex y grupo placebo fueron procesos dolorosos, náuseas, vómitos, complicaciones anestésicas, pirexia, cefalea, dolor faringo-laríngeo, escalofríos, dolor de espalda, tos, episodios de hipotensión e hipertensión, alargamiento del intervalo QT y estreñimiento. Dichos eventos adversos no tienen relación dosis-respuesta.

Estudio	N	ASA	Edad años	Rango de dosis (1) mg/kg (2) µg/kg	Tiempo de recobro del TOF% (1) Min (2) Seg	Eventos adversos
Gijzenberg et al. ¹⁷⁹	29	I,II	78	S: 0,1-8 (1)	No respuesta hasta S>1 mg/kg 3,3-1(1) de S: 4 y 8 mg/kg, respectivamente	Tos, boca seca, cambios de temperatura y del gusto, parasomnia, parestesia
De Boer et al. ¹⁸⁰	45	I,II	18-64	S: 2-16 (1)	S: 2 (1) P: 122,1 (1)	Hipotensión leve, movimientos durante la cirugía
Suy et al. ¹⁸¹	80	I,II	≥18	R: 0,6 (1)vs V: 1 (1) S: 0,5-8 (1)	R: 1,1-3,7 (1) P: 31,8 (1) V: 1,4-7,7(1) P: 48,8 (1)	Disconfort abdominal, eritema leve, retardo en el despertar
Sheilds et al. ¹⁸²	30	I,II,III	<18	S: 0,5-6 (1)	6,8-1,4 (1)	Ningún reporte
Rex et al. ¹⁸³	87	I, II,III	18-82	S: 2-16 (1)	S: 1,3 (1) P: 123 (1)	Prolongación del QTc
Sacan et al. ¹⁸⁴	60	I,II,III	>18	S: 4 (1) N: 70 (2) E: 1 (1)	S: 107 (2) N: 1044 (2) E: 331 (2)	Boca seca, taquicardia
Sorgenfrei et al.[188]	27	I,II	18-64	S: 0,5-4 (1)	< 3 (1) con S ≥ 2 mg/kg	Tos, hipotensión movimientos durante la cirugía
Sparr et al.[175]	98	I,II,III	≥18	S: 1,8-8 (1)	1,8,1,5,1,4 (1) a 3,5 y 15 (1)	Aumento de creatinina, microalbuminuria, NAG y QTc
Groudine et al.[190]	50	I,II,III	<18	S: 0,5-8 (1)	S: 1,2 (1) a 8 mg/kg	Mareo, Tos, movimientos durante cirugía, aumento de β ₂ MG, bradicardia

β₂MG: β₂Microglobulinuria, E: Edrofronio, R: Rocuronio, V: Vecuronio

Figura 20. Resumen de los estudios de sugammadex (S) versus neostigmina (N) y placebo (P)¹⁷² modificado.

Tras la reversión del bloqueo ocurrieron dos casos de broncoespasmo tras la extubación y fueron satisfactoriamente tratados con terbutalina y albuterol respectivamente. En 6 estudios de encontraron eventos sugestivos de reacciones anafilactoides. Se reportó un caso de reacción de hipersensibilidad en un paciente sano voluntario que recibió dosis de 32 mg/kg⁻¹ de sugammadex sin administración de BNM; por lo que es necesario realizar estudios de seguridad para evaluar la posibilidad de reacciones de hipersensibilidad en pacientes que reciben sugammadex¹⁷².

El perfil de seguridad de sugammadex es comparable a otras ciclodextrinas utilizadas como agentes encapsulantes de fármacos. Sin embargo, es necesario evaluar los efectos potenciales de fármacos que se

unen a sustancias esteroideas. Aunque sugammadex se une a tejidos mineralizados como huesos o dientes de rata, no hay riesgo previsto en los seres humanos; tiene un amplio margen de seguridad en humanos. En algunos estudios no se han observado efectos de sugammadex sobre la osificación en periodo embrionario y fetal de animales y no se espera riesgo de perjudicar la curación de fracturas que pueden haber ocurrido antes o durante una cirugía. Sugammadex no tiene aparente actividad intrínseca de genotoxicidad, toxicidad reproductiva o teratogenicidad^{172, 178}.

8.4.- Interacciones con fármacos

Sugammadex forma un fuerte complejo de unión de alta afinidad mediante encapsulación; el cual no parece tener el potencial para causar las interacciones fármaco-fármaco vía inhibición o inducción de enzimas metabolizantes de fármacos. Se debe considerar la posibilidad de que la administración de sugammadex podría resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de rocuronio o vecuronio que tienen un componente esteroideo. Los fármacos que presenten una alta concentración en plasma y grado de absorción constante (Ka), podrían interferir con la eficacia de sugammadex. Si se utilizasen éstos fármacos después de la administración de sugammadex, podrían alterar el complejo sugammadex-rocuronio causando recurarización o bloqueo neuromuscular residual. El magnesio y antibióticos como estreptomina, neomicina, y gentamicina pueden potenciar los efectos de los BNM. Para contrarrestar estos efectos sería necesaria una gran cantidad de sugammadex¹⁷⁸.

Estudios de interacción farmacológica de constantes de afinidad para más de 300 compuestos confirmaron la alta afinidad de sugammadex por los compuestos esteroideos¹⁸⁵. Sin embargo, en los estudios preclínicos no había indicios de las posibles interacciones medicamentosas entre sugammadex y las hormonas esteroideas en dosis de hasta 500 mg/kg/día. Los fármacos con posible potencial de interacción son los anticonceptivos hormonales de progesterona y estrógeno, que tienen del 2% al 22% de la afinidad de unión de rocuronio por sugammadex¹⁷².

Estos datos se basan en la afinidad de la unión entre sugammadex y otros fármacos, en experimentos no clínicos, en ensayos clínicos y en simulaciones con un modelo que tiene en cuenta el efecto farmacodinámico de los BNM y la interacción farmacocinética entre los BNM y sugammadex. En base a estos datos, no se espera que se produzcan interacciones farmacodinámicas clínicamente significativas con otros fármacos, exceptuando los siguientes, que potencialmente desplazan a sugammadex de su unión a rocuronio^{179,186}.

Toremifeno

En el caso de la administración conjunta con toremifeno, que posee una afinidad de unión relativamente alta por sugammadex y para el cual pueden estar presentes concentraciones plasmáticas relativamente elevadas, puede producirse cierto desplazamiento del rocuronio o vecuronio del complejo de unión con sugammadex.

Por ello eventualmente, la recuperación del ratio T4/T1a 0,9 puede por tanto, retrasarse en pacientes que han recibido toremifeno en el mismo día de la intervención quirúrgica.

Ácido fusídico

El uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria como agente bacteriostático, puede producir cierto retraso en la recuperación del ratio T4/T1a 0,9. No se espera reaparición del bloqueo neuromuscular en la fase post-operatoria, ya que la perfusión del ácido fusídico dura varias horas y los niveles en sangre se acumulan más de 2-3 días.

Anticonceptivos hormonales

Se prevé que la interacción entre sugammadex 4 mg/kg⁻¹ y el progestágeno produzca una disminución en la exposición al progestágeno (34% AUC), similar a la disminución que se observa si una dosis diaria de un anticonceptivo oral se toma con 12 horas de retraso, lo que puede conducir a una reducción de la efectividad. En el caso de los estrógenos, se espera que el efecto sea inferior. Por tanto la administración de una dosis en bolo de sugammadex se considera equivalente al “olvido” de una dosis diaria de un anticonceptivo esteroideo oral (ya sea combinado o con sólo progestágeno).

Si sugammadex se administra el mismo día que un anticonceptivo oral deben tomarse en cuenta las recomendaciones en caso de olvido de una dosis de la ficha técnica del anticonceptivo oral. En caso de anticonceptivos hormonales no orales, la paciente debe utilizar un anticonceptivo adicional no hormonal durante los siguientes 7 días.

De los fármacos utilizados en anestesia, la constante de afinidad más alta fue para el remifentanilo, que tiene el 0,2% de la constante de afinidad de sugammadex con rocuronio. La adquisición de datos sobre las posibles interacciones medicamentosas merece una mayor investigación¹⁷².

8.5.- Sugammadex en el enfermo renal

En un estudio con gatos se ha demostrado el rápido y completo recobro del BNM inducido por rocuronio con sugammadex aún ligando la arteria renal bilateralmente, en ausencia de función renal¹⁸⁵. Más recientemente, Staals et al.¹⁸⁷ en un pequeño estudio de 15 pacientes, demostró la eficacia de sugammadex en pacientes con patología renal crónica; no existían diferencias significativas entre los 15 pacientes del grupo control y los pacientes con un CI de Cr < 30 ml.min⁻¹ en el tiempo de recobro del TOF ratio a 0.9 después de administrar sugammadex a dosis de 2 mg/kg, siendo de 1,65 minutos y 2,0 minutos respectivamente. La media absoluta de diferencia de tiempo estimada desde el comienzo de la administración de sugammadex hasta el recobro del TOF ratio al 0.9 entre grupo de pacientes renal y el grupo control fue de 20,1 seg (95% CI: -12,1 a + 52,3 s) con ningún caso de recurarización.

El NAG urinario se utiliza como indicador de daño tubular proximal. Su valor ha sido evaluado como anormal en un estudio realizado por Sorgenfrei et al.¹⁸⁸ en 22 pacientes que recibieron sugammadex. Sparr et al.¹⁷⁵ también reportaron valores anómalos de NAG en orina en 2 casos de 88 pacientes sanos tras la administración de sugammadex. Este estudio también documentó microalbuminuria en 4 casos y altas concentraciones de β_2 microglobulina en 3 pacientes. En un estudio en el que se compararon los niveles de NAG en orina tras rocuronio-sugammadex versus cisatracurio-neostigmina se vió que éste estaba aumentado en 7 de 34 pacientes del grupo de rocuronio-sugammadex y en 1 de 39 pacientes de cisatracurio-neostigmina¹⁸⁹. Sin embargo, la diferencia entre los niveles de NAG en orina pre y postoperatorios no fueron estadísticamente significativos y no se vió relevancia clínica en ello. Se ha descrito un caso de aumento de creatininfosfoquinasa (CK) en plasma de un paciente sano que recibió 8 mg/kg⁻¹ de sugammadex (CK 5400 U⁻¹ 24 horas postdosis)¹³⁵.

Por el momento no se ha descrito nefrotoxicidad con sugammadex, pero en diversos estudios se han objetivado elevaciones de diversas moléculas, sin que aún se haya dado una explicación: NAG, CK, aspartatoaminotrasferasa (AAT) y gamma-glutamilttransferasa (GGT)¹⁹⁰.

Como sugammadex tiene una dependencia de excreción renal casi completa, es necesario estudios adicionales para evaluar los efectos del mismo en las diferentes etapas de la insuficiencia renal así como pacientes en diálisis, o en aquellos que sean tributarios de TR.

III. MATERIAL Y MÉTODO

III. MATERIAL Y MÉTODO

Estudio multicéntrico, prospectivo, consecutivo, de grupos paralelos, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión a una muestra de 40 pacientes divididos en dos grupos: Trasplante renal (TR) y control (CT), programados para TR de donante cadáver o cirugía electiva respectivamente.

1.- Implicaciones éticas o de bioseguridad

Protocolo aprobado por los Comités de Ensayos Clínicos e Investigación (CEIC) del Hospital Universitario St^a Lucía de Cartagena (España) (*Anexo 1*) y del Hospital do Rim e Hipertensao, Fundação Osvaldo Ramos de la Universidad Federal de São Paulo (Brasil) (*Anexo 2*). El reclutamiento de pacientes en ambos centros se realizó una vez obtenido el consentimiento informado de cada uno de ellos (*Anexo 3*).

En todo el desarrollo de esta Tesis se han observado los Criterios de Buena Practica en Investigación Clínica en Farmacodinamia con bloqueantes neuromusculares, Revisión de Estocolmo¹⁹¹.

2.- Grupo de pacientes

2.1.- Grupo trasplante (TR)

En el Grupo TR, se incluyeron veinte pacientes diagnosticados de IR terminal (con $Cl\ Cr < 20$ ml/min obtenido según fórmula de Cockcroft-Gault) en tratamiento con HD durante al menos tres meses previos, previstos para ser programados bajo anestesia general para TR de donante cadáver.

2.2.- Grupo control (CT)

En el Grupo CT, se incluyeron veinte pacientes con función renal normal (con $Cl\ Cr > 90$ ml/min obtenido según fórmula de Cockcroft-Gault), programados para cirugía electiva bajo anestesia general.

3.- Criterios de selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- Grupo TR:

Edad comprendida entre 18-65 años, ambos sexos, ASA III. Diagnosticados de IR terminal ($Cl\ Cr < 20$ ml/min), sometidos a HD al menos tres meses previos. En su caso, incluidos en lista de espera para TR por el centro trasplantador, seleccionado y programado por éste para TR bajo anestesia general. Colocación del paciente en decúbito supino. Que otorguen el consentimiento informado firmado para participar en el estudio.

- Grupo CT:

Edad comprendida entre 18-65 años, ambos sexos, ASA I-III. Función renal normal (Cl Cr > 90 ml/min). Programado para cualquier tipo de intervención quirúrgica duración mayor de dos horas bajo anestesia general. Colocación del paciente en decúbito supino. Que otorguen el consentimiento informado firmado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- No firmar el consentimiento informado.
- Vía aérea difícil anticipada.
- Enfermedad neuromuscular.
- Insuficiencia hepática.
- Antecedentes personales de hipertermia maligna.
- Reacción alérgica previa a cualquier anestésico.
- Embarazo o lactancia.
- En tratamiento en el momento al realizar el estudio con: aminoglucósidos, magnesio, anticonvulsivantes.
- No contraindicación para el TR: infección activa, enfermedad cardiopulmonar grave, neoplasia, arterioesclerosis generalizada, GN vasculitis activa, enfermedad psiquiátrica grave, obesidad mórbida, drogadicción intravenosa y prueba cruzada para linfocitos T positiva.

4.- Técnica anestésica utilizada

Todos los pacientes tras canalización venosa se premedican con midazolam 1-2 mg y fentanilo 3-5 µg/kg. Previa monitorización de saturación de oxígeno (SatO₂), presión arterial no invasiva (PANI), ECG y BIS (BIS® Aspect Medical System). La inducción y mantenimiento de la anestesia con propofol (Target Controlled Infusion-TCI), concentración diana inicial a 4 µg.ml⁻¹ a conseguir en dos min y remifentanilo 0.3 µg.kg⁻¹.min⁻¹. (Alaris PK® Cardinal Health. Switzerland).

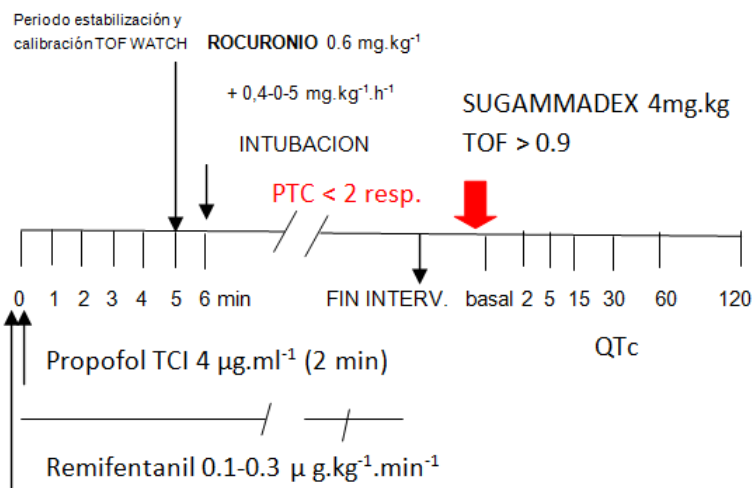


Gráfico 1. Técnica anestésica.

El mantenimiento anestésico se realizó con infusión continua de remifentanilo $0.1-0.3 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, propofol TCI, ajustando la concentración diana (Cpt), en valores superiores a $2.5 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ para mantener niveles de BIS entre 35-55. La relajación muscular se obtuvo mediante dosis bolo de intubación ($0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de rocuronio) e infusión continua, a partir de los 5 min de la intubación, iniciando con una dosis de $0.4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ y ajustando la velocidad de infusión con objeto de mantener un bloqueo neuromuscular profundo ($\text{PTC} < 2$ respuestas) durante toda la intervención (*Gráfico 1*).

La ventilación asistida se realizó con una mezcla de oxígeno/aire al 50%, ajustando los parámetros ventilatorios para mantener normocarbía durante todo el proceso.

5.- Procedimiento de medición del efecto cardiaco sobre el alargamiento del segmento QT

Además de la monitorización hemodinámica habitual, se colocaron previo a la inducción anestésica, otros cinco electrodos torácicos para registro de ECG durante 2 h, mediante el dispositivo Holter SEER Light Hookup® GE, de la variabilidad QT y QT máximo entre otros parámetros, para su posterior lectura y análisis “in sílico” mediante el Software MARS® Holter Analysis Workstation Premier GE, vs 11.0. (*Gráfico 2*). El intervalo QT se mide y se corrige con la frecuencia cardiaca utilizando el método Fridericia, cada registro obtenido es la media de tres intervalos QT consecutivos. Comparándose los datos en los tiempos: basal, 2-5-15-30-60 min y 2 h después de la administración de sugammadex.



Gráfico 2. Dispositivos Holter SEER y Software registro ECG MARS vs 11.0.

6.- Procedimiento de medición del efecto farmacológico del BNM

La función neuromuscular se monitorizó mediante AMG (TOF-Watch® SX MSD); colocando el brazo izquierdo con un ángulo de 90° con respecto al eje longitudinal del cuerpo. Los electrodos, previa limpieza de la piel con pasta conductora, se colocaron en la trayectoria del nervio cubital, situando el transductor piezoeléctrico en la superficie volar del dedo pulgar y el termistor de temperatura en la eminencia tenar (*Gráfico 3*). Mediante medios físicos (manta térmica) se mantuvo la temperatura por encima de 32°C . Tras la inducción anestésica, y una vez alcanzados valores de BIS menores de 60, se inicia el período de estabilización (estimulación tetánica de 50 Hz durante 5 segundos)¹⁹² seguida de TOF supramaximales durante al menos 3

min (período de calibración). La estimulación TOF se repitió las veces necesarias hasta alcanzar valores de calibración óptimos (fiabilidad de $100 \pm 5\%$ en el TOF Control), registrándose los datos "in sílico" en un PC por medio de un software específico (TOF-Watch vs 3.1). Una vez que se estabiliza el registro aceleromiográfico se administra rocuronio $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, intubando al paciente 1 minuto después.

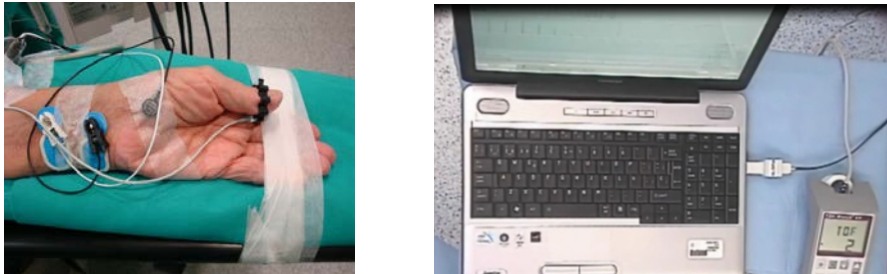


Gráfico 3. Colocación de los electrodos para la monitorización del efecto farmacológico del BNM (ACM. TOF-Watch® SX MSD) en el músculo adductor pollicis. En la pantalla del monitor se aprecian dos respuestas del TOF y el registro de los datos en PC.

Las **condiciones de intubación** obtenidas se evalúan mediante escala valorada de 0 a 3 según los criterios de Golberg.¹⁹²

- 3 (Excelente): mandíbula relajada, cuerdas vocales separadas e inmóviles, sin movimientos diafragmáticos.
- 2 (Buena): mandíbula relajada, cuerdas vocales separadas e inmóviles, con algunos movimientos diafragmáticos.
- 1 (Pobre): mandíbula relajada, cuerdas vocales móviles y movimientos diafragmáticos importantes.
- 0 (Imposible): mandíbula no relajada e intubación imposible.

A los pacientes del grupo TR, durante la intervención se les administra ranitidina 50 mg, metilprednisolona 1 g, como profilaxis antibiótica, cefazolina 2 g, manitol 20% 0.5 g/kg en el momento de la revascularización venosa. Furosemida 1 mg/kg después de la revascularización arterial. Como antiemético, ondasetrón 8 mg y como analgesia de rescate postoperatoria 30 min antes de la finalizar la cirugía, dipirona 2 g y morfina 0.1 mg/kg. La fluidoterapia intravenosa se realizó mediante infusión de suero salino fisiológico 0.9% a 10 ml/kg/h.

A los pacientes del grupo CT, durante la intervención se les administra ranitidina 50 mg, como profilaxis antibiótica el antibiótico correspondiente según el tipo de cirugía realizada. Como antiemético, ondasetrón 8 mg y como analgesia de rescate postoperatoria 30 min antes de la finalizar la cirugía, dipirona 2 g y morfina 0.1 mg/kg. La fluidoterapia intravenosa se realizó mediante infusión de Ringer Lactato a 10 ml/kg/h.

Una vez finalizada la intervención y tras interrumpir la perfusión de rocuronio, en el momento del cierre de la piel, con PTC < 2 (bloqueo profundo), se administra sugammadex 4 mg / kg.

Tras interrumpir las perfusiones de propofol y remifentanilo una vez alcanzado un TOF ≥ 0.9 , se procede a la extubación del paciente. La monitorización neuromuscular continua en la sala de recuperación durante al menos 2 horas después de la administración de sugammadex, junto con otros signos clínicos (PANI, ECG, SatO₂, episodios de apnea, diuresis, recurarización (TOFr < 0.9) y reacción alérgica a medicamentos (RAM)) (*Anexo 4*).

Con objeto de verificar las posibles modificaciones sobre el ECG, el dispositivo Holter se mantuvo hasta que transcurrieron 2h de la administración de sugammadex.

La calidad del recobro se objetivó mediante pruebas clínicas (*Anexo 4*), registro de ECG y por medio de un cuestionario de calidad específico de recobro postoperatorio rellenado a las 2 horas de administrar sugammadex, **Escala PQRS** (post-operative quality recovery scale) modificada, que consta de cuatro dominios:

- 1) Factores fisiológicos (PAS, FC, temperatura, oxígeno utilizado para mantener saturación, vía aérea, agitación, consciencia, movimientos voluntarios).
- 2) Factores nociceptivos (dolor, náuseas o vómitos).
- 3) Factores emocionales (tristeza, decaimiento, depresión, ansiedad, nerviosismo).
- 4) Factores cognitivos (orientación temporo espacial y memoria explícita).

Escala que está valorada con una puntuación mínima de 14 y un máximo de 50 (*Anexo 5*).

7.- Variable principal y variables secundarias

La variable principal del estudio es el tiempo, en segundos, transcurrido desde la administración de la dosis de 4 mg/kg de sugammadex hasta la recuperación del TOF ratio de **0,9** (T4/T1 > 0.9 obtenido por medio de acelerometría).

Las variables secundarias son:

- El tiempo, en segundos, transcurridos desde la administración de la dosis de 4 mg/kg de sugammadex hasta que se consigue un ratio T4/T1 > **0.8**.
- El tiempo, en segundos, transcurridos desde la administración de dosis de 4 mg/kg de sugammadex hasta que se consigue un ratio T4/T1 > **0.7**.
- El tiempo, en segundos, transcurridos desde la administración de dosis inicial de rocuronio hasta que se consigue el bloqueo máximo (**Onset time**).
- Condiciones de intubación (Escala valorada).
- Tiempo total de intervención (min).

- Variaciones del segmento QT corregido, durante las 2 horas siguientes a la administración de sugammadex.
- SatO₂ en % y frecuencia respiratoria (rpm) a los 2, 5, 15, 30, 60 y 120 min tras la administración de sugammadex.
- Diuresis (ml) en las dos primeras horas tras la administración de sugammadex.
- Cuestionario (PQRS) de calidad y seguridad de la reversión neuromuscular a los 15 minutos y dos horas de la administración de sugammadex.

8.- Cálculo del tamaño de la muestra. Procedimientos estadísticos utilizados.

Para el cálculo del tamaño de la muestra necesaria se utilizó MedCalc Software® 8.0 (www.Medcalc.be) estimando una diferencia máxima previsible del tiempo en alcanzar un T4/T1 > 0.9, entre grupos, de 120 seg, con un error de probabilidad tipo I, ($\alpha = 0.05$), probabilidad de error tipo II ($\beta = 0.10$) y una potencia del 90% ($1 - \beta$), con una desviación estándar máxima de 130 segundos, obteniéndose como resultado una muestra de al menos 18 pacientes por grupo.

Los datos, recogidos en hojas específicas para cada paciente (*Anexo 6*) se trataron con el paquete estadístico SSPS 17® (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Se utilizó el test de Levene para comprobar la homogeneidad de las varianzas. Para comparar las medias de ambos grupos se utilizó la t de Student para muestras independientes en el caso de que las varianzas fueran iguales, y la prueba de U-Mann-Whitney en el caso de que fueran diferentes. También se utilizó el ANOVA o el test de Kuskall-Wallis en los casos indicados. Los datos se expresaron como media y desviación estándar, considerándose significativos valores de $p < 0.05$ (intervalo de confianza del 95%).

IV. RESULTADOS

IV. RESULTADOS

El estudio incluye veinte pacientes con función renal preservada (Grupo Control) y veinte pacientes con ERC en tratamiento con diálisis y sometidos a TR de donante cadáver (Grupo Trasplante), que completaron el estudio entre octubre 2011 y enero 2012.

1.- Resultados demográficos y antropométricos

No hubo diferencias significativas entre grupos con respecto a sexo, edad, altura o duración de la intervención quirúrgica. El peso e IMC en el Grupo TR: 66 (10[45-79]) kg y 24.6 (3.34[20.3-32.2] kg/m²) fueron menores (p<0.05) que en el Grupo CT: 73(13[52-96]) kg y 26.9(5.7[19.6-39.5])kg/m² respectivamente.

Todos los pacientes del Grupo TR estuvieron con diálisis al menos tres meses antes, 15 de ellos con HD y 5 con DP. El tiempo medio de diálisis fue de 55.1 (31.1 [17-132]) meses. El CI Cr fue significativamente menor (p<0.05): 9.7 (4.1 [4.2-19.5]) en el Grupo TR vs. 126 (34 [75-188]) ml.min⁻¹ en el Grupo CT. (Tabla 1).

Resultados demográficos y antropométricos	Grupo TR	Grupo CT
Edad (años)	44(15[20-64])	44(12[21-64])
Peso (kg)	66(10[45-79])	73(13[52-96]) *
Talla (cm)	163.8(8.7[145-178])	165(10[146-184])
IMC (kg/m ²)	24.6(3.34[20.3-32.2])	26.9(5.7[19.6-39.5]) *
Sexo (H/M)	11/9	8/12
Tiempo en diálisis (meses)	55.1(31.1[17-132])	No aplicable
CI Cr (ml. min ⁻¹)	9.7(4.1[4.2-19.5])	126 (34[75-188]) *
Tiempo quirúrgico (min)	139(49[64-291])	145(66.4[53-256])

Datos como media (DE [rango]). * p < 0.05

Tabla 1. Resultados demográficos y antropométricos.

2.- Resultados aceleromiográficos

El comienzo de acción (onset time) y las condiciones de intubación no presentaron diferencias significativas entre grupos.

La variable principal el tiempo hasta alcanzar un TOF > 0.9, así como el TOF > 0.7 y TOF > 0.8 en el grupo TR: 315(190[33-668]), 213 (127[33-529]) y 247 (150[33-567]) segundos respectivamente, fueron significativamente mayores (p> 0.05) que en el Grupo CT: 165 (79[63-382]), 116 (56[48-248]) y 136 (66[48-317]) segundos respectivamente. (Tabla 2).

Resultados aceleromiográficos	Grupo TR	Grupo CT
Onset time (seg)	95 (45[45-216])	109(51[45-255])
Condiciones de intubación (escala 0-3)	2.25(0.57[1-3])	2.25(0.63[1-3])
TOF > 0.7 (seg)	213(127[33-529])	116(56[48-248]) *
TOF > 0.8 (seg)	247(150[33-567])	136(66[48-317]) *
TOF > 0.9 (seg)	315(190[33-668])	165(79[63-382]) *

Datos como media (DE [rango]). * p < 0.05

Tabla 2. Resultados aceleromiográficos.

3.- Resultados de eficacia

3.1.- Grupo TR

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	44(35[0-100])	79(29[4-105])	102(13[90-116])	101(15[88-115])	102(15[90-119])	104(21[91-117])
FC (lpm)	72(13[49-99])	70(12[48-97])	71(13[48-97])	74(15[48-98])	82(13[63-110])	84(13[60-111])	84(14[59-109])*
PAM (mmHg)	86(14[55-108])	83(12[55-105])	84(13[55-106])	87(11[71-108])	107(21[48-142])	116(22[77-145])	110(22[67-141])*
StO ₂ (%)	97(1.1[95-99])	98(1[96-100])	98(1[95-100])	98(1[93-100+])	96(3[88-99])	95(2.2[89-99])	94(1.7[91-97])
Diuresis (ml)	0	0	0	24(45[0-150])0	37(51[0-150])	67(78[0-300])	107(123[0-380])
Recurarización (TOFr < 0.9)	-	-	Si	No	No	No	No

Datos como media (DE[rango]) * p< 0.05 respecto a valor basal

Un paciente de este grupo no tuvo diuresis en las primeras 2 horas, inestabilidad hemodinámica, intubada y sedada se trasladó a Cuidados críticos.

Tabla 3. Resultados de eficacia Grupo Trasplante.

3.2.- Grupo CT

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	86(16[53-106])	99(10[77-107])	102(7[94-111])	103(7[94-110])	105(10[97-118])	105(7[97-111])
FC (lpm)	60(9[51-80])	62(9[52-82])	64(10[50-85])	64(10[50-85])	66(10[49-85])	69(10[50-88])	72(9[53-89])
PAM (mmHg)	80(11[64-104])	80(11[64-104])	81(11[64-106])	83(13[65-105])	86(13[66-106])	97(10[80-116])	99(9[82-115])*
StO ₂ (%)	99(1.1[95-100])	99(0.7[98-100])	99(0.7[97-100])	99(1.1[96-100])	99(1[96-100])	99(1[95-100])	99(1[95-100])
Diuresis (ml)	168(31[120-221])	0	0	0	32(8.3[15-45])	36(9.8[20-60])	69(15[40-100])
Recurarización (TOFr < 0.9)	-	-	No	No	No	No	No

Datos como media (DE[rango]) * p<0.05 respecto a valor basal

Tabla 4. Resultados de eficacia Grupo Control.

4.- Resultados de seguridad

El análisis de las diferencias en el QTcF no mostró prolongación con respecto al valor basal y en todos los casos el QTcF medido en cada uno de los diferentes tiempos fue más corto que el QTc basal en ambos grupos de pacientes. El QTcF máximo registrado en ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a la medición basal. (Tabla 5).

	CG		RG		CG vs RG	
		Cambio de media de la línea base		Cambio de media de la línea base	Diferencia Estimada (95% CI)	Valor p
QTcF ₀ (msc)	450 (28 [417-506])		509 (34 [427-528])		22 (-5, 50)	0.116
QTcF ₂	450 (22 [422-500])	0 (19)	467 (37 [383-513])	-5 (11)	16 (-10, 44)	0.214
QTcF ₅	459 (36 [421-538])	9 (12)	472 (30 [432-527])	0 (36)	13 (-16, 42)	0.374
QTcF ₁₅	439 (35 [374-501])	-11 (194)	463 (37 [383-519])	-9 (27)	23 (-11, 58)	0.165
QTcF ₃₀	431 (21 [397-466])	-19 (21)*	463 (27 [421-498])	-9 (21)	32 (10, 53)**	0.006
QTcF ₆₀	433 (17 [411-469])	-17 (21)*	462 (30 [409-501])	-10 (21)	28 (6, 51)**	0.016
QTcF ₁₂₀	428 (18 [403-462])	-22 (16)*	456 (29 [417-505])*	-16 (24)	28 (6, 50)**	0.015
QTcF max.	498 (49 [450-609])	48	509 (76 [422-695])	37	11 (-47, 70)**	0.690

Datos como media (de [máx-min] * P<0.005 con QTcF₀ en el mismo grupo ** p<0.5 entre los grupos.

Tabla 5. Resultados QTc F.

La calidad de la reversión a los 15 minutos y a las dos horas no mostro diferencias significativas entre grupos, en el GT en una paciente no se pudieron valorar los cuatro dominios, por ingresar intubada en Intensivos. (Tabla 6).

ESCALA PQRS. CALIDAD DE REVERSIÓN		
PUNTUACION TOTAL (4 dominios)	GC	GT
15 min	46.3(5.3[33-50])	45.8(7.4[19-50])
120 min	47.3(4.1[37-50])	44.9(7.8[17-50])

Datos como media (de [máx-min]).

Tabla 6. Resultados PQRS.

5.- Eventos adversos

En las primeras 24 horas en el Grupo TR se documentaron diez eventos adversos: dolor de garganta (1), dificultad para dormir (3), dolor severo (1) dolor moderado (2), ansiedad (1), nauseas (1), enfado (1). La paciente que ingreso en Cuidados intensivos intubada y sedada por inestabilidad hemodinámica fue dada de alta a planta a las 48 horas sin ninguna patología relevante.

En el Grupo CT se documentaron: dolor de garganta (1), dificultad para dormir (1) y dolor moderado (3). (*Tabla 7*).

EVENTOS ADVERSOS	Grupo TR	Grupo CT
RAM	0	0
Dolor de garganta	1	1
Dificultad para dormir	3	1
Dolor moderado	2	3
Dolor severo	1	0
Enfado	1	0
Ansiedad	1	0
Naúseas	1	2

Tabla 7. Eventos adversos.

No se observó en ningún paciente de ambos grupos, en las primeras veinticuatro horas de seguimiento, eventos adversos relacionados con evidencia clínica de recurarización o parálisis residual.

6.- Resultados individualizados

6.1.- Grupo TR

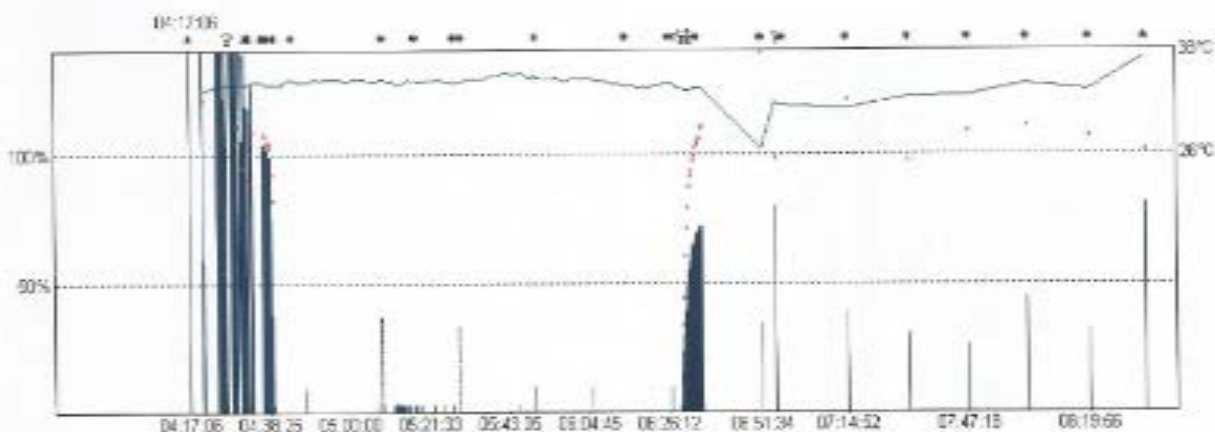
GRUPO I (TR)

PACIENTE 01 (JRDC)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	26
Peso (Kg)	61,5
Talla (m)	1,65
Sexo	Hombre
CICr (ml/min)	12
Tiempo en Diálisis (años)	5
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	137

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	84
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	156
TOF 0.8 (seg)	171
TOF 0.9 (seg)	216
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	72	103	128	97	100	96
FC (lpm)	76	76	80	81	75	87	99
PAM (mmHg)	98	92,5	90	107,5	118,5	137,5	133,5
StO ₂ (%)	98	98	98	98	98	93	93
Diuresis (ml)	0	0	0	0	0	40	120
Recurarización (TOFr < 0.9)	no	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				49			46

Eventos adversos (≤ 24h post sugammadex)	Dolor de garganta
--	-------------------

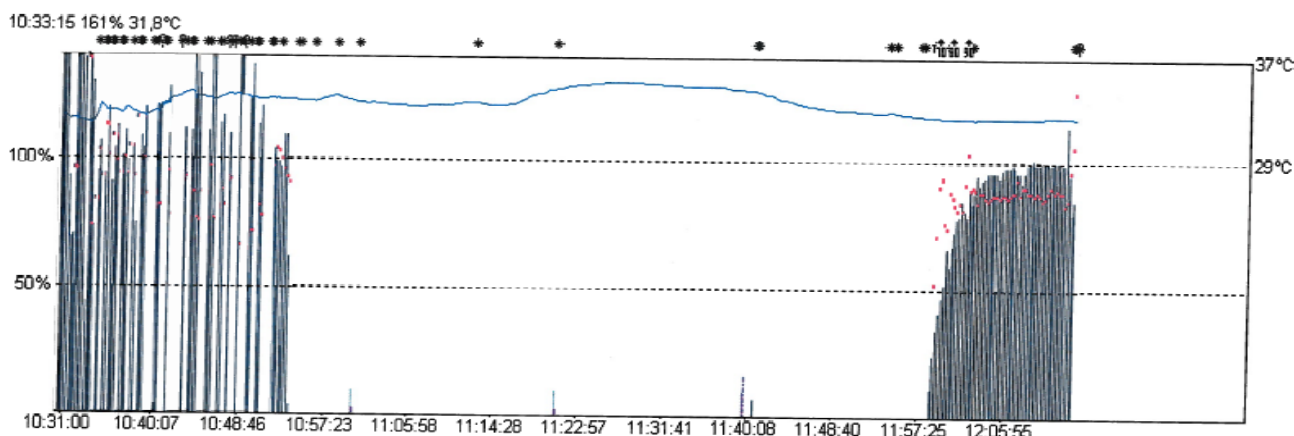
GRUPO I (TR)

PACIENTE 02 (PVS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	30
Peso (Kg)	54,5
Talla (m)	1,62
Sexo	Mujer
ClCr (ml/min)	7,88
Tiempo en Diálisis (años)	3
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	104

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	70
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	105
TOF 0.8 (seg)	120
TOF 0.9 (seg)	120
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	513	507	489	496	493	489	480	504

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	72	104	128	97	100	96
FC (lpm)	67	66	66	64	77	65	71
PAM (mmHg)	90	80	77	76	101	82,5	76,5
StO ₂ (%)	98	98	98	99	98	99	93
Diuresis (ml)	0	0	0	0	150	0	0
Recurarización (TOFr < 0.9)	no	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

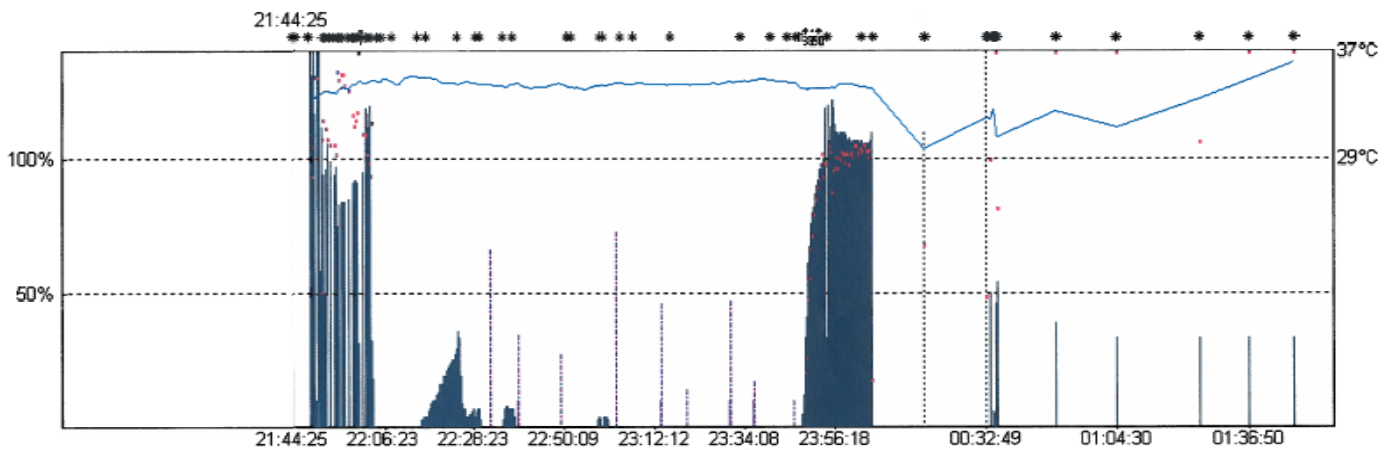
GRUPO I (TR)

PACIENTE 03 (SDSS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	34
Peso (Kg)	71,9
Talla (m)	1,65
Sexo	Hombre
ClCr (ml/min)	7,06
Tiempo en Diálisis (años)	4
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	140

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	58
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	209
TOF 0.8 (seg)	224
TOF 0.9 (seg)	284
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	67	80	104	142	151	147
FC (lpm)	65	64	81	67	81	71	71
PAM (mmHg)	77	82	104	85,5	119	122	115,5
StO ₂ (%)	96	97	98	99	98	95	93
Diuresis (ml)	0	0	0	0	0	35	50
Recurarización (TOFr < 0.9)	no	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				42			41

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Dificultad para dormir, Dolor severo
---	--------------------------------------

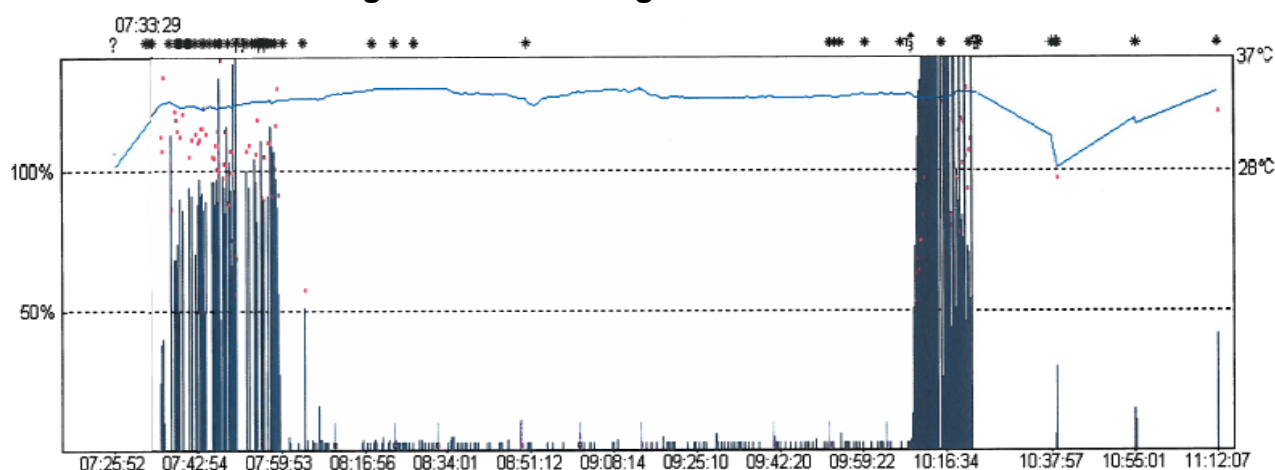
GRUPO I (TR)

PACIENTE 04 (EAHP)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	55
Peso (Kg)	78
Talla (m)	1,64
Sexo	Mujer
ClCr (ml/min)	4,14
Tiempo en Diálisis (años)	4
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	168

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	76
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	163
TOF 0.8 (seg)	193
TOF 0.9 (seg)	208
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	499	474	477	465	481	492	488	496

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	76	98	112	98	122	91
FC (lpm)	70	69	69	74	77	74	71
PAM (mmHg)	88,5	74,5	81,5	85,5	104,5	117,5	115,5
StO ₂ (%)	95	96	98	96	96	96	96
Diuresis (ml)	0	0	0	0	90	10	0
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

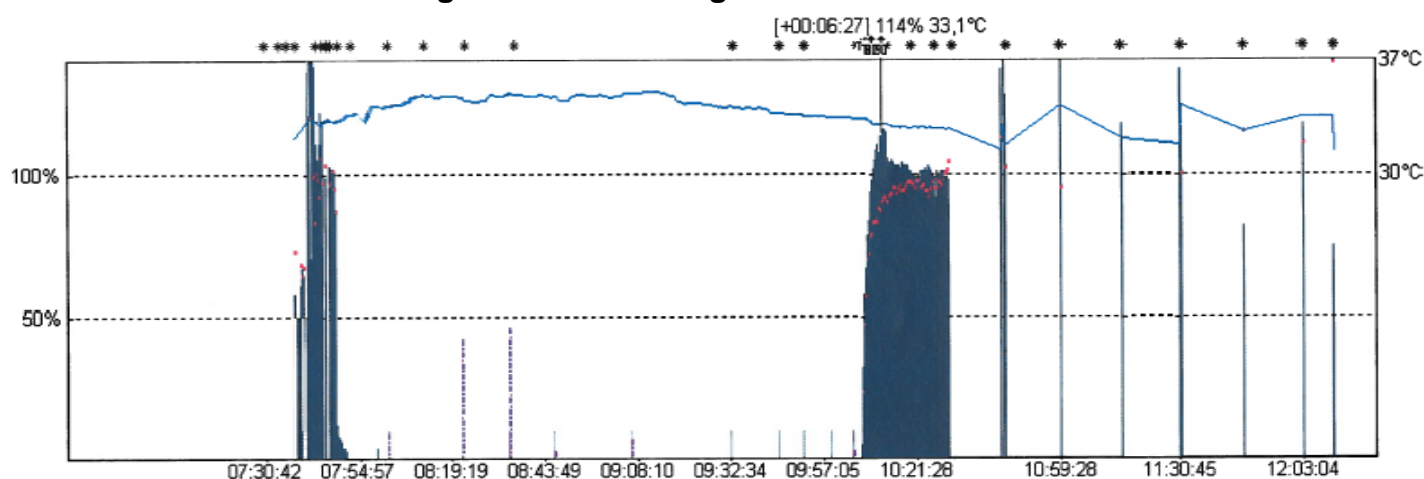
GRUPO I (TR)

PACIENTE 05 (WR)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	40
Peso (Kg)	74
Talla (m)	1,71
Sexo	Hombre
CICr (ml/min)	7,6
Tiempo en Diálisis (años)	4
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	180

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	216
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	162
TOF 0.8 (seg)	122
TOF 0.9 (seg)	387
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	436	383	441	438	436	421	417	443

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	62	86	96	105	96	140
FC (lpm)	91	90	88	81	80	85	93
PAM (mmHg)	94	93,5	93,5	103	123	122	123
StO ₂ (%)	98	98	98	97	95	96	93
Diuresis (ml)	0	0	0	0	0	100	0
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				50			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

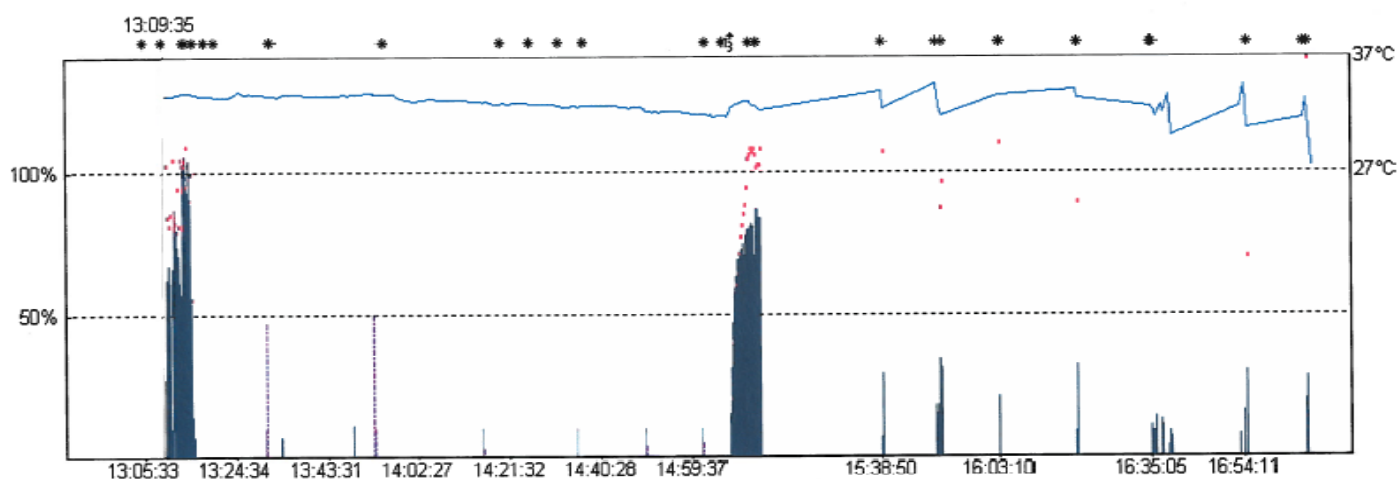
GRUPO I (TR)

PACIENTE 06 (JMG)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	64
Peso (Kg)	65
Talla (m)	1,73
Sexo	Hombre
ClCr (ml/min)	6,53
Tiempo en Diálisis (años)	11
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	127

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	123
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	195
TOF 0.8 (seg)	225
TOF 0.9 (seg)	285
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	61	105	102	108	111	160
FC (lpm)	82	70	83	91	92	90	92
PAM (mmHg)	103,5	89	76	99,5	90	100,5	99,5
StO ₂ (%)	99	97	97	98	93	95	93
Diuresis (ml)	0	0	0	0	0	150	50
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				46			44

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Dificultad para dormir
---	------------------------

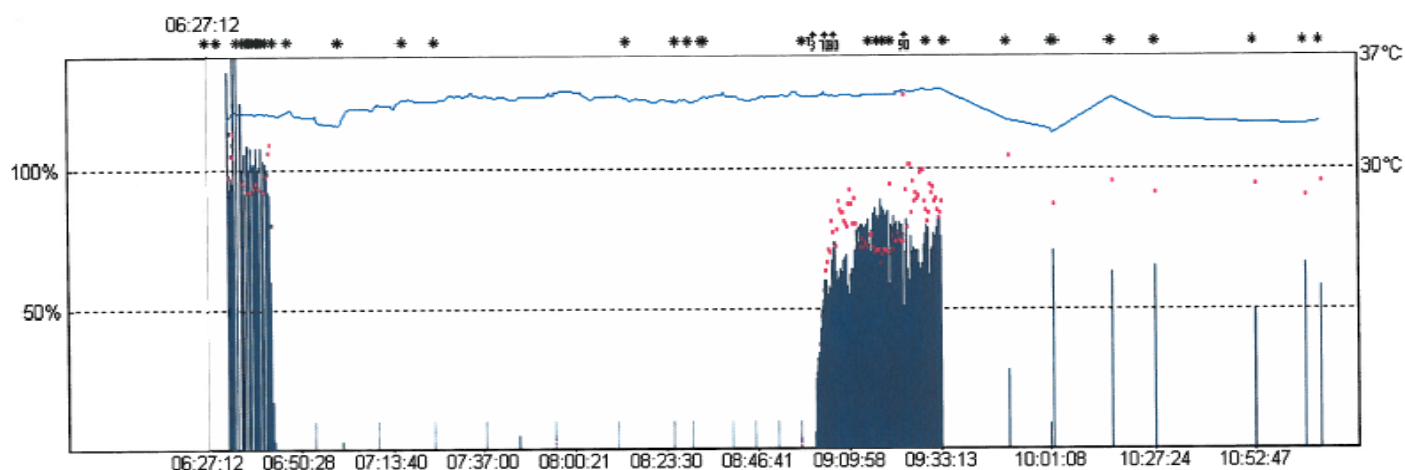
GRUPO I (TR)

PACIENTE 07 (LRDS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	46
Peso (Kg)	62
Talla (m)	1,65
Sexo	Hombre
CICr (ml/min)	14,72
Tiempo en Diálisis (años)	2
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	187

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	124
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	353
TOF 0.8 (seg)	383
TOF 0.9 (seg)	668
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	481	482	475	468	475	473	449	471

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	0	64	128	97	100	96
FC (lpm)	66	66	65	64	63	73	72
PAM (mmHg)	100	100	100	97,5	102,5	142,5	129,5
StO ₂ (%)	98	98	98	98	99	95	93
Diuresis (ml)	0	0	0	0	50	10	380
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				39			38

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Naúseas, Dolor moderado
---	-------------------------

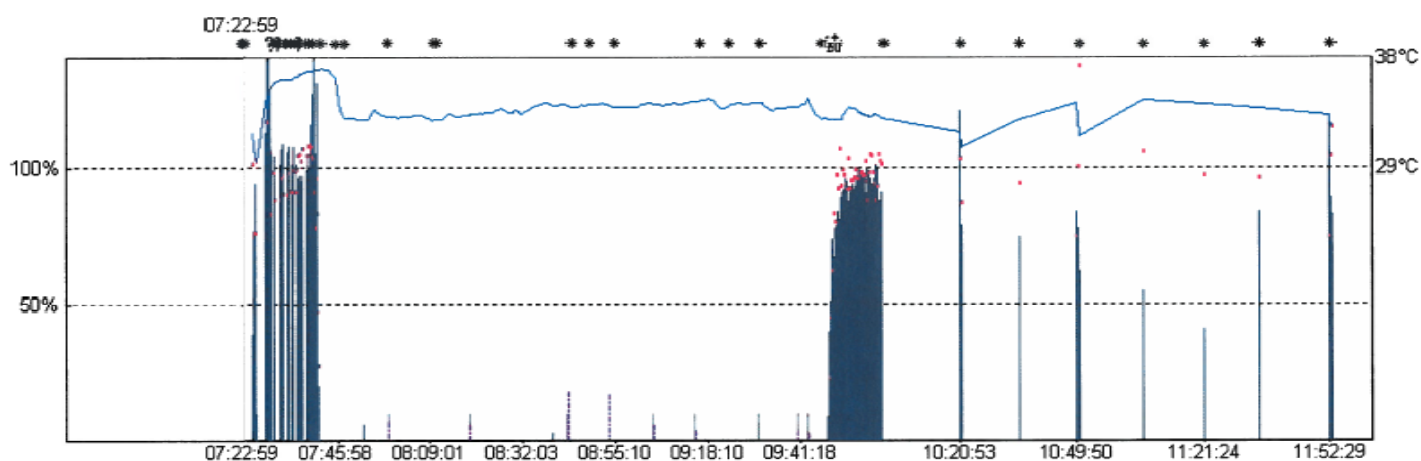
GRUPO I (TR)

PACIENTE 08 (VDJDS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	38
Peso (Kg)	47,4
Talla (m)	1,52
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	10,29
Tiempo en Diálisis (años)	5
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	159

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	86
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	136
TOF 0.8 (seg)	136
TOF 0.9 (seg)	166
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	528	513	527	519	498	501	505	493

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	63	94	104	95	107	105
FC (lpm)	58	58	58	55	81	82	68
PAM (mmHg)	70,5	66	64	94	111,5	111,5	87,5
StO ₂ (%)	99	99	99	99	95	94	91
Diuresis (ml)	0	0	0	60	140	100	350
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			47

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Ansiedad
---	----------

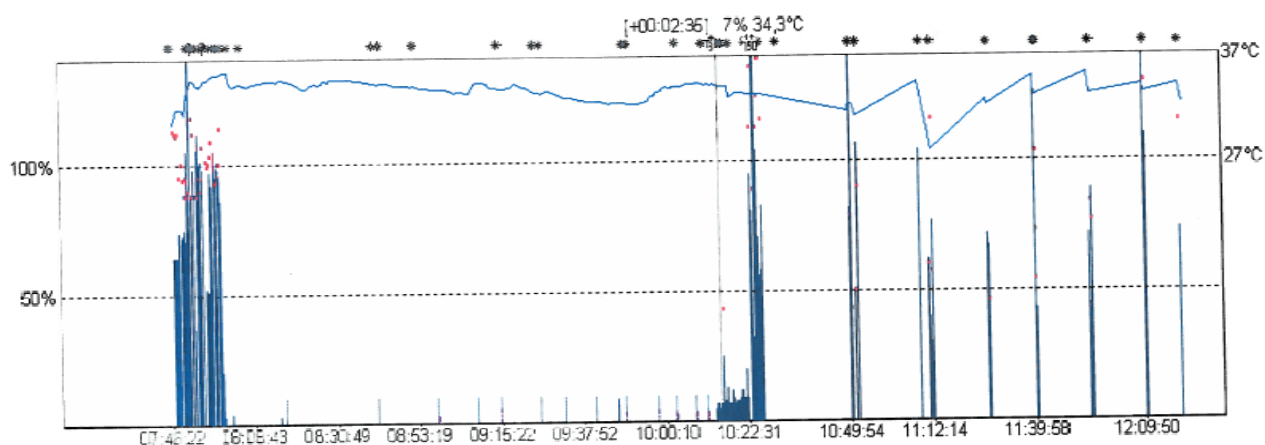
GRUPO I (TR)

PACIENTE 09 (AAG)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	30
Peso (Kg)	89,6
Talla (m)	1,70
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	18,16
Tiempo en Diálisis (años)	4
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	164

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	57
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	95
TOF 0.8 (seg)	200
TOF 0.9 (seg)	200
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	462	463	470	454	421	435	428	510

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	10	10	117	91	135	131
FC (lpm)	80	78	79	88	110	101	96
PAM (mmHg)	69,5	67,5	66,5	70,5	137,5	136	126
StO ₂ (%)	99	99	99	99	96	97	95
Diuresis (ml)	0	0	0	0	0	100	100
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				50			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

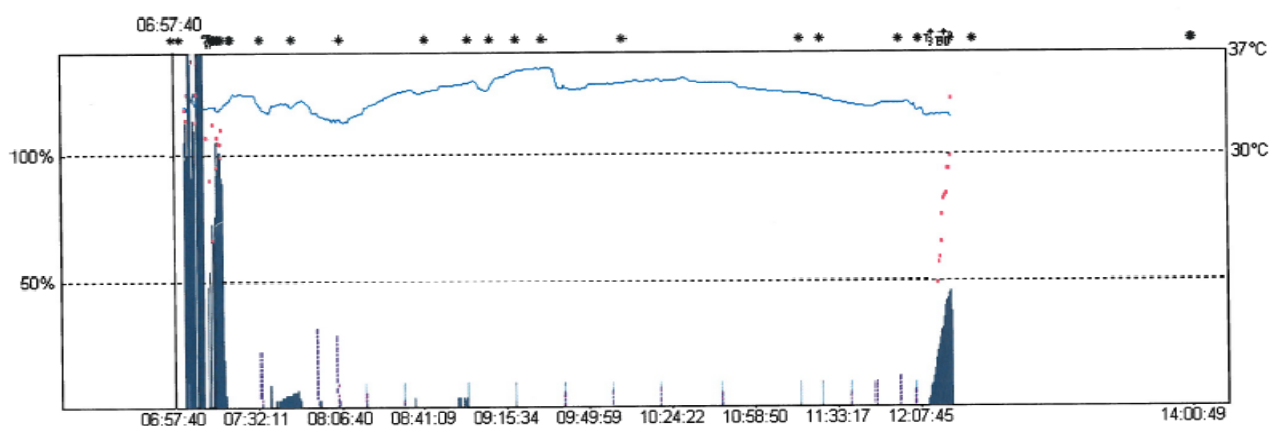
GRUPO I (TR)

PACIENTE 10 (PKDS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	20
Peso (Kg)	44,5
Talla (m)	1,45
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	6,93
Tiempo en Diálisis (años)	11
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	332

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	105
Condiciones de Intubación	1
TOF 0.7 (seg)	529
TOF 0.8 (seg)	559
TOF 0.9 (seg)	634
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	431	442	432	383	431	409	420	513

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	0	4	123	117	100	95
FC (lpm)	91	87	85	96	110	111	109
PAM (mmHg)	55	55	55	79,5	48	81,5	67
StO ₂ (%)	98	99	99	98	99	99	97
Diuresis (ml)	0	0	0	0	0	0	0
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				19			17

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Inestabilidad hemodinámica, Intubada pasa a UCI con drogas vasoactivas
---	--

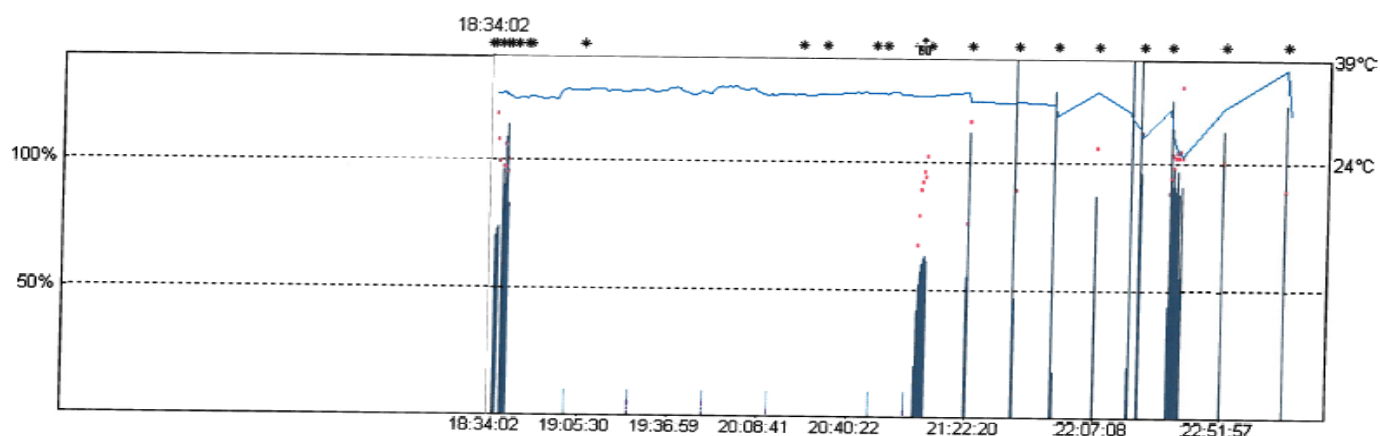
GRUPO I (TR)

PACIENTE 11 (EAGDS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	42
Peso (Kg)	78
Talla (m)	1,67
Sexo	Mujer
ClCr (ml/min)	13,47
Tiempo en Diálisis (años)	5
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	154

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	53
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	81
TOF 0.8 (seg)	96
TOF 0.9 (seg)	126
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	466	461	463	440	442	453	450	725

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	87	100	117	90	107	93
FC (lpm)	75	73	74	95	97	99	99
PAM (mmHg)	74,5	72,5	89,5	100	106	105,5	100
StO ₂ (%)	97	97	95	93	93	95	95
Diuresis (ml)	0	0	0	0	0	75	200
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				49			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

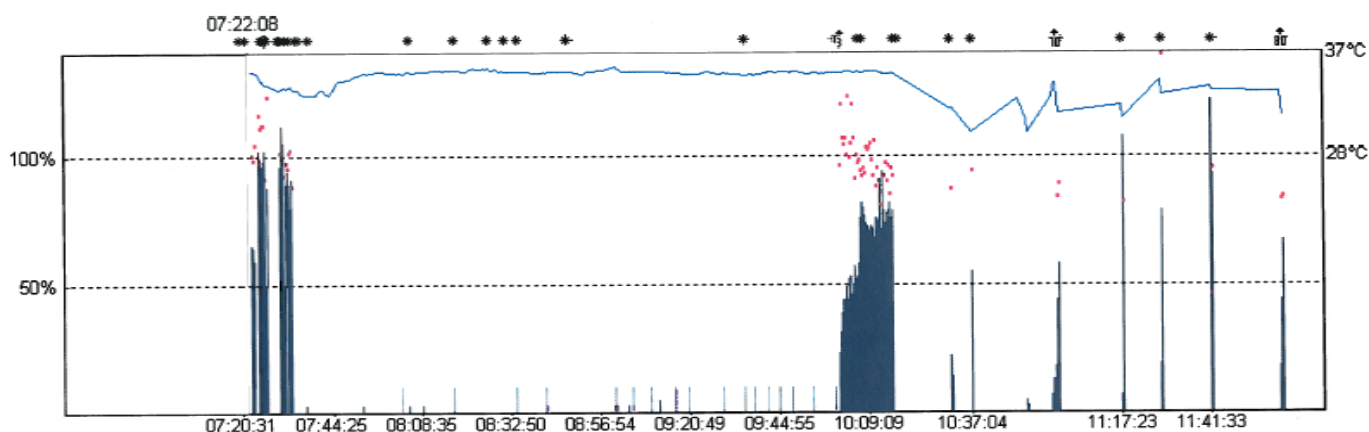
GRUPO I (TR)

PACIENTE 12 (MADS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	50
Peso (Kg)	79
Talla (m)	1,67
Sexo	Hombre
ClCr (ml/min)	16,63
Tiempo en Diálisis (años)	1
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	166

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	30
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	33
TOF 0.8 (seg)	33
TOF 0.9 (seg)	33
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	455	470	470	449	470	448	446	516

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	108	100	96	88	90	96
FC (lpm)	82	84	86	86	91	89	90
PAM (mmHg)	78	79,5	77	82	84	77	74
StO ₂ (%)	97	97	97	97	88	89	94
Diuresis (ml)	0	0	0	0	0	0	25
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	no	no	no	sí	no	no
Escala PQRS				48			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

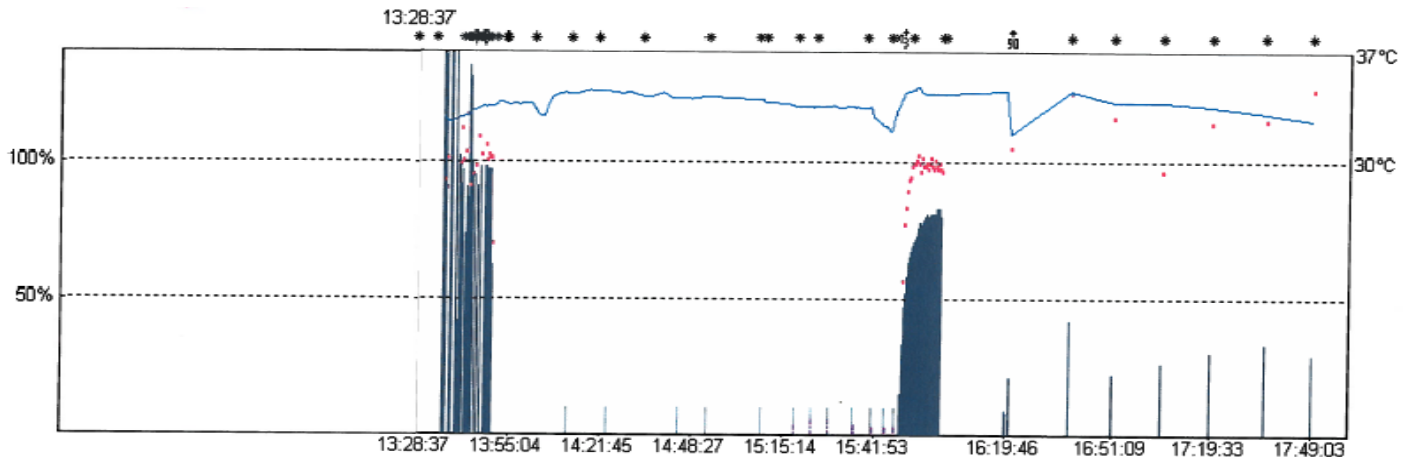
GRUPO I (TR)

PACIENTE 13 (FBDF)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	63
Peso (Kg)	78
Talla (m)	1,67
Sexo	Hombre
CICr (ml/min)	5,52
Tiempo en Diálisis (años)	3
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	153

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	56
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	132
TOF 0.8 (seg)	147
TOF 0.9 (seg)	207
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	504	506	515	493	492	485	487	611

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	67	100	97	106	117	127
FC (lpm)	59	58	58	58	63	68	69
PAM (mmHg)	80,5	80,5	82,5	85,5	107	117	109,5
StO ₂ (%)	96	96	96	96	98	95	95
Diuresis (ml)	0	0	0	0	100	100	100
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				48			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

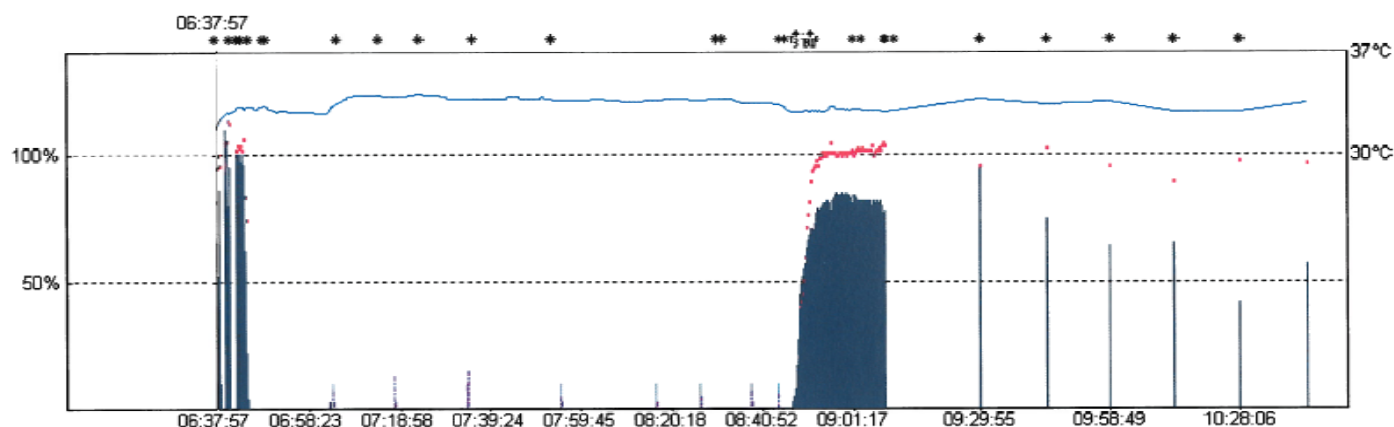
GRUPO I (TR)

PACIENTE 14 (MMT)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	64
Peso (Kg)	60,9
Talla (m)	1,54
Sexo	Mujer
ClCr (ml/min)	8,05
Tiempo en Diálisis (años)	5
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	150

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	116
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	298
TOF 0.8 (seg)	328
TOF 0.9 (seg)	358
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	427	442	438	1054	460	476	454	464

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	0	72	101	104	103	96
FC (lpm)	65	60	59	59	78	77	81
PAM (mmHg)	108	91	87	91	119,5	114,5	103
StO ₂ (%)	98	100	100	100	97	97	95
Diuresis (ml)	0	0	0	0	0	50	30
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				49			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

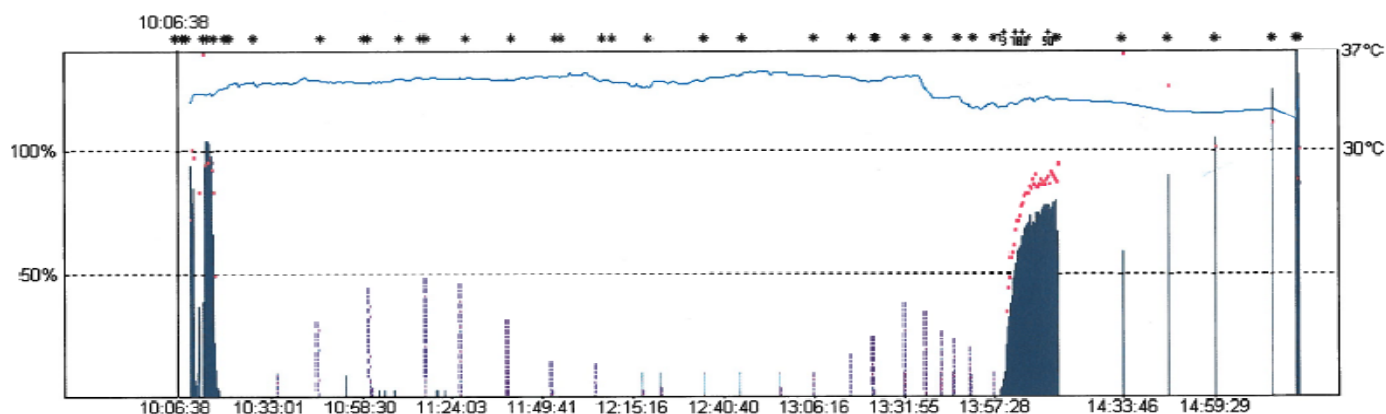
GRUPO I (TR)

PACIENTE 15 (MBT)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	61
Peso (Kg)	60,5
Talla (m)	1,51
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	7,59
Tiempo en Diálisis (años)	1
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	248

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	186
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	316
TOF 0.8 (seg)	467
TOF 0.9 (seg)	602
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	0	61	90	145	102	101
FC (lpm)	99	97	97	97	97	99	105
PAM (mmHg)	88	89,5	88	80,5	73	82	95,5
StO ₂ (%)	96	99	98	98	93	94	92
Diuresis (ml)	0	0	0	150	0	15	0
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				39			38

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Dolor moderado
---	----------------

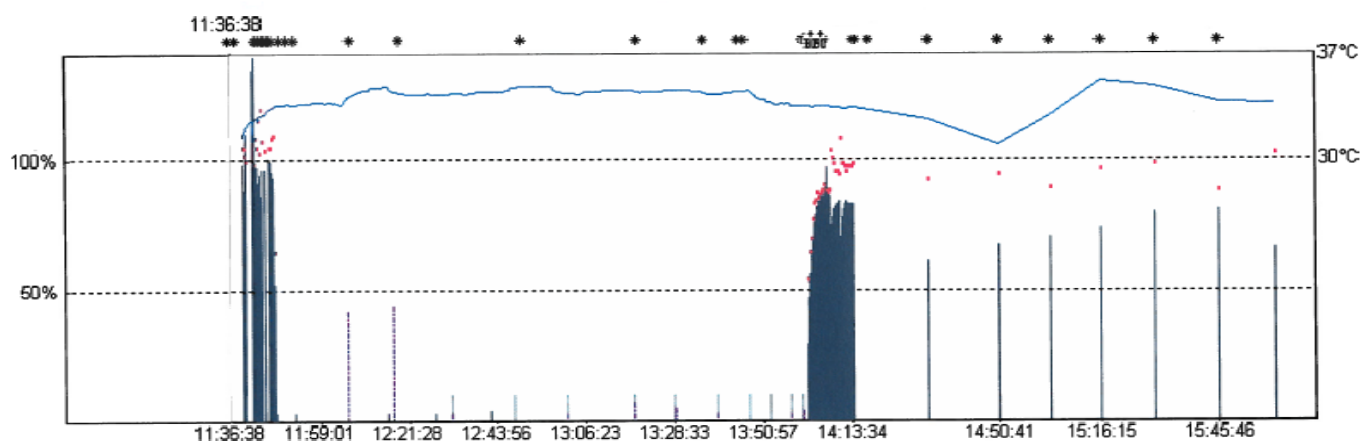
GRUPO I (TR)

PACIENTE 16 (FFDMN)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	28
Peso (Kg)	62
Talla (m)	1,70
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	19,52
Tiempo en Diálisis (años)	2
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	157

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	67
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	144
TOF 0.8 (seg)	171
TOF 0.9 (seg)	294
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	70	92	99	93	90	103
FC (lpm)	59	61	58	57	85	90	87
PAM (mmHg)	75	80,5	78	72,5	110	137,5	133,5
StO ₂ (%)	98	98	98	99	96	94	95
Diuresis (ml)	0	0	0	100	30	100	170
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

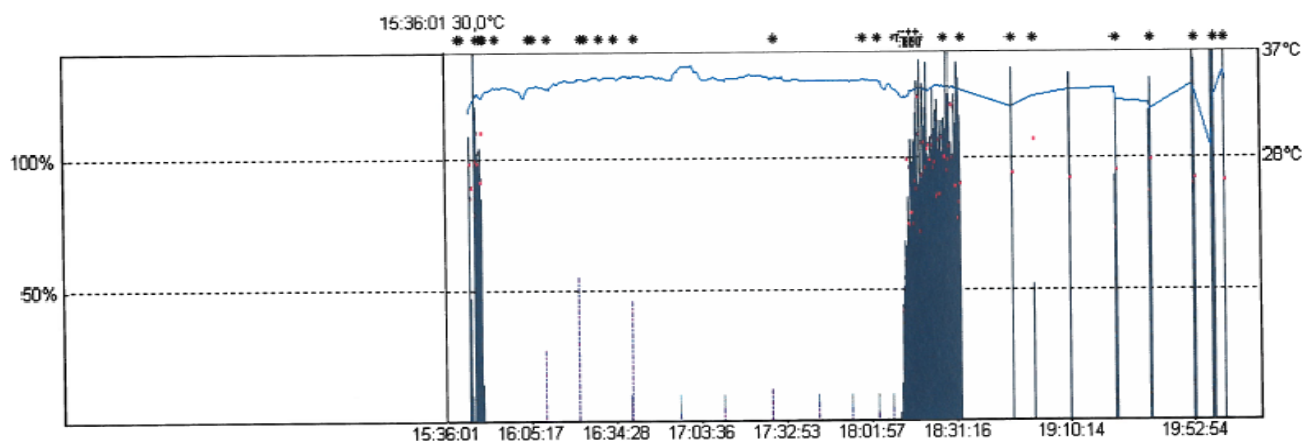
GRUPO I (TR)

PACIENTE 17 (ERDS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	27
Peso (Kg)	69,5
Talla (m)	1,70
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	9,08
Tiempo en Diálisis (años)	4
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	171

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	78
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	185
TOF 0.8 (seg)	205
TOF 0.9 (seg)	220
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	27	72	98	95	100	92
FC (lpm)	73	72	71	75	85	82	80
PAM (mmHg)	78	80	81	80	118	120,5	123
StO ₂ (%)	98	98	98	98	91	92	92
Diuresis (ml)	0	0	0	70	50	0	0
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				50			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

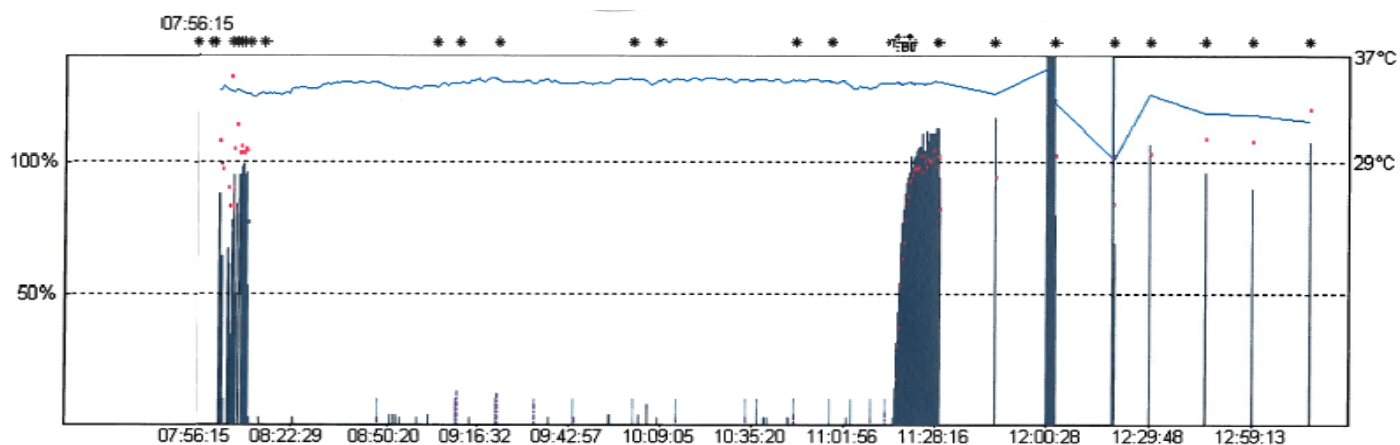
GRUPO I (TR)

PACIENTE 18 (EFDS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	52
Peso (Kg)	67
Talla (m)	1,67
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	8,09
Tiempo en Diálisis (años)	5
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	195

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	87
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	228
TOF 0.8 (seg)	273
TOF 0.9 (seg)	318
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	30	85	103	95	103	121
FC (lpm)	62	62	61	61	72	70	72
PAM (mmHg)	88	84,5	85	78	141,5	145	135
StO ₂ (%)	98	98	98	98	95	96	97
Diuresis (ml)	0	0	0	100	100	300	270
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				39			38

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Enfado, Dificultad para dormir
---	--------------------------------

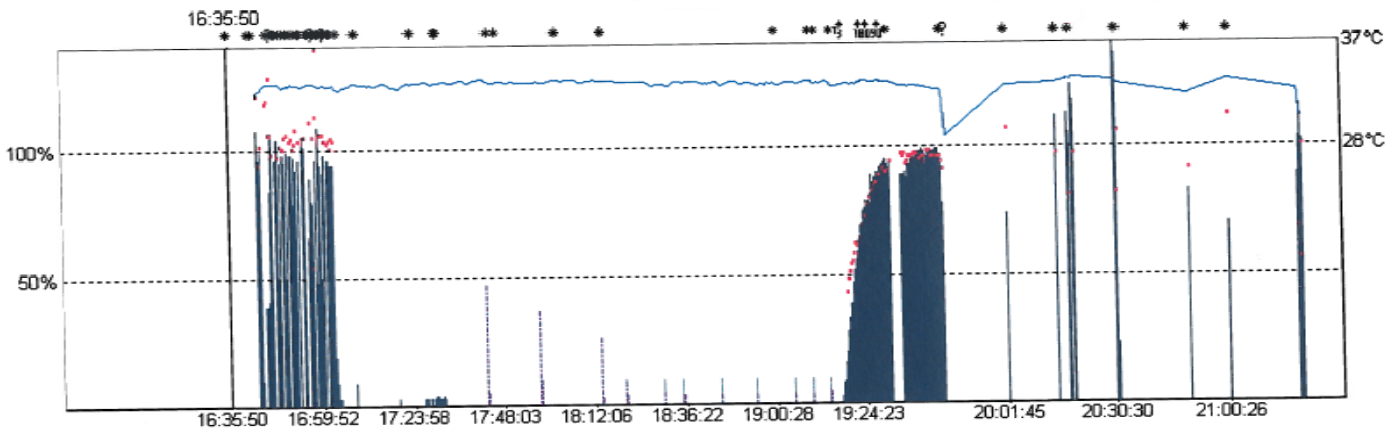
GRUPO I (TR)

PACIENTE 19 (JFDO)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	63
Peso (Kg)	72
Talla (m)	1,78
Sexo	Hombre
ClCr (ml/min)	9,63
Tiempo en Diálisis (años)	4
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	150

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	130
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	462
TOF 0.8 (seg)	567
TOF 0.9 (seg)	642
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	0	56	94	92	98	113
FC (lpm)	49	48	48	48	65	60	59
PAM (mmHg)	94	94	99,5	99,5	119	137,5	140,5
StO ₂ (%)	98	98	98	98	98	96	92
Diuresis (ml)	0	0	0	0	30	200	250
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				49			47

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

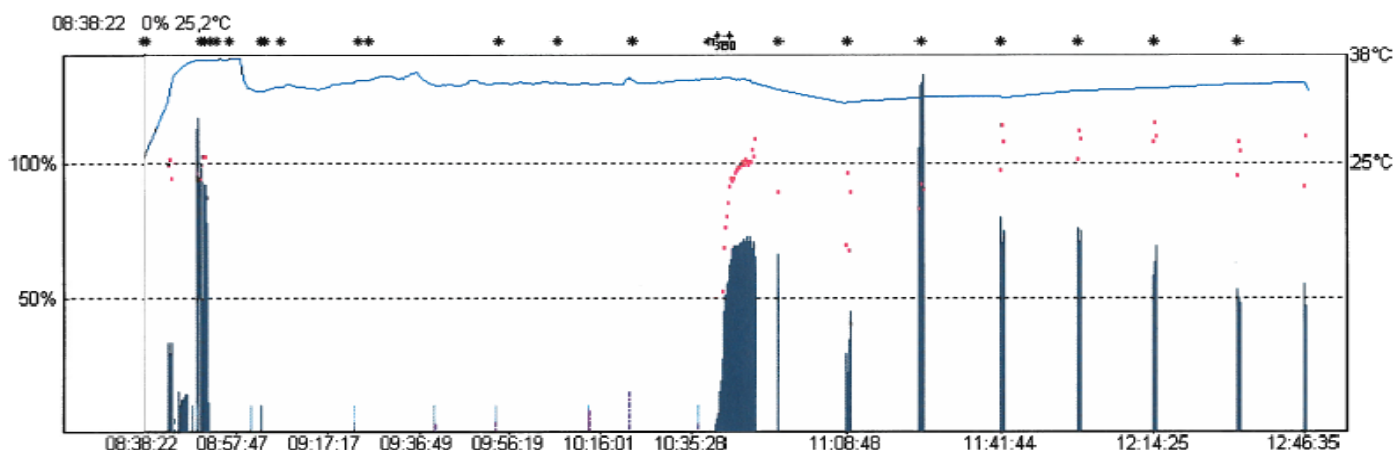
GRUPO I (TR)

PACIENTE 20 (CMD)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	54
Peso (Kg)	75
Talla (m)	1,53
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	8,53
Tiempo en Diálisis (años)	3
Tipo de intervención	TR
Duración Intervención (min)	140

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	60
Condiciones de Intubación	2
TOFr 0.7 (seg)	195
TOFr 0.8 (seg)	210
TOFr 0.9 (seg)	255
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	5	95	90	97	98	96
FC (lpm)	75	75	78	80	75	82	95
PAM (mmHg)	105	105	106	105,5	112	130,5	132
StO ₂ (%)	98	98	98	98	98	95	93
Diuresis (ml)	0	0	0	0	0	40	100
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

6.2.- Grupo CT

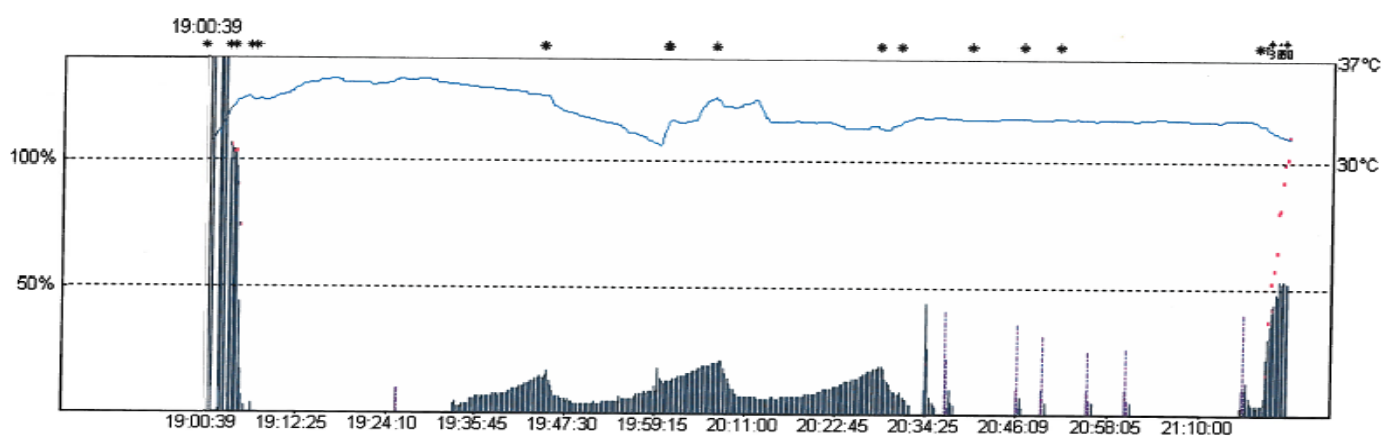
GRUPO II (GC)

PACIENTE 01 (MVR)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	40
Peso (Kg)	75
Talla (m)	1,80
Sexo	Hombre
ClCr (ml/min)	115,74
Tipo de intervención	Colecistectomía laparoscópica
Duración Intervención (min)	130

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	99
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	150
TOF 0.8 (seg)	165
TOF 0.9 (seg)	195
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	53	102	111	102	105	100
FC (lpm)	62	64	66	67	70	72	74
PAM (mmHg)	80	82	85	90	94	110	112,5
StO ₂ (%)	99	99	98	98	98	99	99
Diuresis (ml)	173	0	0	0	20	60	70
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

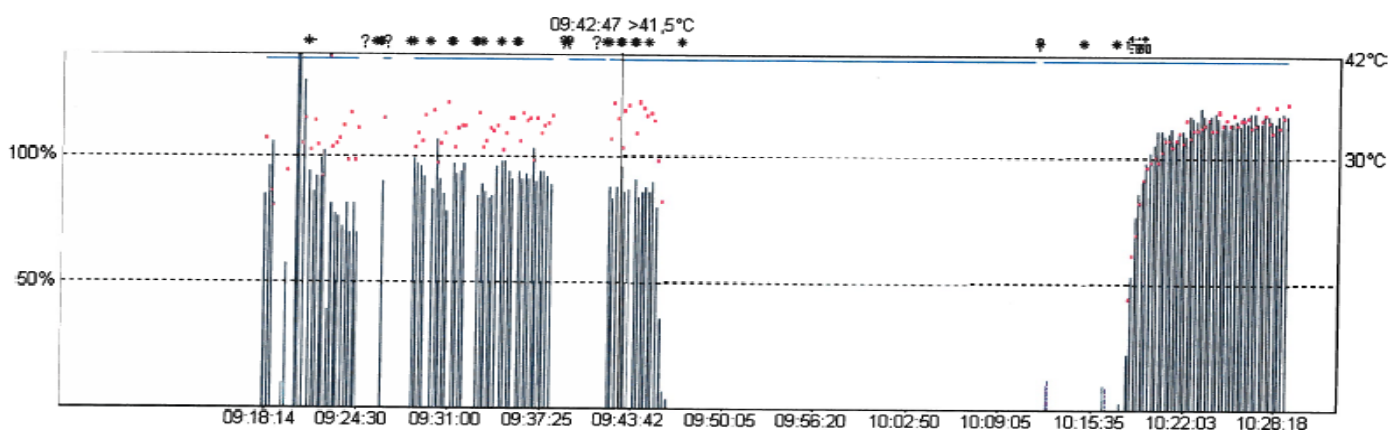
GRUPO II (GC)

PACIENTE 02 (CSH)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	32
Peso (Kg)	54
Talla (m)	1,66
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	99,78
Tipo de intervención	Adenoamigdalitis
Duración Intervención (min)	70

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	100
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	90
TOF 0.8 (seg)	105
TOF 0.9 (seg)	120
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	472	461	475	374	397	416	428	550

4.- Parámetros de eficacia

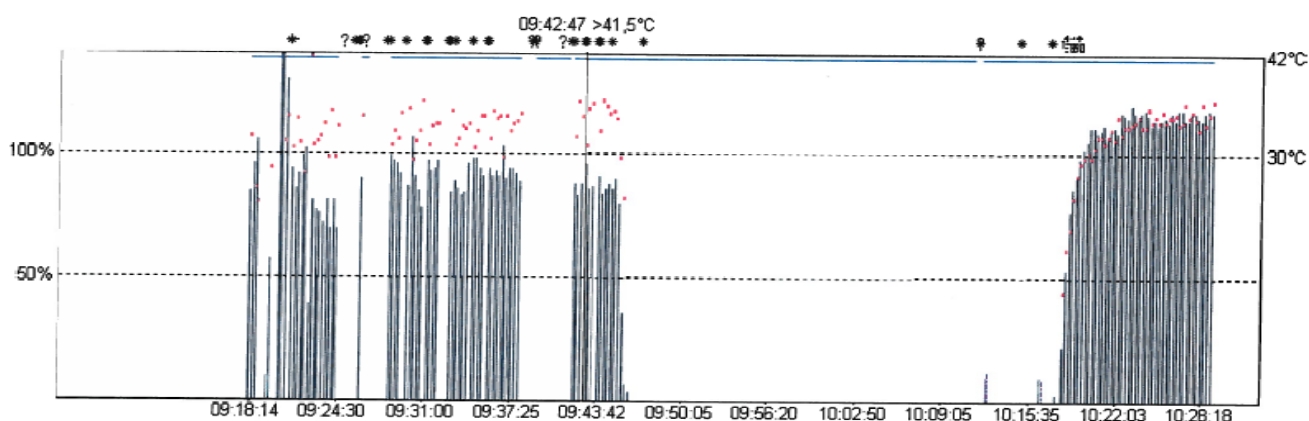
Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	97	116	122	117	121	111
FC (lpm)	55	58	60	62	64	65	65
PAM (mmHg)	75	80	80	85	90	95	95
StO ₂ (%)	100	100	99	99	99	99	99
Diuresis (ml)	124	0	0	0	20	30	40
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	no	no	no	no	no	no
Escala PQRS				39			39

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Náuseas
---	---------

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	27
Peso (Kg)	65
Talla (m)	1,77
Sexo	Hombre
CICr (ml/min)	113,35
Tipo de intervención	Tiroidectomía total
Duración Intervención (min)	79

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	96
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	90
TOF 0.8 (seg)	105
TOF 0.9 (seg)	120
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

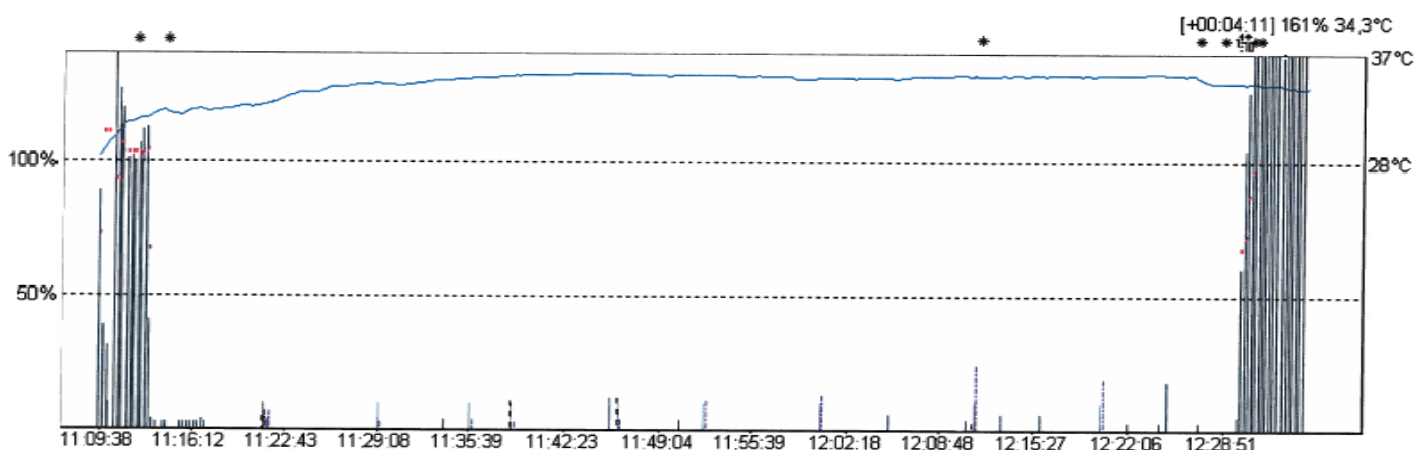
Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	68	97	97	111	126	112
FC (lpm)	65	70	80	85	80	60	60
PAM (mmHg)	87,5	88	85	90	95	100	100
StO ₂ (%)	100	100	99	99	99	99	99
Diuresis (ml)	150	0	0	0	15	30	55
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				39			41

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Dolor de garganta
---	-------------------

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	26
Peso (Kg)	95
Talla (m)	1,84
Sexo	Hombre
CICr (ml/min)	136,89
Tipo de intervención	CENS
Duración Intervención (min)	132

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	151
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	88
TOF 0.8 (seg)	104
TOF 0.9 (seg)	118
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	417	427	421	412	405	411	410	484

4.- Parámetros de eficacia

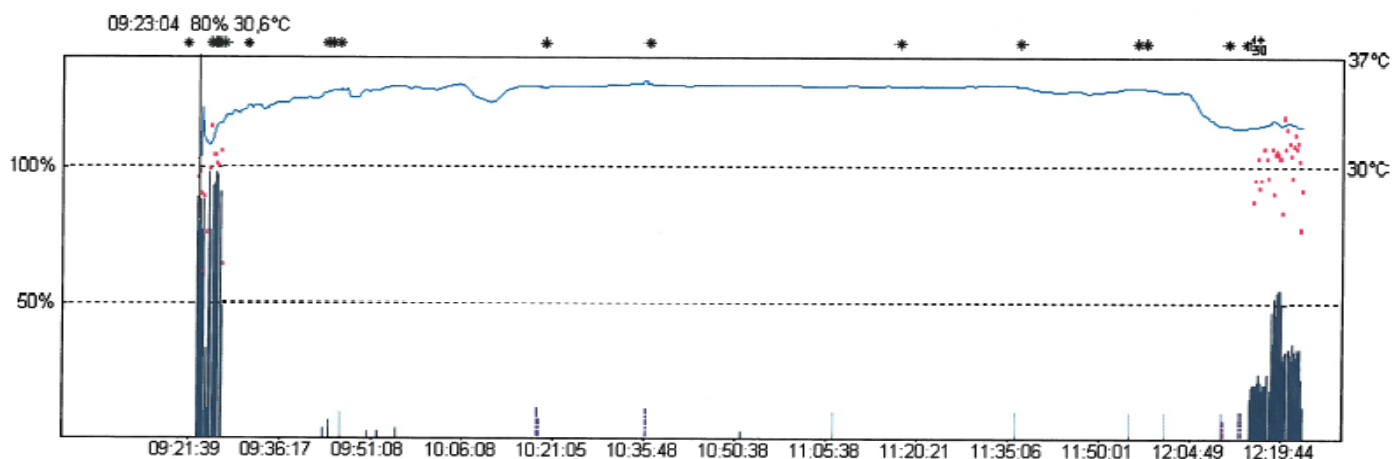
Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	115	101	107	97	100	98
FC (lpm)	70	72	75	80	80	82	84
PAM (mmHg)	90	94	92,5	96	100	100	104
StO ₂ (%)	99	99	99	98	98	97	97
Diuresis (ml)	219	0	0	0	25	45	100
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	no	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	51
Peso (Kg)	74
Talla (m)	1,66
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	97,19
Tipo de intervención	Hemicolectomía izquierda
Duración Intervención (min)	178

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	45
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	59
TOF 0.8 (seg)	74
TOF 0.9 (seg)	89
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	462	464	449	440	437	443	440	609

4.- Parámetros de eficacia

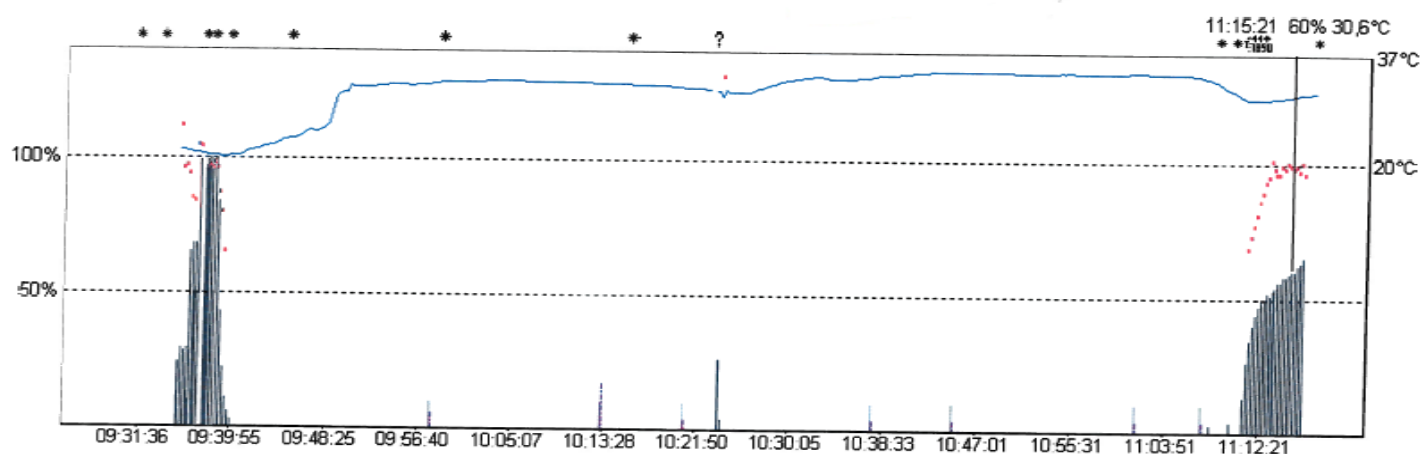
Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	96	104	97	109	108	110
FC (lpm)	62	65	65	65	81	85	85
PAM (mmHg)	75,5	75	81	79	81	81	85
StO ₂ (%)	99	99	99	99	99	95	95
Diuresis (ml)	170	0	0	0	35	30	65
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	no	no	no	no	no	no
Escala PQRS				37			37

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Dolor moderado
---	----------------

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	41
Peso (Kg)	70
Talla (m)	1,65
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	116,87
Tipo de intervención	Histerectomía
Duración Intervención (min)	102

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	121
Condiciones de Intubación	1
TOF 0.7 (seg)	92
TOF 0.8 (seg)	122
TOF 0.9 (seg)	152
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	426	450	432	433	430	435	440	460

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	82	100	99	100	101	97
FC (lpm)	48	48	49	50	49	50	70
PAM (mmHg)	77	80	84	84	78	100	105
StO ₂ (%)	100	100	100	100	100	100	99
Diuresis (ml)	161	0	0	0	30	35	75
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				33			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Dificultad para dormir
---	------------------------

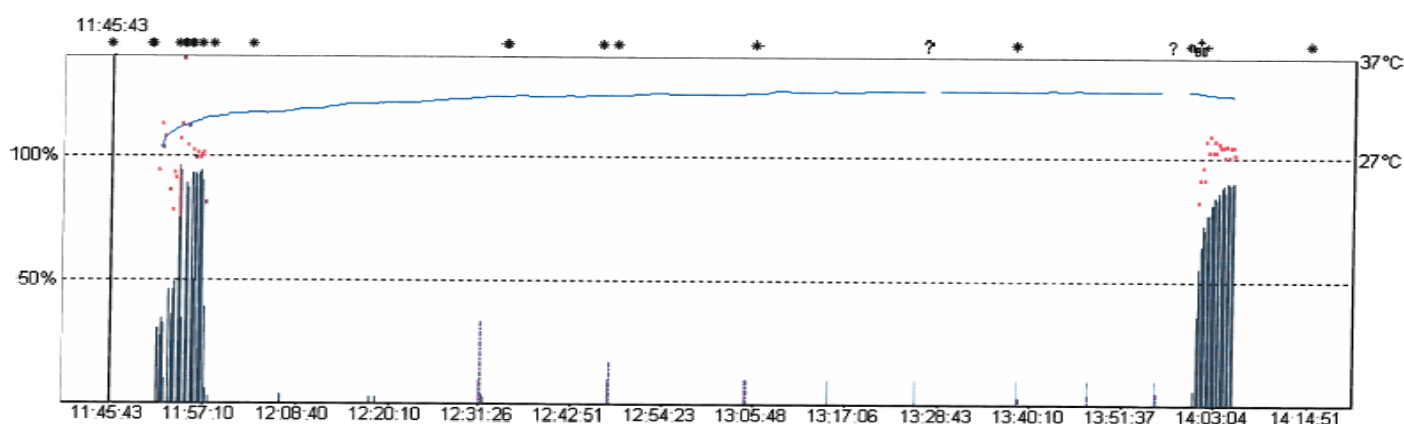
GRUPO II (GC)

PACIENTE 07 (MLS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	39
Peso (Kg)	79
Talla (m)	1,54
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	188,31
Tipo de intervención	Histerectomía
Duración Intervención (min)	149

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	78
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	61
TOF 0.8 (seg)	66
TOF 0.9 (seg)	76
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	478	459	441	501	462	469	462	506

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	92	105	102	105	101	106
FC (lpm)	52	53	55	60	54	55	53
PAM (mmHg)	72	72	73	73,5	75	80	82
StO ₂ (%)	100	100	100	100	100	100	100
Diuresis (ml)	182	0	0	0	40	45	75
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	no	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

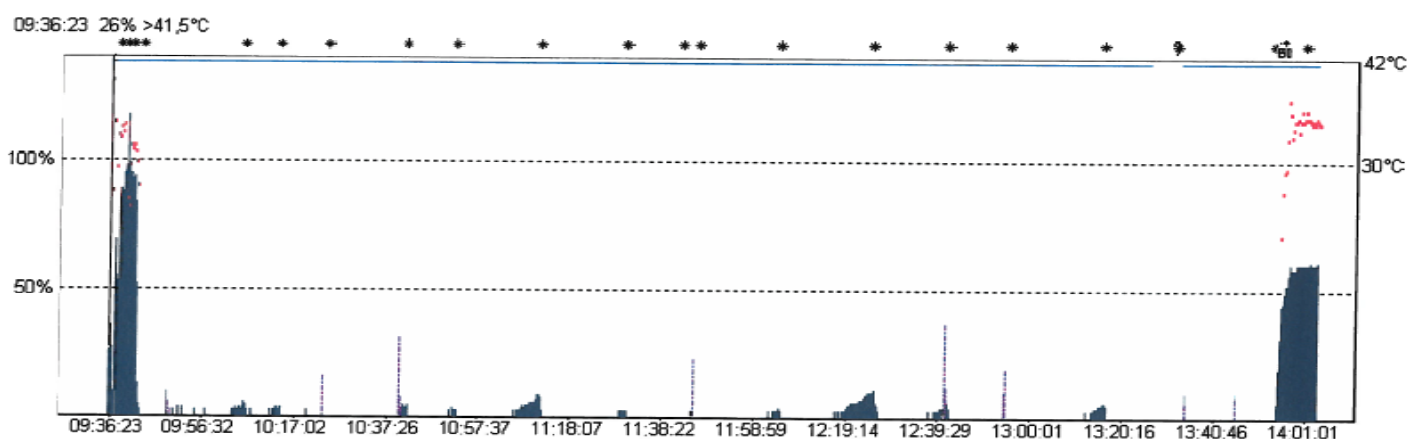
GRUPO II (GC)

PACIENTE 08 (RVS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	56
Peso (Kg)	60
Talla (m)	1,59
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	99,17
Tipo de intervención	Dermolipectomía inguinal
Duración Intervención (min)	265

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	130
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	91
TOF 0.8 (seg)	106
TOF 0.9 (seg)	136
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	116	117	116	121	117	116
FC (lpm)	57	65	55	58	69	80	77
PAM (mmHg)	83	83	83,5	99	101	116	113
StO ₂ (%)	99	100	100	99	100	100	98
Diuresis (ml)	138	0	0	0	30	30	65
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	no	no	no	no	no	no
Escala PQRS				49			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

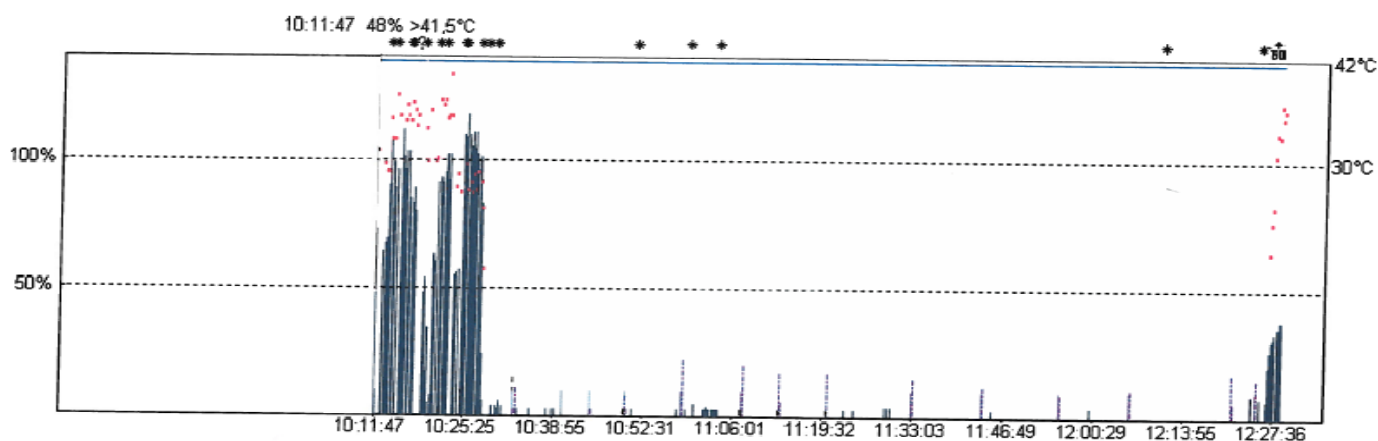
GRUPO II (GC)

PACIENTE 09 (ASC)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	61
Peso (Kg)	75
Talla (m)	1,46
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	141,67
Tipo de intervención	Reconstrucción mamaria derecha
Duración Intervención (min)	136

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	75
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	103
TOF 0.8 (seg)	118
TOF 0.9 (seg)	133
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	77	83	103	112	123	121
FC (lpm)	75	80	80	82	75	85	89
PAM (mmHg)	98	98	99	99	102	102	105
StO ₂ (%)	98	98	97	96	96	96	96
Diuresis (ml)	173	0	0	0	30	35	70
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				49			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

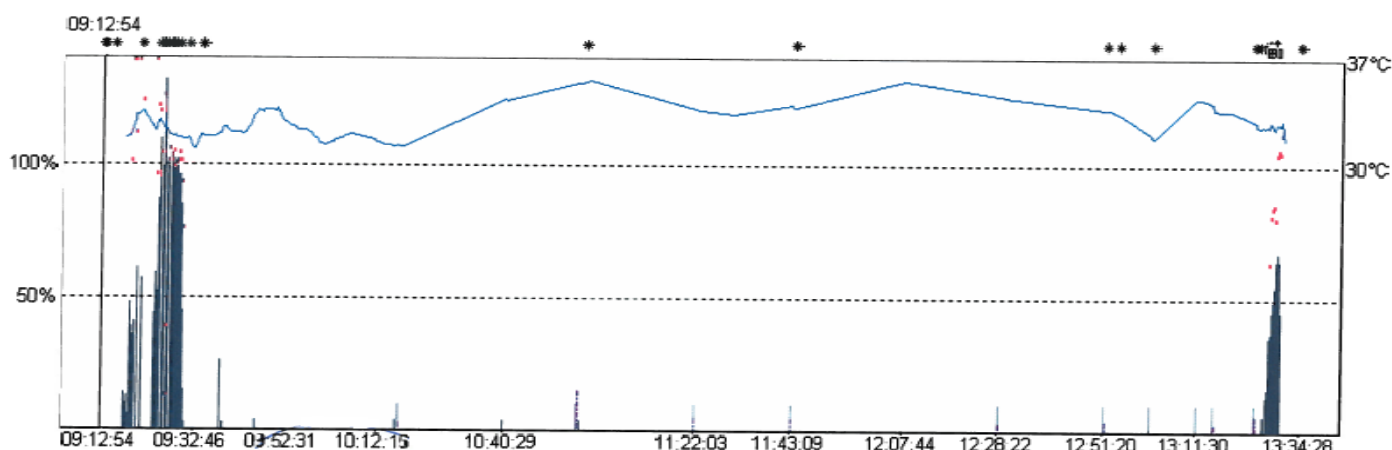
GRUPO II (GC)

PACIENTE 10 (PFPL)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	46
Peso (Kg)	96
Talla (m)	1,77
Sexo	Hombre
CICr (ml/min)	156,67
Tipo de intervención	Gastrectomía laparoscópica
Duración Intervención (min)	262

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	95
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	146
TOF 0.8 (seg)	146
TOF 0.9 (seg)	206
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	420	422	449	421	416	422	448	481

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	82	86	101	105	106	113
FC (lpm)	80	82	84	85	85	88	89
PAM (mmHg)	85,5	86	86	98	99	99,5	99
StO ₂ (%)	98	98	98	97	96	96	96
Diuresis (ml)	221	0	0	0	40	45	85
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				50			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

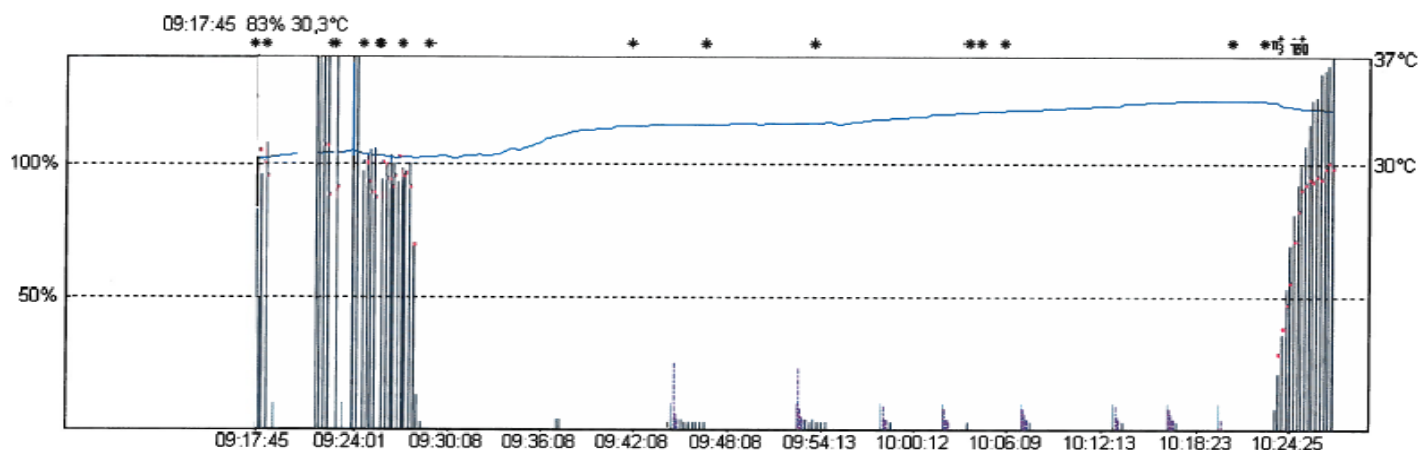
GRUPO II (GC)

PACIENTE 11 (PRH)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	21
Peso (Kg)	78
Talla (m)	1,72
Sexo	Hombre
ClCr (ml/min)	161,15
Tipo de intervención	Adenoidectomía
Duración Intervención (min)	67

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	60
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	240
TOF 0.8 (seg)	255
TOF 0.9 (seg)	270
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

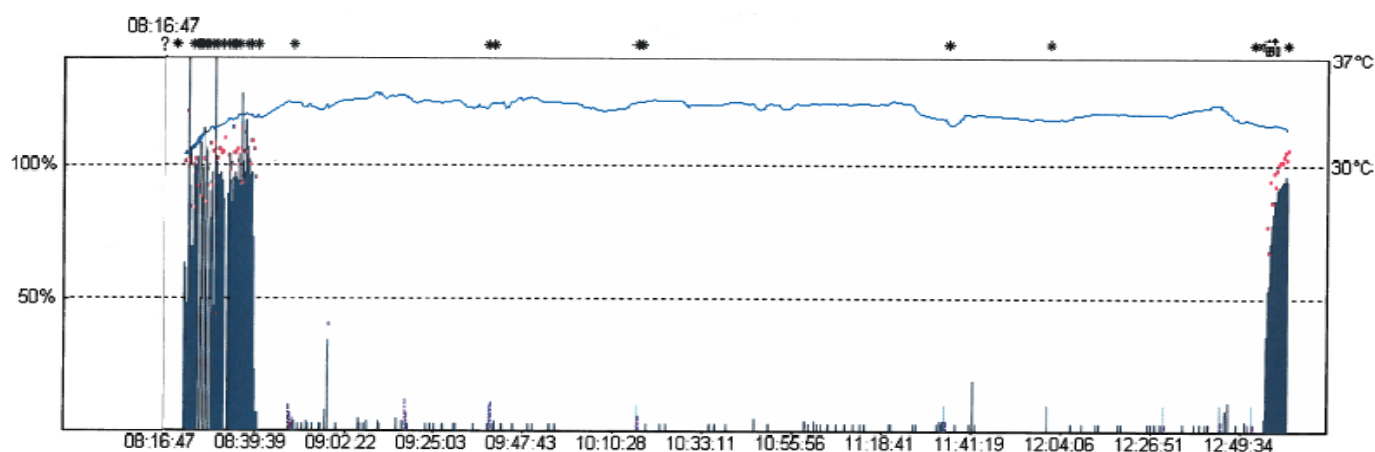
Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	91	93	96	94	99	101
FC (lpm)	54	55	55	58	58	60	62
PAM (mmHg)	100	102	102	104	104	105	107,5
StO ₂ (%)	100	100	100	100	100	99	99
Diuresis (ml)	179	0	0	0	40	45	75
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	no	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	53
Peso (Kg)	59
Talla (m)	1,60
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	75,75
Tipo de intervención	Reconstrucción mamaria
Duración Intervención (min)	273

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	134
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	88
TOF 0.8 (seg)	118
TOF 0.9 (seg)	178
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	506	500	512	487	466	448	472	513

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	95	100	102	106	106	107
FC (lpm)	65	65	68	70	70	72	75
PAM (mmHg)	104	104	105,7	105	106	106	107,5
StO ₂ (%)	99	99	99	99	98	98	98
Diuresis (ml)	136	0	0	0	30	20	50
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	no	no	no	no	no	no
Escala PQRS				49			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

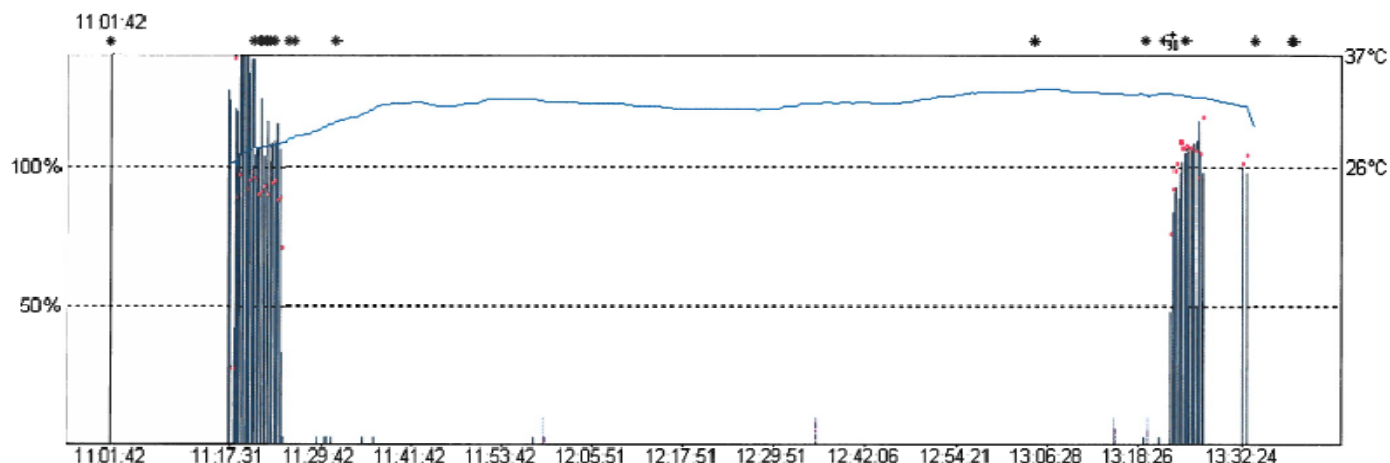
GRUPO II (GC)

PACIENTE 13 (DLPF)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	43
Peso (Kg)	96
Talla (m)	1,57
Sexo	Mujer
ClCr (ml/min)	183,22
Tipo de intervención	Histerectomía
Duración Intervención (min)	131

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	65
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	48
TOF 0.8 (seg)	48
TOF 0.9 (seg)	63
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	451	444	433	440	443	434	443	477

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	110	107	97	106	102	105
FC (lpm)	54	60	60	60	61	72	71
PAM (mmHg)	68	68	67	67	70	104	106
StO ₂ (%)	100	100	100	100	100	100	100
Diuresis (ml)	221	0	0	0	45	40	95
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	no	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

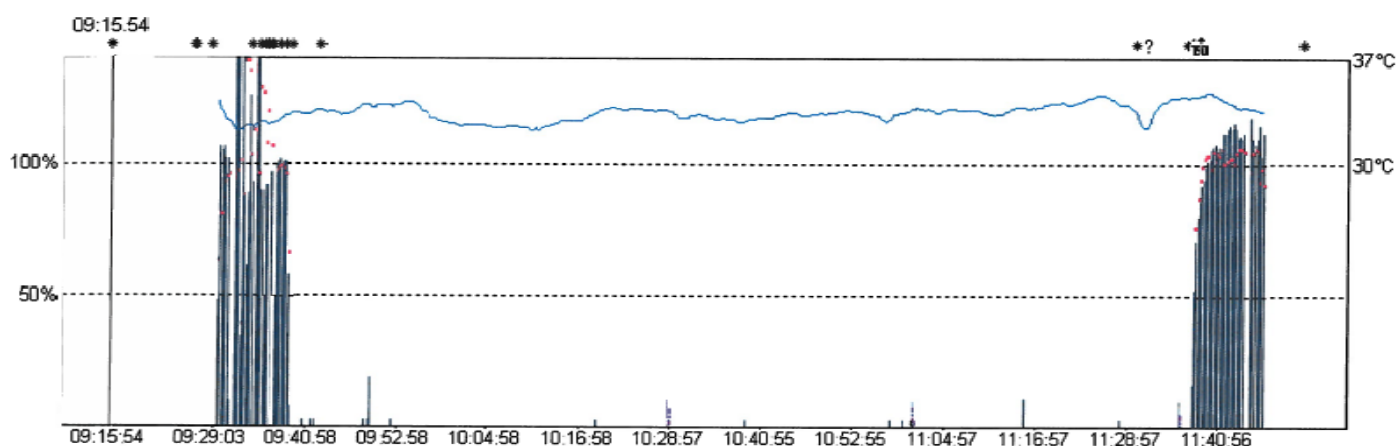
GRUPO II (GC)

PACIENTE 14 (AMLS)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	36
Peso (Kg)	71
Talla (m)	1,71
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	108,97
Tipo de intervención	Mastectomía
Duración Intervención (min)	145

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	72
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	61
TOF 0.8 (seg)	91
TOF 0.9 (seg)	106
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	431	429	538	436	423	427	435	453

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	88	107	98	105	106	99
FC (lpm)	55	56	56	60	62	62	63
PAM (mmHg)	70	68	68	68	72	104	105
StO ₂ (%)	99	99	99	99	100	100	100
Diuresis (ml)	163	0	0	0	35	35	65
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

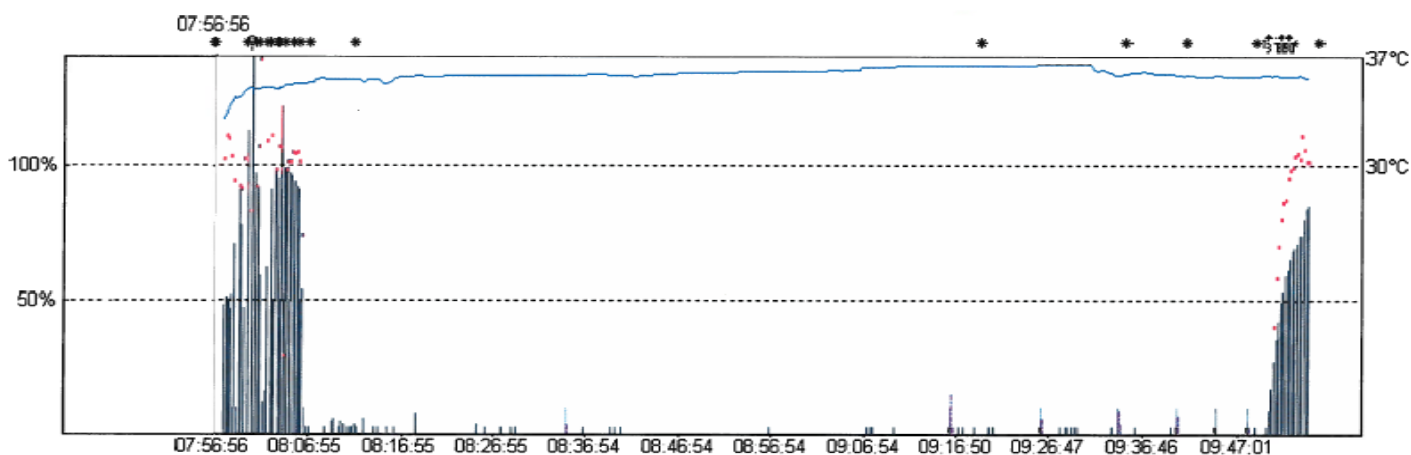
GRUPO II (GC)

PACIENTE 15 (JAC)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	64
Peso (Kg)	52
Talla (m)	1,51
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	77,76
Tipo de intervención	Polipectomía (Cirugía endoscópica nasosinusal)
Duración Intervención (min)	111

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	111
Condiciones de Intubación	1
TOF 0.7 (seg)	139
TOF 0.8 (seg)	154
TOF 0.9 (seg)	199
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	434	439	438	430	425	415	422	450

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	81	104	105	103	107	102
FC (lpm)	51	52	55	55	51	70	72
PAM (mmHg)	77	77	78	78	77	84	86
StO ₂ (%)	99	99	99	99	99	99	99
Diuresis (ml)	120	0	0	0	25	20	45
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				49			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

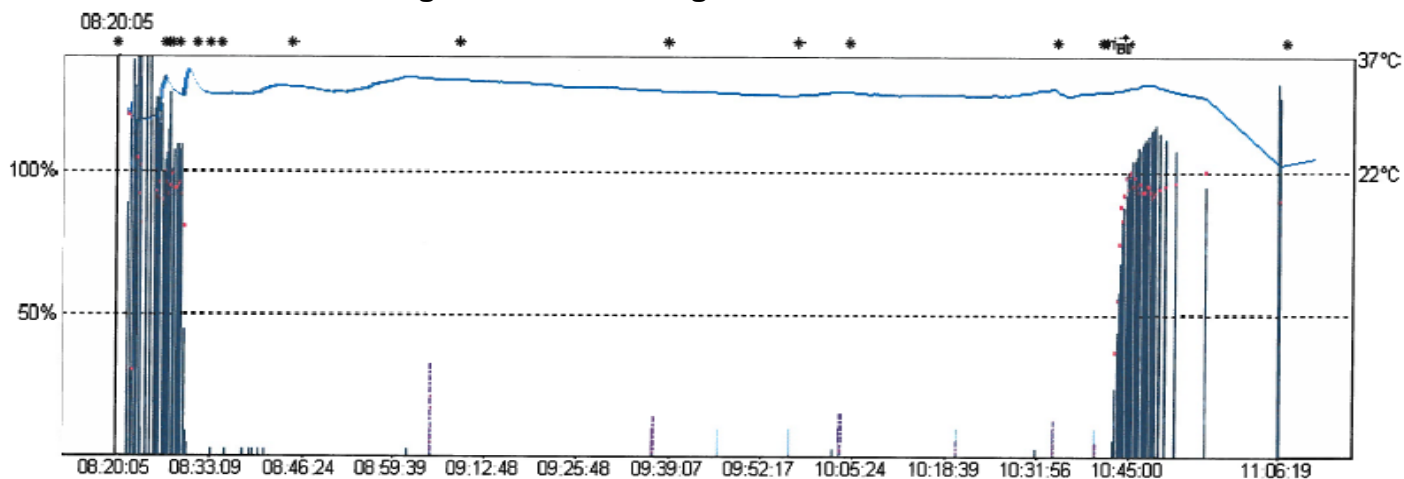
GRUPO II (GC)

PACIENTE 16 (IL)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	44
Peso (Kg)	70
Talla (m)	1,64
Sexo	Mujer
CICr (ml/min)	158,67
Tipo de intervención	Histerectomía abdominal
Duración Intervención (min)	145

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	98
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	113
TOF 0.8 (seg)	128
TOF 0.9 (seg)	158
RAM	No

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120	Max.
QTcF	462	463	467	461	443	445	494	458

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	76	95	94	95	97	101
FC (lpm)	55	55	58	58	59	60	80
PAM (mmHg)	63,5	64	64	64,5	66	89,5	105
StO ₂ (%)	100	100	100	100	100	100	100
Diuresis (ml)	161	0	0	0	40	25	75
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				42			42

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Dolor moderado
---	----------------

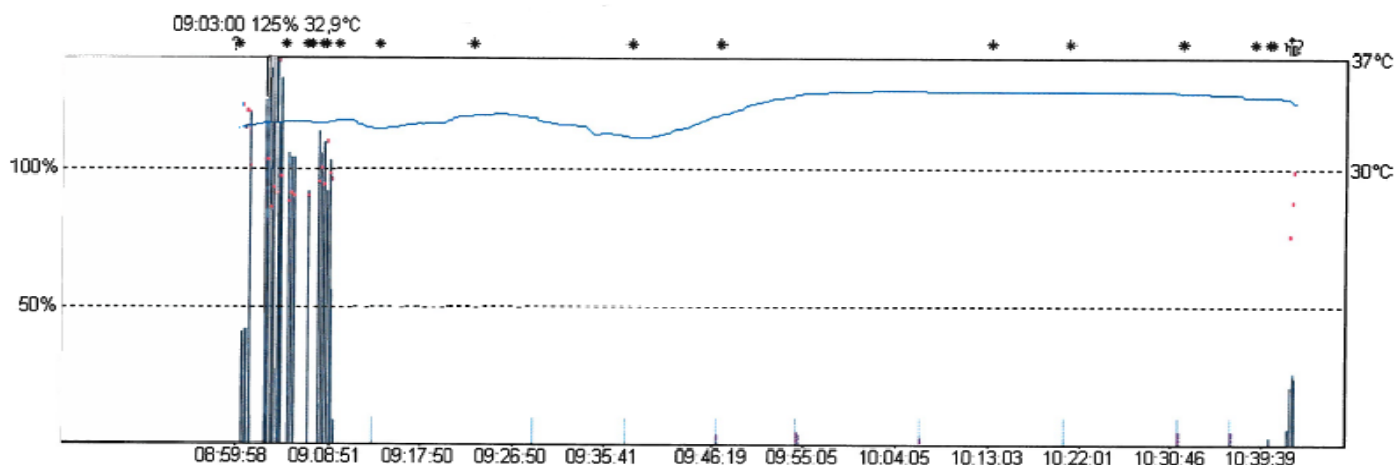
GRUPO II (GC)

PACIENTE 17 (EDCA)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	31
Peso (Kg)	64
Talla (m)	1,68
Sexo	Mujer
ClCr (ml/min)	164,71
Tipo de intervención	Mastectomía
Duración Intervención (min)	100

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	75
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	105
TOF 0.8 (seg)	120
TOF 0.9 (seg)	135
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	89	100	100	102	107	104
FC (lpm)	55	55	62	62	64	70	72
PAM (mmHg)	72	68	68	70	72	102	104
StO ₂ (%)	100	100	100	100	100	100	100
Diuresis (ml)	147	0	0	0	30	40	65
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				46			46

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Náuseas
---	---------

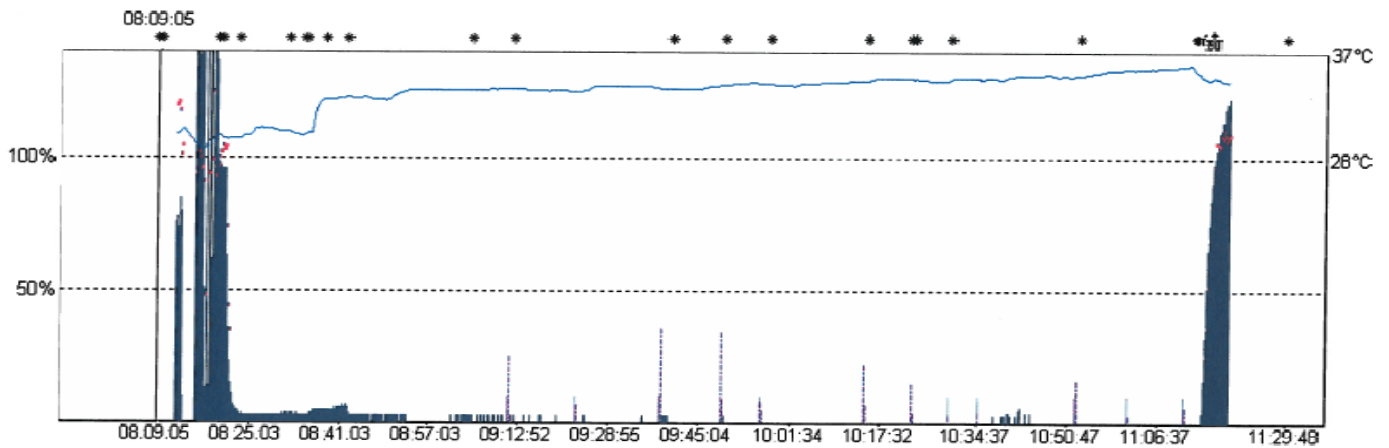
GRUPO II (GC)

PACIENTE 18 (DAM)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	30
Peso (Kg)	68
Talla (m)	1,71
Sexo	Hombre
ClCr (ml/min)	115,43
Tipo de intervención	Quiste mandibular
Duración Intervención (min)	177

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	224
Condiciones de Intubación	3
TOF 0.7 (seg)	128
TOF 0.8 (seg)	143
TOF 0.9 (seg)	158
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

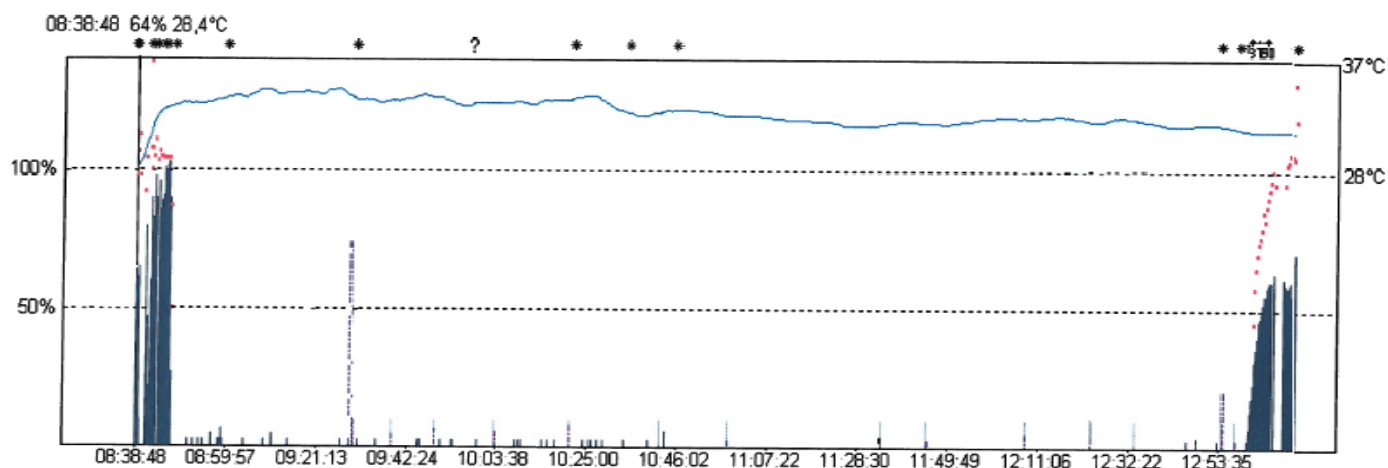
Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	83	107	109	112	108	109
FC (lpm)	55	58	58	60	62	64	64
PAM (mmHg)	70	68	68	68	72	104	105
StO ₂ (%)	100	100	100	100	100	100	100
Diuresis (ml)	156	0	0	0	30	30	65
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				46			46

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	Dolor moderado
---	----------------

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	64
Peso (Kg)	65
Talla (m)	1,60
Sexo	Hombre
CICr (ml/min)	76,23
Tipo de intervención	Cistectomía
Duración Intervención (min)	137

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	130
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	248
TOF 0.8 (seg)	307
TOF 0.9 (seg)	382
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	65	77	107	106	133	120
FC (lpm)	54	54	55	55	67	70	74
PAM (mmHg)	79	79	78	78	80	84	86
StO ₂ (%)	99	99	99	99	98	98	98
Diuresis (ml)	150	0	0	0	30	35	60
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	sí	no	no	no	no
Escala PQRS				49			49

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

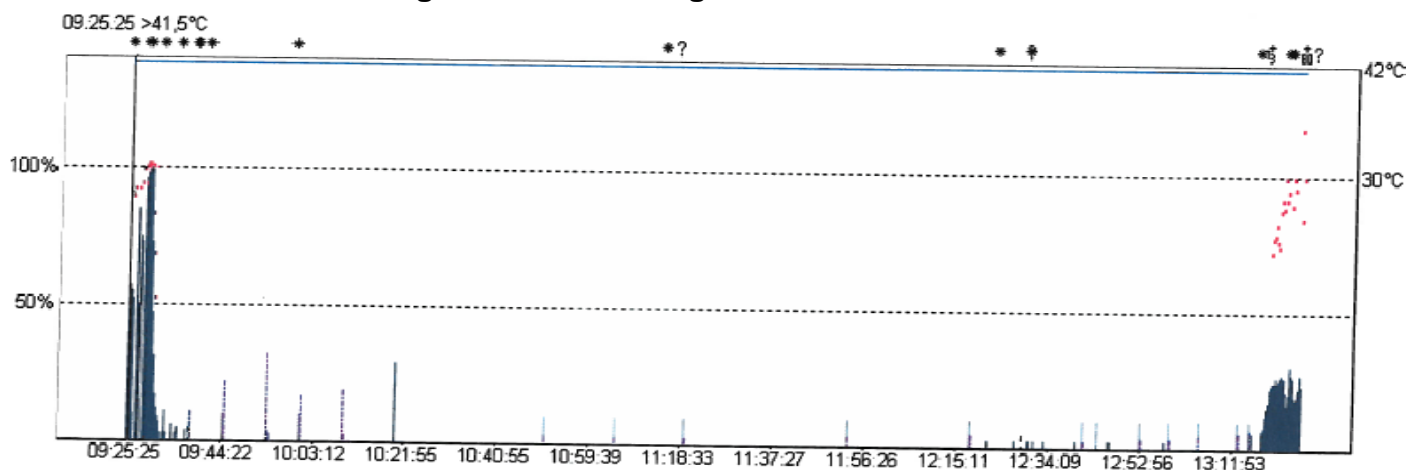
GRUPO II (GC)

PACIENTE 20 (MJMO)

1.- Parámetros demográficos

Edad (años)	56
Peso (Kg)	95
Talla (m)	1,55
Sexo	Mujer
ClCr (ml/min)	134,58
Tipo de intervención	Dermolipectomía
Duración Intervención (min)	226

2.- Registro Aceleromiográfico



3.- Parámetros de seguridad

Onset time	255
Condiciones de Intubación	2
TOF 0.7 (seg)	195
TOF 0.8 (seg)	240
TOF 0.9 (seg)	315
RAM	No
QTc	No registrado

4.- Parámetros de eficacia

Tiempo desde Sugammadex (min)	Basal	2	5	15	30	60	120
TOFr (%)	0	73	92	95	118	100	100
FC (lpm)	52	52	56	56	65	72	72
PAM (mmHg)	78	78	80	80	82	84	84
StO ₂ (%)	99	99	99	99	99	99	99
Diuresis (ml)	219	0	0	0	45	45	85
Recurarización (TOFr < 0.9)	sí	sí	no	no	no	no	no
Escala PQRS				50			50

Eventos adversos (≤ 24h postsugammadex)	No
---	----

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Los resultados en esta tesis muestran que sugammadex revierte de manera segura, rápida y eficiente el bloqueo neuromuscular profundo, inducido por rocuronio, en pacientes con ERET, al finalizar el proceso quirúrgico para TR de donante cadáver.

Al comparar con el Grupo Control compuesto por pacientes con función renal conservada, el tiempo hasta alcanzar un TOF ratio >0.9, considerado como el estándar de adecuada restauración de la función neuromuscular¹⁹³, los 315 segundos del Grupo TR respecto a los 165 segundos del GC aunque estadísticamente significativos tienen poca relevancia clínica. En el Grupo con ERET (Grupo TR) se observa una gran variabilidad en el tiempo hasta obtener TOF > 0.9: 33-668 versus 63-382 segundos en GC respectivamente.

Nuestros resultados obtenidos en pacientes con función renal preservada (CT) son similares a los de diferentes autores, al revertir el bloqueo profundo, tanto en adultos (Jones¹⁹⁴, Veiga¹⁹⁵, Geldner¹⁹⁶, Kitajima¹⁹⁷, Rahe-Meyer¹⁹⁸) como en población pediátrica (Suzuki¹⁹⁹, Yu²⁰⁰, Álvarez-Gómez²⁰¹, Hirano²⁰²).

En nuestro conocimiento, no existen estudios en los que se utilice sugammadex en pacientes con ERC sometidos a TR. Un avance de estos resultados se presentó en 2012 en el Congreso Europeo de Anestesiología de París (Machado de Souza²⁰³).

Los escasos trabajos descritos, de utilización de sugammadex con patología renal, se han realizado en animales de experimentación (de Boer²⁰⁴, Staals²⁰⁵, Bostan²⁰⁶), en casos individuales aislados (Briere²⁰⁷, Lobaz²⁰⁸, Medina²⁰⁹, Cordero²¹⁰), o en pacientes sometidos a diálisis en Unidades de Cuidados Intensivos (Cammu²¹¹, Binhas²¹²).

Estudios previos de Staals et al¹⁸⁷ han demostrado que la farmacocinética de sugammadex se altera significativamente por la ERC, puesto que la excreción renal es la principal vía de eliminación del fármaco.

El mecanismo de acción para revertir el efecto bloqueante de sugammadex, γ -ciclodextrina específicamente diseñada para unirse con muy alta afinidad (valores de constante de asociación k_{ass} de 1.79×10^7 mol/L) con el BNM rocuronio se realiza por un proceso de encapsulación (Bom²¹³, Bom²¹⁴), formando un complejo 1:1 en el plasma.

En efecto las moléculas de BNM libres en el plasma son capturadas por sugammadex y consecuentemente ocurre una disminución muy rápida de la concentración de BNM libre en plasma. Esto produce un gradiente de concentración entre el BNM libre en la unión neuromuscular y en el plasma, que desplaza las moléculas de rocuronio desde el compartimento periférico (incluyendo el compartimento del efecto: la unión neuromuscular) hacia el compartimento central donde las moléculas libres de BNM son de nuevo

encapsulados por sugammadex, produciendo una rápida restauración de la transmisión neuromuscular y función muscular. Por lo tanto, una dosis de sugammadex superior, es más eficaz para reducir la concentración de rocuronio libre en el plasma que una dosis menor (Aka²¹⁵).

Los pacientes con enfermedad renal tienden a experimentar una gran variabilidad en la respuesta a los fármacos, los BNM no son la excepción. Los factores que intervienen son, disminución en el CI renal del fármaco, mayor Vd, (volumen teórico que necesitaría un fármaco que se ha diluido hasta alcanzar la concentración plasmática) y metabólico o alteraciones en el estado de los fluidos.

Los BNM que dependen en cierta medida de la excreción renal pueden tener efectos prolongados y se recomienda utilizar la dosis más pequeña posible y una adecuada monitorización de la función neuromuscular en estos pacientes. Con rocuronio aproximadamente el 20-30% se excreta por vía renal y la duración de la acción se prolonga de forma significativa en los pacientes con insuficiencia renal.

Hay dos tipos de interacciones con otros fármacos que podrían ser de interés con sugammadex; interacciones por desplazamiento, cuando un fármaco desplaza rocuronio del complejo rocuronio-sugammadex que lleva a una posibilidad de reaparición del bloqueo neuromuscular y las interacciones de captura; cuando sugammadex podría encapsular a otro fármaco, por lo tanto, con reducción de las concentraciones plasmáticas libres y / o la eficacia del otro fármaco.

Solo con tres compuestos (flucloxacilina, ácido fusídico y toremifeno) se encontraron combinaciones críticas de K_{ass} y de la C_{max} , y por ello, con potencial para desplazar la molécula de rocuronio del complejo sugammadex-rocuronio, diseñado específicamente, para unirse con alta afinidad (Zwiers²¹⁶).

En el rango de dosis entre 0.1 a 16 mg.kg, la farmacocinética de sugammadex presenta una relación lineal dosis-dependiente (Staals¹³⁰). Su semivida de eliminación es de 100-150 min. No se metaboliza en el organismo y es aclarado casi al 100% por los riñones con un CI de 75-120 ml/min, aproximadamente igual a la TFG. Un estudio utilizando sugammadex marcado con C_{14} radiactivo (0.025 MBq/kg) mostró que, en voluntarios sanos, el 60% de la dosis se excretó en 6 h y sobre el 90% en 24 h (Peeters²¹⁷), siendo la eliminación respiratoria y por heces menor del 0.02%. Otros estudios sugieren una excreción entre el 59% al 80% en 24 h (Staals²⁰⁶).

En el único estudio farmacocinético realizado con bloqueo profundo comparando pacientes con ERC y normales, Gold²¹⁸ encuentra un CI de 8.2 vs 74.7 ml/kg y una semivida de eliminación de 995 vs 50.9 min respectivamente. Obteniendo un rápido y eficaz recobro de la función neuromuscular sin evidencia de recurarización en ninguno de los dos grupos.

Aunque sugammadex funciona en pacientes sometidos a TR, según nuestros resultados, tan eficientemente como en pacientes con función renal normal, por ser el mecanismo de acción de sugammadex independiente de la perfusión renal, ha de tenerse en cuenta que solamente el 29% del complejo rocuronio-sugammadex es eliminado en pacientes con ERET. Por ello debe existir un seguimiento adecuado con objeto de evitar posibles recurarizaciones o parálisis residual (existencia de signos clínicos de debilidad muscular asociado a evidencia objetiva de monitorización neuromuscular TOF < 0.9), en caso de mal funcionamiento del injerto. En nuestra serie el injerto funcionó de forma adecuada en todos los trasplantes antes de las doce horas y no hubo ningún problema de parálisis residual o de recurarización en el seguimiento clínico durante las veinticuatro horas siguientes.

No se han reportado casos de recurarización, utilizando dosis de reversión de bloqueo moderado de 2 mg/kg en IRT, pese a ello el laboratorio que lo fabrica (MSD²¹⁹), no recomienda su uso en pacientes con Cl Cr < 30 ml/min o que necesiten diálisis, aunque sugammadex puede ser dializado con los filtros de diálisis apropiados de alto flujo (Cammu²¹²) debido a que los estudios realizados en estos pacientes son todavía muy escasos.

La disminución del aclaramiento de sugammadex probablemente no explica la diferencia observada en el tiempo de recuperación de la función neuromuscular después de la reversión de un bloqueo profundo con este fármaco en pacientes con insuficiencia renal crónica. El volumen de distribución de sugammadex, sin embargo, es relativamente pequeño. Fármacos con este perfil farmacocinético pueden tener su tiempo de inicio de acción alterado por variaciones en su Vd. Sugammadex se distribuye a los tejidos menos vascularizados, permaneciendo principalmente en el compartimento central donde ejerce su acción.

En pacientes con ERC, el aumento de peso entre sesiones de diálisis afecta directamente al Vd, provocando un aumento mayor en la cantidad de retención de agua.

En el hospital donde se desarrolló el trabajo con el Grupo TR, los pacientes sometidos a TR de donante cadáver no son dializados rutinariamente antes de la cirugía. A causa del carácter de relativa urgencia del procedimiento y para reducir el tiempo de isquemia de órganos, sólo a los pacientes con cambios significativos en el examen clínico o pruebas de laboratorio se realiza la diálisis antes del trasplante. Podemos especular que hubo entre los reclutados, pacientes muy cerca de su peso magro, así como pacientes hipervolémicos. Esto podría explicar las diferencias encontradas no sólo en el momento de la recuperación de la función neuromuscular tras la administración de sugammadex, sino también la gran variabilidad en este grupo.

La eficiencia de la reversión por sugammadex depende de la administración de una dosis lo suficientemente grande para antagonizar los efectos de la masa del BNM ND en circulación, y una rápida distribución de

este antagonista en el sitio efector, en este caso el propio plasma. Varios autores¹⁹⁵⁻²⁰³ han demostrado que la dosis de sugammadex utilizada en este estudio (4 mg.Kg⁻¹) revierte de manera eficiente, con un margen adecuado de seguridad, un BNM profundo. La distribución del fármaco después de su administración inicial, sin embargo, puede estar influenciada por muchos factores, como el gasto cardíaco por ejemplo. El tiempo de recuperación de la función neuromuscular después de la reversión con sugammadex puede ser influenciada por el gasto cardíaco. Cuanto menor es el gasto cardíaco, mayor será el tiempo para la recuperación de la relación TOF > 0,9.²²⁰ El gasto cardíaco no se evaluó en los pacientes incluidos en este estudio.

Se observó una correlación directa entre el tiempo de diálisis y el tiempo de recuperación de la función neuromuscular, al menos en su fase inicial. Esta correlación puede reflejar los posibles efectos de la enfermedad renal crónica en la función miocárdica. La ERC causa cambios en el funcionamiento de los distintos sistemas, siendo el sistema cardiovascular uno de los más afectados. La HTA sistémica, HD y uremia pueden inducir cambios marcados en el miocardio comprometiendo tanto su presión sistólica como diastólica. A nivel gástrico tienen síntomas de reflujo gastrointestinal, especialmente con uremia elevada, por ello a la hora de una intervención quirúrgica debe realizarse una inducción en secuencia rápida para evitar la aspiración de contenido gástrico.

La gravedad de estas co-morbilidades depende de varios factores que incluyen no sólo el tratamiento adecuado, sino también de la severidad y la progresión de la enfermedad. Por lo tanto, es posible que los pacientes con una mayor duración de la enfermedad tengan la función cardíaca más afectada y, en estos pacientes, podemos esperar un retraso en la recuperación de la función neuromuscular después de la reversión con sugammadex.

Entre las medidas de seguridad que para la introducción de nuevos fármacos exigen tanto la FDA americana como la EMEA europea, basados en la normativa ICH-E14²²¹, una de ellas es el estudio cardiológico de la medición del segmento QT. En este estudio, mediante dispositivo Holter, se midió la prolongación del segmento QT corregido con el método de Fridericia, durante las dos horas siguientes a la administración de la dosis de sugammadex. El análisis de las diferencias en el QTcF no mostró signos de relevancia clínica, y en todos los casos el QTcF medido en cada uno de los diferentes tiempos fue más corto que el QTc basal en ambos grupos de pacientes.

Solamente, y probablemente debido a polimorfismo genético, cuando el intervalo QT es menor de 400 milisegundos parece estar asociado a un aumento del riesgo de presentar arritmias cardíacas. Se observó que el QTc F tiende a ser más corto conforme transcurre el tiempo siendo esto más evidente en pacientes sin patología renal. Resultados similares a los obtenidos por otros autores con dosis muy superiores a las utilizadas en este trabajo (de Kam^{222,223,224}). Sugammadex no produce alteraciones en la repolarización ni en pacientes renales sometidos a TR ni en pacientes con

función renal normal, al menos en el intervalo de tiempo que transcurre desde que se administra sugammadex hasta los 120 min siguientes.

En los pacientes renales crónicos, el complejo sugammadex-rocuronio, formado después de la encapsulación se mantiene en circulación durante días hasta que se elimine, en gran parte a través de diálisis. En nuestro estudio las cifras de diuresis encontradas en el grupo TR indican un excelente funcionamiento renal en las primeras dos horas, (235 ml en Grupo TR vs 377 ml en Grupo CT), por ello la eliminación del complejo rocuronio-sugammadex no se vio comprometida.

La exposición prolongada al fármaco, en teoría puede llevar a una disociación del complejo rocuronio-sugammadex, produciendo recurarización, pero se ha demostrado que debido a la alta afinidad de su unión, el complejo es muy estable. En nuestro estudio, en ambos grupos de pacientes, no se presentaron complicaciones clínicas o recurrencia del bloqueo neuromuscular como se ha demostrado previamente y en parte corroborado en este trabajo (Groudine¹³⁵, Ledowski²²⁵).

Sin embargo, el número de pacientes evaluados hasta ahora, incluso si se consideran los resultados de este estudio, sigue siendo pequeño. Por otra parte, el período de observación de los pacientes después de la administración de sugammadex y la recuperación completa de la función neuromuscular, en nuestro estudio, se limitó a dos horas. Se espera que los pacientes sometidos a TR hayan restaurado su función renal totalmente, pero esta recuperación no se produce rápidamente, sobre todo en lo que respecta a los trasplantes de donantes fallecidos. De acuerdo a nuestros resultados la función renal se normalizó en un período de tiempo muy corto (a las dos horas, 16 de ellos tenían una diuresis considerada como normal), y a las 24 horas, tras forzar la diuresis, una vez realizada la anastomosis arterial con manitol 20% y furosemida, tenían un funcionamiento correcto (incluida la paciente que se trasladó a Cuidados Intensivos).

Una de las principales limitaciones de este estudio es que el seguimiento monitorizado (función neuromuscular con TOF-Watch y medición con Holter del QT) de nuestros pacientes se realizó hasta las dos primeras horas, y solamente con signos clínicos durante las 24 horas siguientes y al alta hospitalaria. Por lo tanto, un seguimiento monitorizado más prolongado, probablemente habría sido más apropiado, incluso de días de duración. En nuestro caso se siguieron, por limitaciones del trabajo, solamente criterios clínicos a partir de las 2 horas.

Los estudios que incluyen BNM deben tener en cuenta los numerosos factores que pueden comprometer su farmacocinética y podrían por lo tanto influir en los resultados obtenidos. Recomendaciones a fin de garantizar las mejores condiciones para el estudio farmacodinámico de estos fármacos fueron hechas previamente por los investigadores con un conocimiento profundo sobre el tema y se siguieron en este estudio. Estas recomendaciones implican tanto a la elección de la técnica anestésica, como la selección de pacientes y el seguimiento y adecuada monitorización de la

función neuromuscular. Con objeto de que los datos obtenidos a partir de la monitorización mediante acelerometría para ser fiable, se debe prestar atención a la limpieza adecuada de la piel donde los electrodos están fijados, su disposición correcta, la calibración del dispositivo, así como una estabilización adecuada de la respuesta obtenida después de la estimulación eléctrica, el uso de estímulos apropiados, tanto en intensidad y duración, así como parámetros de estimulación incorporados como TOF.

Basándonos en el trabajo de Kopman²²⁶, una segunda estimulación tetánica a 50 Hz se llevó a cabo para reducir el tiempo requerido para estabilizar la respuesta a la estimulación TOF y para disminuir la posibilidad de que la estimulación repetida pueda conducir a un aumento de la respuesta evocada del músculo, el denominado fenómeno de la escalera (Staircase Phenomenon).

Pese a esta precaución, al revertir con sugammadex, el TOF ratio en los tiempos 15, 30, 60 y 120 minutos osciló entre 102 y 105% en ambos grupos. El fenómeno staircase al final de la monitorización no pudo evitarse en estos períodos de tiempo, en los que ya estaba normalizada la función neuromuscular. Aunque entra dentro del rango del +/- 5%, no invalida los resultados, pero sí indica la tremenda dificultad que supone mantener una adecuada monitorización en un paciente que ya está despierto y con movimientos que aunque involuntarios o no, pueden alterar la respuesta del acelerómetro piezoeléctrico y es una de las razones por las que la monitorización cuantitativa no se prolongó más allá de las dos horas siguientes.

El uso de escalas adecuadas de evaluación del resultado postoperatorio, de forma integral con diferentes dominios que aproximen de forma adecuada a la realidad fisiológica, cognitiva y emocional de nuestros pacientes, después de cualquier intervención quirúrgica es uno de los mejores indicadores de eficiencia y de calidad asistencial. En ese sentido hemos utilizado la escala creada por un grupo de expertos de diferentes países (PQRS post-operative quality recovery scale), modificada con cuatro dominios, por creer que es la que mejor nos indica el resultado postoperatorio (Roisi²²⁷) y que ha sido utilizada en estudios para comparar la calidad del recobro postoperatorio al revertir con sugammadex o con neostigmina (Lagarto²²⁸).

De acuerdo a los resultados obtenidos con esta escala (valora con 50 puntos la máxima calidad de recobro) en los tiempos de medición realizada, indican una óptima recuperación en ambos tiempos y con los dos grupos de pacientes (46.3 y 47,3 Grupo CT vs 45.8 y 44.9 en grupo TR sin diferencias estadísticamente significativas) con una eficiente calidad del despertar de nuestros pacientes.

Los escasos efectos adversos que se presentaron en ambos grupos pueden considerarse como no relevantes, pese a que el paciente que permaneció intubado y se trasladó a Cuidados Intensivos modifica los resultados finales de puntuación de la escala PQRS. En todo caso, esos

efectos adversos tuvieron solución farmacológica apropiada y no tuvieron relación con la utilización de sugammadex.

La capacidad de sugammadex para revertir el BNM profundo tiene importantes implicaciones clínicas durante las cirugías prolongadas que precisan BNM profundo. Actualmente con la posibilidad de mantener bloqueos profundos durante todo el tiempo de la cirugía, por disponer de un reversor capaz de antagonizar el bloqueo profundo con la dosis adecuada, somos capaces de asegurar las mejores condiciones quirúrgicas durante todo el tiempo que dure el proceso quirúrgico.

En los pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a trasplante renal, sugammadex a dosis de 4 mg.Kg^{-1} , revierte con eficacia el bloqueo neuromuscular profundo inducido por el rocuronio. Sin embargo, en estos pacientes la recuperación de la función neuromuscular después de la reversión es más lenta y sujeta a una mayor variabilidad en comparación con los individuos sanos. Una vez alcanzada la recuperación, no hubo signos de recurrencia del bloqueo neuromuscular. El período de evaluación, sin embargo, fue limitado, y el número de pacientes fue demasiado pequeño como para hacer recomendaciones sobre la seguridad del uso de este fármaco en pacientes con insuficiencia renal terminal, a pesar de que nuestros pacientes una vez trasplantados y con el injerto funcionando perfectamente, pueden considerarse como normales desde el punto de vista renal, pero no con respecto a las co-morbilidades que en el transcurso de su enfermedad renal crónica puedan haber adquirido y que alteran de forma relevante la farmacocinética y farmacodinamia de cualquier fármaco utilizado.

VI. CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

1.- El objetivo principal de este estudio fue investigar si el tiempo en que sugammadex 4.0 mg/kg alcanza una relación TOF ≥ 0.9 en pacientes con Enfermedad renal terminal sometidos a trasplante renal, es equivalente a la obtenida en sujetos con función renal normal.

2.- Sugammadex 4 mg/kg consigue una recuperación completa, eficaz y rápida del bloqueo neuromuscular profundo en ambos grupos de pacientes.

3.- Al considerar las características de los pacientes, edad, altura, sexo, peso, condiciones médicas pre-existentes y las co-morbilidades de la enfermedad sistémica, no tuvieron influencia ni afectaron la eficacia de la reversión con sugammadex.

4.- Se podría sugerir que la exposición prolongada al complejo sugammadex-rocuronio en el Grupo trasplante renal puede suponer un aumento del riesgo de disociación de dicho complejo y producir recurarización.

5.- El adecuado funcionamiento del injerto en todos nuestros pacientes (a las dos horas el 80% presentaron diuresis normal), disminuye el tiempo de exposición prolongada al fármaco y facilita su normal excreción.

6.- No se registraron, mediante monitorización cuantitativa de la función neuromuscular, ni por estimaciones clínicas; parálisis residual ni recurarización en ningún paciente.

7. La calidad de la recuperación postquirúrgica, medida por monitorización, cuestionario PQRS y evidencia clínica, a los quince minutos y dos horas fue considerada como excelente en ambos grupos.

8.- El análisis del segmento QT no mostró alteraciones de la repolarización, ni prolongación con respecto al valor basal.

9.- La capacidad de proporcionar bloqueo neuromuscular profundo a lo largo de un procedimiento quirúrgico hasta el final de la intervención, que puede ser revertido en un plazo de tiempo clínicamente útil, es una opción que asegura las mejores condiciones quirúrgicas y facilita en gran medida el resultado final.

10.- La utilización de sugammadex en la reversión del bloqueo neuromuscular en pacientes con insuficiencia renal crónica debe realizarse con precaución, con monitorización neuromuscular y seguimiento clínico durante las siguientes 24 horas para evitar parálisis residual o recurarización.

VII. ANEXOS

VII. ANEXOS



Región de Murcia
Consejería de Sanidad y Consumo



D. Manuel Nombela Gómez, Presidente del Comité Ético de Investigación Clínica del Área II de Salud,

CERTIFICA:

Que este Comité tuvo conocimiento y aprobó, en su reunión del 12 de septiembre de 2011 el trabajo:

"COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA REVERSIÓN CON SUGAMMADEX (BRIDION®) DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROFUNDO INDUCIDO POR ROCURONIO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL TERMINAL (HEMODIÁLISIS Y TRASPLANTE RENAL) Y EN PACIENTES CON FUNCIÓN RENAL NORMAL"

Y que de forma conjunta se realizara en el Servicio de Anestesia del Hospital Do Rem de la Universidad Federal de Sao Paulo (Brasil) y en el Servicio de Anestesia del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (España), para lo cual dos miembros de este servicio se trasladaron durante el mes de octubre al citado Hospital do Rem en Sao Paulo.

Y para que conste, a los efectos oportunos, lo firmo en Cartagena a trece de diciembre de dos mil once.

EL PRESIDENTE DEL CEIC



Fdo. Dr. Manuel Nombela Gómez



Hospital General Universitario
Santa Lucía
C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia

Anexo 1. CEIC del Hospital Universitario St^a Lucía de Cartagena (España).



São Paulo, 6 de janeiro de 2012

CEP Nº 1277/11

CONEP Nº:

Ilmo(a) Sr(a)

Pesquisador(a): CAMILA MACHADO DE SOUZA

Disciplina/Departamento: Anestesiologia/Cirurgia

Título do estudo: Avaliação da eficácia e segurança do Sugammadex (BRIDION®) na reversão do bloqueio neuromuscular profundo induzido pelo rocurônio em pacientes com insuficiência renal crônica terminal submetidos a transplante renal

Prezado(a) Pesquisador(a),

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo ANALISOU E APROVOU o(a) Emenda ao projeto (versão 1 de 14/dez/2011), incorporando a inclusão de grupo controle do projeto de pesquisa acima referenciado.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCALRECIDO

Título do projeto: “Avaliação da eficácia e segurança do Sugammadex (Bridion®) na reversão do bloqueio neuromuscular profundo induzido pelo rocurônio em pacientes com insuficiência renal crônica terminal submetidos a transplante renal”.

O Sr(a) está sendo convidado a participar de um estudo que visa avaliar a eficiência de um medicamento na reversão dos efeitos do relaxante muscular utilizado durante a anestesia. Para a realização de um procedimento cirúrgico sob anestesia geral é necessário administrar um bloqueador neuromuscular que atua sobre todos os músculos do corpo, promovendo relaxamento e paralisia durante toda a cirurgia. Ao final do ato cirúrgico, o efeito deste medicamento precisa ser revertido para que a função muscular volte ao normal. O Sugammadex (Bridion®) é um medicamento desenvolvido para reverter o efeito de um bloqueador neuromuscular específico, o rocurônio. O objetivo deste estudo é comparar o funcionamento deste medicamento em pacientes com doença renal em relação aos pacientes saudáveis.

O Estudo será realizado da seguinte maneira: após o início da anestesia, quando você já estiver adormecido, colocaremos um aparelho na sua mão que fica estimulando o nervo e medindo a resposta muscular. Esta é a maneira pela qual avaliamos a força muscular no intra-operatório. Faremos o relaxante muscular e manteremos uma infusão contínua durante toda a cirurgia. Quando administramos o relaxante muscular, o músculo para de contrair, apesar do estímulo do nervo. Desta forma sabemos que o relaxante muscular está fazendo efeito. Ao final da cirurgia, faremos a reversão do relaxante muscular com o Sugammadex (Bridion®) e registraremos o tempo que a função muscular, medida através daquele aparelho na mão, demora para voltar ao normal. Após o despertar, você será encaminhado a uma sala de recuperação, para onde são encaminhados todos os pacientes submetidos à anestesia. Nesta sala, você permanecerá com o aparelho na mão, medindo a força da sua contração muscular por duas horas, a cada 15 minutos. Passadas estas duas horas você irá para o quarto e será reavaliado diversas vezes pela equipe envolvida na pesquisa até que se completem 24 horas da administração do Sugammadex. Durante estas 24 horas, você ficará monitorizado com um aparelho chamado Holter, que registra o seu ritmo cardíaco a tempo todo para análise posterior.

Os riscos relacionados ao estudo são pequenos. O risco de reações alérgicas, arritmias ou qualquer outro efeito colateral é muito baixo como foi demonstrado por outros estudos. A monitoração da função muscular pode causar algum grau de desconforto. O estímulo do nervo é feito através de choques de baixíssima intensidade na região do punho. Este método já foi utilizado antes e é o método recomendado para este tipo de avaliação. A maioria dos pacientes tolera muito bem os estímulos, especialmente sob o efeito residual dos anestésicos na sala de recuperação.

A participação no estudo é voluntária, não havendo assim qualquer benefício direto para o participante. Somente no final do estudo poderemos avaliar com precisão a eficácia do Sugammadex nos pacientes renais crônicos. É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e abandono do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a Dra. Camila Machado de Souza que pode ser encontrada no endereço Rua Napoleão de Barros, 715 – 5º andar, tel: (11) 5576-4069. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, tel: (11) 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: cepunifesp@epm.br.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, e somente serão utilizadas para este estudo. O Sr(a) tem o direito de se manter atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, e resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se houver qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo a estudo Avaliação da eficácia e segurança do Sugammadex (Bridion®) na reversão do bloqueio neuromuscular profundo induzido pelo rocurônio em pacientes com insuficiência renal crônica terminal submetidos a transplante renal: comparação com pacientes saudáveis.

Eu discuti com a Dra. Camila Machado de Souza sobre a minha decisão em participar neste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Data _____

Data _____

* para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Data _____

Anexo 3. Consentimiento informado del Hospital de la Universidad Federal de São Paulo (Brasil).

TIEMPO Sugammadex	0	2	5	10	30	60	120
SpO₂							
BP sys							
BP dias							
HR							
Diuresis							

TEST DE EXTUBACION Y RECOBRO EN REANIMACION

¿Ocurrió reoxygenización? No / Si → Valor más bajo de T4/T1 ratio _____

→ Tiempo de recobro T4/T1 a 0.9 _____

1. Nivel subjetivo de conciencia:

- a) Despierto y orientado.
- b) Se despierta con estimulación mínima.
- c) Responde solo a estimulación táctil.

2. ¿Puede el paciente cooperar? No / Si → Si la respuesta es positiva continúe con las cuestiones 3 y 4.

3. ¿Puede el paciente mantener la cabeza subida durante 5 segundos? No / Si

4. ¿Tiene el paciente debilidad muscular generalizada? No / Si

Anexo 4. Hoja de recogida de datos con los signos clínicos. Test de extubación y RAM.

PQRS (post-operative quality recovery scale) modificada

Cuatro dominios

1.- Factores fisiológicos: tres medidas ($T_0 + T_{15} + T_{120}$)

- 1.a. PAS 3=90-140, 2=70-89 o 141-180, 1=<70 o < 180 mm Hg
- 1.b. FC 3=45-100, 2=35-44 o 101-139, 1=<35 o > 140 l.p.m.
- 1.c. Temperatura 3=36-37.6 2=35-35.9 o 37.7-38.9 1=< 35 o >39 °C
- 1.d. Oxígeno utilizado para mantener Sat O₂
 - 3= oxígeno utilizado por protocolo o no utilizado
 - 2= cualquier Sat O₂ < 95% que requiere oxígeno
 - 1=cualquier Sat O₂ <90% que requiere oxígeno
- 1.e. Vía aérea:
 - 3= automantenimiento vía aérea permeable,
 - 2= mantenimiento de vía aérea con soporte,
 - 1= dispositivo in situ
- 1.f. Agitación:
 - 3= no signos de agitación,
 - 2= muestra ocasionalmente agitación,
 - 1= agitación severa
- 1.g. Consciencia:
 - 3= completamente despierto,
 - 2= se despierta con estimulación auditiva o física,
 - 1= no despertable
- 1.h. Por favor tóquese la nariz o levante la cabeza
 - 3= sigue las ordenes completamente,
 - 2= responde apropiadamente pero es incapaz de completar el requerimiento,
 - 1= sin respuesta o respuesta sin objetivo.

Puntuación primer dominio: 21-8

2. Factores nociceptivos

- 2.a. Al enseñarle la escala con cinco caras, indique cual es de forma más segura la que describe su nivel de dolor en este momento (1-5)
- 2.b. Al enseñarle la escala con cinco caras, indique cual es de forma más segura la que describe su sensación de nauseas o vómito en este momento (1-5)

Puntuación segundo dominio: 10-2

3. Factores emocionales

3.a. Al enseñarle la escala con cinco caras, indique cual es de forma más segura la que describe en qué medida se siente triste, decaído o deprimido en este momento (1-5)

3.b. Al enseñarle la escala con cinco caras, indique cual es de forma más segura la que describe en qué medida se siente ansioso o nervioso en este momento (1-5).

Puntuación tercer dominio: 10-2

4.- Factores cognitivos

4.1. por favor dígame su nombre, la ciudad donde estamos y su fecha de nacimiento (registrar el número de respuestas correctas 1-3)

4.2. voy a leerle una lista de números, escuche cuidadosamente y cuando acabe, por favor repítalos en el orden que yo los he leído:

1	6,7
2	2,5,3
3	6,3,8,2
4	5,7,3,6,1
5	4,3,9,5,2,8
6	1,7,9,5,3,2,4

Puntuación cuarto dominio: 9-2

Primer dominio	Segundo dominio	Tercer dominio	Cuarto dominio	PUNTUACIÓN FINAL
21-8	10-2	10-2	9-2	50-14

Anexo 5. Escala de recobro y de calidad^{228,229}.

GRUPO INSUFICIENCIA RENAL T.

Medicación administrada preanestesia

0h

PROPOFOL
TCI 4 µg.ml⁻¹

ROCURONIO
0,6 mg·kg⁻¹

FENTANILO
3-5 µg·Kg⁻¹.min⁻¹

BIS level 35-55

0,4-0,5 mg· Kg⁻¹.h⁻¹

0,1-0,3 µg· Kg⁻¹.min⁻¹

PTC < 2 respuestas

PTC < 2 respuestas

TOTAL DOSIS =

TOTAL DOSIS =

TIEMPO =

Período de estabilización y calibración TOF Watch

INTUBACION

FIN CIRUGIA

SUGAMMADEX
4 mg·kg⁻¹

T4/T1>0,9
EXTUBACION

TIEMPO	0	15	30	45	1h	1h15	1h30	1h45	2h	2h15	2h30	2h45	3h	3h15	3h45	4h	4h15	4h30	4h45	
BP sys																				
BP dias																				
HR																				
SO2%																				
CO2																				
TOF rat																				
TOF count																				

TIEMPO	0	2	5	10	30	60	120
Sugammadex							
SpO ₂							
BP sys							
BP dias							
HR							
Diuresis							

Rocuronio onset Time _____ Tiempo de recobro T4/T1 a 0.7 _____
 Dosis Total rocuronio _____ Tiempo de recobro T4/T1 a 0.8 _____
 Escala intubacion _____ **Tiempo de recobro T4/T1 a 0.9 _____**

Anexo 6. Hoja de recogida de datos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Yost CS, Niemann CU. Anestesia en el Trasplante de Órganos Abdominales. En: Miller RD, editor. Miller Anestesia. 7ª Ed. Barcelona: Elsevier; 2010.p.1921-50.
- ² Cabrera SS. Definición y clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica. Prevalencia. Claves para el diagnóstico precoz. Factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Nefrología. 2004; 24 Suppl 6:S27-34.
- ³ K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. Am J Kidney Dis. 2002; 39 Suppl 1: S1-266.
- ⁴ Levey A, Bosch J, Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999; 130: 461-70.
- ⁵ Murillo GG. La fórmula de Cockcroft-Gault. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2005; 43(1):69-70.
- ⁶ Chen SC, Su HM, Tsai YC, Huang JC, Chang JM, Hwang SJ, et al. Framingham risk score with cardiovascular events in chronic kidney disease. PLoS One. 2013; 8 (3):e60008.
- ⁷ Mann JFE, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomized study. J Am Soc Nephrol 14: 641-7, 2003.
- ⁸ Rang ST, West NL, Howard J, Cousins J. Anaesthesia for Chronic Renal Disease and Renal Transplantation. Eur Urol. 2006; 4(6):246-56.
- ⁹ García-García M, García-Valero J, Mourad G, Argilés A. Urinary and serum beta 2-microglobulin in living related kidney donors and in renal failure. Contrib Nephrol. 1995; 112:77-82.
- ¹⁰ Price RG. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG) as an indicator of renal disease. Curr Probl Clin Biochem. 1979; 9:150-63.
- ¹¹ Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. J Am Soc Nephrol. 2003; 14(10):2534-43.
- ¹² Sladen RN. Fisiología renal. En: Miller RD, editor. Miller Anestesia. 7ª Ed. Barcelona: Elsevier; 2010.p.207-242.
- ¹³ Schmid S, Jungwirth B. Anaesthesia for renal transplant surgery: an update. Eur J Anaesthesiol. 2012; 29: 552-58.

-
- ¹⁴ Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1998; 32 Suppl 3:S112-9.
- ¹⁵ Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60(5):434-80.
- ¹⁶ Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. *Circulation.* 2007; 116 (13):1465-72.
- ¹⁷ Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Impact of hypertension on cardiomyopathy, morbidity and mortality in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1996; 49(5):1379-85.
- ¹⁸ Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000; 342 (3): 145-53.
- ¹⁹ Zlotnick DM, Axelrod DA, Chobanian MC, Friedman S, Brown J, Catherwood E, et al. Non-invasive detection of pulmonary hypertension prior to renal transplantation is a predictor of increased risk for early graft dysfunction. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25(9):3090-6.
- ²⁰ Martínez BS, Gasanova I, Adesaanya AO. Anesthesia for Kidney Transplantation- A Review. *J Anesth Clin Res.* 2013; 4 (1): 270.
- ²¹ Baxi V, Jain A, Dasgupta D. Anaesthesia for renal transplantation: an update. *Indian J Anaesth.* 2009; 53(2):139-47.
- ²² Busque S, Melcher M, Angeloti T. Trasplante renal: de cadáver y donante vivo. En: Jaffe RA, Samuels SI, editores. *Anestesia de bolsillo con Procedimientos en el Quirófano.* 3ª ed. Madrid: Marbán; 2006.p.541-2.
- ²³ Periera BJ, Wright TL, Schmid CH, Levey AS. The impact of pretransplantation hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation.* 1995; 60(8):799-805.
- ²⁴ Harnett JD, Kent GM, Foley RN, Parfrey PS. Cardiac function and hematocrit level. *Am J Kidney Dis.* 1995; 25(4 Suppl 1):S3-7.
- ²⁵ Mix TC, Kazmi W, Khan S, Ruthazer R, Rohrer R, Pereira BJ, et al. Anemia: a continuing problem following kidney transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2001; 38(4):803-12.

-
- ²⁶ Collins AJ, Brenner RM, Ofman JJ, Chi EM, Stuccio-White N, Krishnan M, et al. Epoetin alfa use in patients with ESRD: an analysis of recent US prescribing patterns and hemoglobin outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2005; 46(3):481-8.
- ²⁷ Fellner SK, Lang RM, Neumann A, Korcarz C, Borow KM. Cardiovascular consequences of correction of the anemia of renal failure with erythropoietin. *Kidney Int.* 1993 Dec; 44(6):1309-15.
- ²⁸ Mayer G, Thum J, Cada EM, Stummvoll HK, Graf H. Working capacity is increased following recombinant human erythropoietin treatment. *Kidney Int.* 1988; 34(4):525-8.
- ²⁹ Marsh JT, Brown WS, Wolcott D, Carr CR, Harper R, Schweitzer SV, et al. rHuEPO treatment improves brain and cognitive function of anemic dialysis patients. *Kidney Int.* 1991; 39(1):155-63.
- ³⁰ Brunkhorst R, Nonnast-Daniel B, Koch KM, Frei U. Hypertension as a possible complication of recombinant human erythropoietin therapy. *Contrib Nephrol.* 1991;88:118-25.
- ³¹ Eckardt KU. Cardiovascular consequences of renal anaemia and erythropoietin therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 1999; 14(5):1317-23.
- ³² Marsh J, Andrews PA. Management of the diabetic patient approaching end-stage renal failure. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2002; 2:121-6.
- ³³ Norio K, Mäkisalo H, Isoniemi H, Groop PH, Pere P, Lindgren L. Are diabetic patients in danger at renal transplantation? An invasive perioperative study. *Eur J Anaesthesiol.* 2000; 17(12):729-36.
- ³⁴ Goodman WG. Calcium and Phosphorus Metabolism in Patients who have Chronic Kidney Disease. *Med Clin Nort Am.* 2005; 89:631-47.
- ³⁵ Abboud H, Henrich WL. Clinical Practice. Stage IV Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2010; 362: 56-65.
- ³⁶ Merrill JP, Murray JE, Harrison JH, Guild WR. Successful homotransplantation of the human kidney between identical twins. *J Am Med Assoc.* 1956;160(4): 277-82.
- ³⁷ Joyce AT, Lacoviello JM, Nag S, Sajjan S, Jilinskaia E, Throop D, et al. End-stage renal disease-associated managed care costs among patients with and without diabetes. *Diabetes Care.* 2004; 27(12):2829-35.
- ³⁸ Kontodimopoulos N, Niakas D. Overcoming inherent problems of preference-based techniques for measuring health benefits: an empirical study in the context of kidney transplantation. *BMC Health Serv Res.* 2006;6:3.

-
- ³⁹ Lemmens HLM. Kidney transplantation: recent developments and recommendations for anesthetic management. *Anesthesiol Clin North America*. 2004; 22 (4): 651-62.
- ⁴⁰ Otero A, Conde J, Martín de Francisco AL, Solozábal C. Relación con las unidades de diálisis peritoneal. La diálisis peritoneal en centros extrahospitalarios. *Nefrología* 2006; 26 Suppl 8: S70-3.
- ⁴¹ Alcázar R, Maduell F, Martí A. Reconocimiento de las distintas modalidades de hemodiálisis. *Nefrología*. 2006; 26 Suppl 8: S22-33.
- ⁴² García García M, Oppenheimer F, Valencia J. Valoración y seguimiento de inclusión en lista de espera para trasplante renal. *Nefrología* 2006; 26 Suppl 8: S60-9.
- ⁴³ Rabey PG. Anesthesia for renal transplantation. *Br J Anaesth*. 2001; 1: 24-7.
- ⁴⁴ Guirado Perich L, Oppenheimer Salinas F. Trasplante renal de donante vivo. En: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editores. *Nefrología al día [monografía en Internet]*. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 2012 [citado 12 Noviembre 2013]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed35.chapter1877>.
- ⁴⁵ Torras Ambros J, Sánchez Fructuoso A, Cruzado Garrit J. Evaluación del donante cadáver, preservación renal y donante a corazón parado. En: Lorenzo-Sellarés V, López-Gómez JM, editores. *Nefrología al día [monografía en Internet]*. Barcelona: Sociedad Española de Nefrología/Plusmedical; 2013 [citado 12 Noviembre 2013]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed80.chapter2833>.
- ⁴⁶ Dauri M, Costa F, Servetti S, Sidiropoulou T, Fabbi E, Sabato AF. Combined general and epidural anesthesia with ropivacaina for renal transplantation. *Minerva Anesthesiol*. 2003; 69: 873-84.
- ⁴⁷ Smith S, Jungwirth B. Anaesthesia for renal transplant surgery: an update. *Eur J Anaesthesiol*. 2012; 29: 552-8.
- ⁴⁸ Schnuelle P, Johannes van der Woude F. Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature. *Transpl Int*. 2006; 19: 947-59.
- ⁴⁹ Strauss RG, Pennell BJ, Stump DC. A randomized, blinded trial comparing the hemostatic effects of pentastarch versus hetastarch. *Transfusion*. 2002; 42: 27-36.
- ⁵⁰ Nearman HS, Herman ML. Toxic effects of colloids in the intensive care unit. *Crit Care Clin*. 1991; 7: 713-23.

-
- ⁵¹ Walters BA, Van Wyck DB. Benchmarking iron dextran sensitivity: reactions requiring resuscitative medication in incident and prevalent patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2005; 20: 1438-42.
- ⁵² Bergman BA, Andreen M, Blomback M. Plasma substitution with 3% dextran-60 in orthopedic surgery: influence on plasma colloid osmotic pressure, coagulation parameters, immunoglobulins and other plasma constituents. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990; 34:21-9.
- ⁵³ Deman A, Peeters P, Sennesael L. Hydroxyethyl starch does not impair immediate renal function in kidney transplant recipients: a retrospective, multicentre analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1999; 14: 1517-20.
- ⁵⁴ Thomsen HS, Lokkegaard H, Munck O. Influence of normal central venous pressure on onset of function in renal allografts. *Scand J Urol Nephrol*. 1987; 21:143-5.
- ⁵⁵ Cralier M, Squifflet JP, Pirson Y, Gribomont B, Alexandre GP. Maximal hydration during anaesthesia increases pulmonary arterial pressures and improves early function of human renal transplants. *Transplantation*. 1982; 34: 201-4.
- ⁵⁶ Hestin D, Mertes PM, Hubert J, Claudon M, Mejat E, Renoult E, et al. Relationship between blood pressure and renin, angiotensin II and atrial natriuretic factor after renal transplantation. *Clin Nephrol*. 1997; 48:98-103.
- ⁵⁷ Ferris RL, Kittur DS, Wilasrusmee C, Shah G, Krause E, Ratner L. Early hemodynamic changes after renal transplantation: determinate of low central venous pressure in the recipients and correlation with acute renal dysfunction. *Med Sci Monit*. 2003; 9: 61-6.
- ⁵⁸ Kellum JA, Decker J. Use of dopamine in acute renal failure. A metaanalysis. *Crit Care Med*. 2001; 29: 1526-31.
- ⁵⁹ Marik PE. Low-doses of dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2002; 28: 877-83.
- ⁶⁰ Smith S, Jungwirth B. Anaesthesia for renal transplant surgery: an update. *Eur J Anaesthesiol*. 2012; 29: 552-8.
- ⁶¹ Novis BK, Roizen MF, Aronson S, Thisted RA. Association of preoperative risk factors with postoperative acute renal failure. *Anesth Analg*. 1994; 78: 143-9.
- ⁶² Sarin Kapoor H, Kaur R, Kaur H. Anaesthesia for renal transplant surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51: 1354-67.
- ⁶³ Elston AC, Bayliss MK, Park GR. Effect of renal failure on drug metabolism by the liver. *Br J Anaesth*. 1993; 71: 282-90.

-
- ⁶⁴ Reidenberg MM. Biotrasformation of drugs in renal failure. *Am J Med.* 1977; 62: 482-5.
- ⁶⁵ Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. The Pharmacokinetics of Midazolam in Chronic Renal Failure Patients. *Anesthesiology.* 1983; 59:390-4.
- ⁶⁶ Ickx B, Cockshott ID, Barvais L, Byttebier G, De Pauw L, Vandesteene A, et al. Propofol infusion for induction and maintenance of anaesthesia in patients with end-stage renal disease. *Br J Anaesth.* 1998; 81: 854-60.
- ⁶⁷ Simons PJ, Cockshott ID, Glen JB, Gordon EA, Knott S, Ruane RJ. Disposition and pharmacology of propofol glucuronide administered intravenously to animals. *Xenobiotica.* 1992; 22: 1267-73.
- ⁶⁸ Kirvela M, Olkkola KT, Rosenberg PH, Yli-Hankala A, Samela K, Lindgren L. Pharmacokinetics of propofol and haemodynamic changes during induction of anaesthesia in aemic patients. *Br J Anaesth.* 1002; 68: 178-82.
- ⁶⁹ Nathan N, Debord J, Narcisse F, Dupuis JL, Lagarde M, Benevent D, et al. Pharmacokinetics of propofol and its conjugates after continuous infusion in normal and in renal failure patients: a preliminary study. *Acta Anesthesiol Belg.* 1993; 44: 77-85.
- ⁷⁰ Bito H, Ikeda K. Effects of total flow rate on concentration of degradation products generated by reaction between sevoflurane and soda-lime. *Br J Anaesth.* 1995; 74: 667-9.
- ⁷¹ Conzen PF, Nuscheler M, Melotte A, Verhaegen M, Leupolt T, Van Aken H, et al. Renal function and serum fluoride concentrations in patients with stable renal insufficiency after anesthesia with sevoflurane or enflurane. *Anesth Analg.* 1995; 81: 569-75.
- ⁷² McGrath BJ, Hodgins LR, DeBree A, Frink EJ Jr, Nossaman BD, Bikhazi GB. A multicenter study evaluating the effects of sevoflurane on renal function in patients with renal insufficiency. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 1998; 3: 229-34.
- ⁷³ Frink EJ Jr, Ghantous H, Malan TP, Morgan S, Fernando J, Gandolfi AJ, et al. Plasma inorganic fluoride with sevoflurane anesthesia: correlation with indices of hepatic and renal function. *Anesth Analg.* 1992; 74: 231-5.
- ⁷⁴ Frink EJ Jr, Malan TP Jr, Isner RJ, Brown EA, Morgan SE, Brown BR Jr. Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology.* 1994; 80: 1019-25.
- ⁷⁵ Conzen PF, Kharasch ED, Czerner SF, Artru AA, Reichle FM, Michalowski P, et al. Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. *Anesthesiology.* 2002; 97: 578-84.

-
- ⁷⁶ Loop T, Scheiermann P, Doviakue D, Musshoff F, Humar M, Roesslein M, et al. Sevoflurane inhibits phorbol-myristate-acetate-induced activator protein-1-activation in human T lymphocytes in vitro: potencial role of the p38-stress kinase pathway. *Anesthesiology*. 2004; 101: 710-21.
- ⁷⁷ Lee HT, Ota- Seetlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. Differential protective effects of volatile anaesthetics against renal ischaemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology*. 2004; 101: 1313-24.
- ⁷⁸ Zaleski L, Abello D, Gold MI. Desflurane versus isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. *Anesth Analg*. 1993; 76: 353-56.
- ⁷⁹ Litz RJ, Hubler M, Lorenz W, Meier VK, Albrecht D, Michael MD. Renal responses to desflurane and isoflurane in patients with renal insufficiency. *Br J Anaesth*. 2002; 97: 1133-6.
- ⁸⁰ Obal D, Rascher K, Favoccia C. Postconditioning by a short administration of desflurane reduced renal reperfusion injury after different ischaemia times in rats. *Br J Anaesth*. 2006; 97: 783-91.
- ⁸¹ Osborne R, Joel S, Grebenik K, Trew D, Slevin M. The pharmacokinetics of morphine and morphine glucuronides in kidney failure. *Clin Pharm Ther*; 1993: 158-67.
- ⁸² Szeto HH, Inturrisi CE, Houde R, Saal S, Cheigh J, Reidenberg MM. Accumulation of normeperidine, an active metabolite of meperidine, in patient with renal failure or cancer. *Ann Intern Med*. 1977; 86: 738-41.
- ⁸³ Kirvela M, Lindgren L, Seppala T, Oikkola KT. The pharmacokinetics of oxycodone in uremic patients undergoing renal transplantation. *J Clin Anesth*. 1996; 8:13-8.
- ⁸⁴ Chauvin M, Lebrault C, Levron JC, Duvaldestin P. Pharmacokinetics of Alfentanil in Chronic Renal Failure. *Anesth Analg*. 1987; 66: 53-56.
- ⁸⁵ Bower S, Sear JW. Disposition of alfentanil in patients receiving a renal transplant. *J Pharm Pharmacol*. 1989; 41:654-7.
- ⁸⁶ Hoke JF, Cunningham F, James MK, Muir KT, Hoffman WE. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of remyfentanil, its principle metabolite (GR90291) and alfentanil in dogs. *J Pharmacol Exp*.1997; 281: 226-32.
- ⁸⁷ Hoke JF, Shlugman D, Dershwitz M, Michalowski P, Malthouse-Dufore S, Connors PM, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Remyfentanil in Persons with Renal Failure Compared with Healthy Volunteers. *Anesthesiology*.1997; 87: 533-41.
- ⁸⁸ Rabei PG. Anesthesia for renal transplantation. *Br J Anaesth*. 2001;1: 24-7.

-
- ⁸⁹ Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, et al. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med.* 2007; 120: 280.e1-7.
- ⁹⁰ Woywodt A, Schwarz A, Mengel M, Haller H, Zeidler H, Köhler L. Nephrotoxicity of selective COX-2 inhibitors. *J Rheumatol.* 2001; 28: 2133-5.
- ⁹¹ Martin U, Temple RM, Venkat- Raman G, Prescott LF. Paracetamol disposition in renal allograft recipients. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002; 57: 853-6.
- ⁹² Craig RG, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia.* 2009; 64 Suppl 1: S55-65.
- ⁹³ Ryan DW. Preoperative serum cholinesterase concentration in chronic renal failure. Clinical experience of suxamethonium in 81 patients undergoing renal transplant. *Br J Anaesth.* 1977; 49: 945-9.
- ⁹⁴ Viby-Mogensen J, Hanel HK. Prolonged apnoea after suxamethonium: an analysis of the first 225 cases reported to the Danish Cholinesterase Research Unit. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1978; 22:371-80.
- ⁹⁵ Yentis SM. Suxamethonium and hyperkalaemia. *Anaesth Intensive care.* 1990; 18: 92-101.
- ⁹⁶ Thapa S, Brull SJ. Succinylcholine-induced hyperkalaemia in patients with renal failure: an old question revisited. *Anesth Analg.* 2000; 91:237-41.
- ⁹⁷ Blanc VF, Vaillancourt G, Brisson G. Succinylcholine, fasciculations and myoglobinaemia. *Can Anaesth Society J.* 1986; 33: 178-84.
- ⁹⁸ Gramstad L. Atracurium, vecuronium and pancuronium in end-stage renal failure. Dose-response properties and interactions with azathioprine. *Br J Anaesth.* 1987; 59: 995-1003.
- ⁹⁹ Miller RD, Matteo RS, Benet LZ, Sohn YJ. The pharmacokinetics of d-tubocurarine in man with and without renal failure. *J Pharmacol Exp Therapeutics.* 1977; 202: 1-7.
- ¹⁰⁰ Brotherton WP, Mateo RS. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of metocurine in humans with and without renal failure. *Anesthesiology.* 1981; 55: 273-6.
- ¹⁰¹ Diefenbach C, Kunzer T, Buzello W, Theisohn M. Alcuronium: a pharmacodynamic and pharmacokinetic update. *Anesth Analg.* 1995; 80:373-7.
- ¹⁰² Cashman JN, Luke JJ, Jones RM. Neuromuscular block with doxacurium (BW A938U) in patients with or absent renal function. *Br J Anaesth.* 1990; 64: 186-92.

-
- ¹⁰³ Hunter JM, Jones RS, Utting JE. Comparison of vecuronium, atracurium and tubocurarine in normal patients and in patients with no renal function. *Br J Anaesth.* 1984; 56: 941-51.
- ¹⁰⁴ Miller RD, Cullen DJ. Renal failure and postoperative respiratory failure: recurarization?. *Br J Anaesth.* 1976; 48: 253-6.
- ¹⁰⁵ Shearer ES, O' Sullivan EP, Hunter JM. Clearance of atracurium and lausanosine in the urine and by continuous venovenous haemofiltration. *Br J Anaesth.* 1991; 67: 569-73.
- ¹⁰⁶ Fahey MR, Rupp SM, Fisher DM, Miller RD, Sharma M, Canfell C, et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in patients with and without renal failure. *Anesthesiology.* 1984; 61: 699-702.
- ¹⁰⁷ Lepage JY, Malinge M, Cozian A, Pinaud M, Blanloeil Y, Souron R. Vecuronium and atracurium in patients with end-stage renal failure. A comparative study. *Br J Anaesth.* 1987; 59: 1004-10.
- ¹⁰⁸ Parker CJ, Jones JE, Hunter JM. Disposition of infusions of atracurium and its metabolite, laudanosine, in patients in renal and respiratory failure in an ITU. *Br J Anaesth.* 1988; 61: 531-40.
- ¹⁰⁹ Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R cis-1' R atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth.* 1995; 75: 431-5.
- ¹¹⁰ Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacodynamics of the 1R cis-1' R cis isomer of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth.* 1995; 74: 400-4.
- ¹¹¹ Ma H, Zhuang X. Selection of neuromuscular blocking agents in patients undergoing renal transplantation under general anaesthesia. *Clin Med J (Engl).* 2002; 115: 1692-6.
- ¹¹² Bevan DR, Donati F, Gyasi H, Williams A. Vecuronium in renal failure. *Can Anaesth Soc J.* 1984; 31: 491-6.
- ¹¹³ Chapple DJ, Miller AA, Ward JB, Wheatley PL. Cardiovascular and neurological effects of laudanosine. Studies in mice, rats, and in conscious and anaesthetized dogs. *Br J Anaesth.* 1987; 59: 218-25.
- ¹¹⁴ Ward S, Boheimer N, Weatherley BC, Simmonds RJ, Dopson TA. Pharmacokinetics of atracurium and its metabolites in patients with normal renal function, and in patients in renal failure. *Br J Anaesth.* 1987; 59: 697-706.
- ¹¹⁵ Head- Rapson AG, Devlin JC, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the three isomers of mivacurium in health, in end-stage renal failure and in patients with impaired renal function. *Br J Anaesth.* 1995; 75: 31-6.

-
- ¹¹⁶ Phillips BJ, Hunter JM. Use of mivacurium chloride by constant infusion in the anephric patients. *Br J Anaesth.* 1992; 68: 492-8.
- ¹¹⁷ Duvaldestin P, Angoston S, Henzel D, Kersten UW, Desmonts JM. Pancuronium pharmacokinetics in patients with liver cirrhosis. *Br J Anaesth.* 1978; 50: 1131-6.
- ¹¹⁸ McLeod K, Watson MJ, Rawlins MD. Pharmacokinetics of pancuronium in patients with normal and impaired renal function. *Br J Anaesth.* 1976; 48: 341-5.
- ¹¹⁹ Somogyi AA, Shanks CA, Triggs EJ. The effect of renal failure on the disposition and neuromuscular blocking action of pancuronium bromide. *Eur J Clin Pharmacol.* 1977; 12: 23-9.
- ¹²⁰ Geha DG, Blitt CD, Moon BL. Prolonged neuromuscular blockade with pancuronium in the presence of acute renal failure: a case report. *Anesth Analg.* 1976; 55: 343-5.
- ¹²¹ Sangala W, Dixon J. Pancuronium and renal failure. *Anaesthesia.* 1987; 42: 1236.
- ¹²² Bencini AF, Scaf AH, Sohn YJ, Meistelman C, Lienhart A, Kersten UW, et al. Disposition and urinary excretion of vecuronium bromide in anesthetized patients with normal renal function or renal failure. *Anesth Analg.* 1986; 65:245-51.
- ¹²³ Lynam DP, Cronelly R, Castagnoli KP, Canfell PC, Caldwell J, Arden J, et al. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. *Anesthesiology.* 1988; 69: 227-31.
- ¹²⁴ Smith CL, Hunter JM, Jones RS. Vecuronium infusions in patients with renal failure in an ITU. *Anaesthesia.* 1987; 42: 387-93.
- ¹²⁵ Wierda JM, Kleff UW, Lambalk LM, Kloppenburg WD, Agoston S. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-despolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth.* 1991; 38: 430-5.
- ¹²⁶ Álvarez Gómez JA, Estellés ME, Fabregat J, Pérez F, Brugger AJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients. *Eur J Anaesthesiol.* 1994; 11 Suppl 9:S53-6.
- ¹²⁷ Mirakhur RK. Safety aspects of non-despolarizing neuromuscular blocking agents with special reference to rocuronium bromide. *Eur J Anaesth Suppl.* 1994; 9: 133-40.

-
- ¹²⁸ Robertson EN, Driessen JJ, Booij LH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesth.* 2005; 22:4-10.
- ¹²⁹ Cooper RA, Maddineni VR, Mirakhur RK, Wierda JM, Brady M, Fitzpatrick KT. Time course of neuromuscular effects and pharmacokinetics of rocuronium bromide (Org 9426) during isoflurane anaesthesia in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth.* 1993; 71: 222-6.
- ¹³⁰ Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, van Hamersvelt HW, Flockton EA, van den Heuvel MW, Hunter JM. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth.* 2011; 104 (1): 31-9.
- ¹³¹ Suresh D, Carter JA, Whitehead JP, Goldhill DR, Flynn PJ. Cardiovascular changes at antagonism of atracurium. Effects of different doses of premixed neostigmine and glycopyrronium in a ratio 5:1. *Anaesthesia.* 1991; 46: 877-80.
- ¹³² Cronnelly R, Stanski DR, Miller RD, Sheiner LB, Sohn YJ. Renal function and the pharmacokinetics of neostigmine in anesthetized man. *Anesthesiology.* 1979; 51: 222-6.
- ¹³³ Morris RB, Cronnelly R, Miller RD, Sheiner LB, Sohn YJ. Pharmacokinetics of edrophonium in anephric and renal transplant patients. *Br J Anaesth.* 1981; 53: 1311-4.
- ¹³⁴ Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM. A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg.* 2007; 104: 582-4.
- ¹³⁵ Groudine SB, Soto R, Lien C, Driver D, Roberts K. A randomized, dose-finding, phase II study of the selective relaxant binding drug, Sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Anesth Analg.* 2007; 104: 555-62.
- ¹³⁶ Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology.* 2010; 112(4): 1013-22.
- ¹³⁷ Pietraszewski P, Gaszyński T. Residual neuromuscular block in elderly patients after surgical procedures under general anaesthesia with rocuronium. *Anaesthesiol Intensive Ther.* 2013; 45 (2):77-81.
- ¹³⁸ Donati F. Residual paralysis: a real problem or did we invent a new disease?. *Can J Anaesth.* 2013; 60(7):714-29.
- ¹³⁹ Griffith HR. The evolution of the use of curare in anesthesiology. *Int Rec Med Gen Pract Clin.* 1951; 164(12):720-1.

-
- ¹⁴⁰ Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Ann Surg.* 1954; 140 (1): 2-35.
- ¹⁴¹ Christie TH, Churchill- Davison HC. The Thomas's hospital nerve stimulator in the diagnosis of prolonged apnea. *Lancet.* 1958; 1 (7024):776.
- ¹⁴² Churchill- Davison HC, Christie TH. The diagnosis of neuromuscular block in man. *Br J Anaesth.* 1959; 31: 290-301.
- ¹⁴³ Churchill- Davison HC. The d-tubocurarine dilemma. *Anesthesiology.* 1965; 26: 132-3.
- ¹⁴⁴ Kelly PJ. Reversión de la relajación neuromuscular y medios de monitoreo. *Rev Arg Anest.* 2000; 58 (4): 219-32.
- ¹⁴⁵ Galindo A, Kelly PJ. Mechanism of action of gallamine. *Anesth. Analg.* 1980; 59 (7): 484-7.
- ¹⁴⁶ Brull SJ, Silverman DG. Pulse width, stimulus intensity, electrode placement, and polarity during assessment of neuromuscular block. *Anesthesiology.* 1995; 83 (4): 702-9.
- ¹⁴⁷ Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1970; 42 (11): 967-78.
- ¹⁴⁸ Tassonyi E. A new concept in the measurement of neuromuscular transmission and block. *Anaesthesist.* 1975; 24 (8):374-7.
- ¹⁴⁹ Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer - Jorgensen J, Ording H, Engbaek J, Nielsen A. Post-tetanic count (PTC) a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology.* 1981;55 (4): 458-61.
- ¹⁵⁰ Fuchs-Buder T, Meistelman C. Monitoring of neuromuscular block and prevention of residual paralysis. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2009; 28 Suppl 2:S46-50.
- ¹⁵¹ Ali HH, Savarese JJ. Monitoring of neuromuscular function. *Anesthesiology.* 1976;45 (2): 216-49.
- ¹⁵² Kopman AF, Justo MD, Mallhi MU, Abara CE, Neuman GG. The influence of changes in hand temperatura on the indirectly evoked electromyogram of the first dorsal interosseous muscle. *Can J Anaesth.* 1995; 42 (12): 1090-5.
- ¹⁵³ Viby-Mongensen J, Jensen E, Werner M, Kirkegaard Neilsen H. Measurement of acceleration a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anesthesiol Scand.* 1988; 32: 45-8.

-
- ¹⁵⁴ Viby- Mogensen J. Monitoring of neuromuscular blockade: technology and clinical methods. En: Agoston S, Bowman WC, editors. *Muscle Relaxants (Monographs in Anaesthesiology)*. Amsterdam: Elsevier; 1990.p.141-62.
- ¹⁵⁵ Kelly PJ. Semiología de la transmisión neuromuscular. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 1992; 39 S2: 76.
- ¹⁵⁶ Kelly PJ. Evaluación perioperatoria de la relajación muscular. *Rev Col Anest.* 1993; XXI (2): 117-21.
- ¹⁵⁷ Fabregat J, Candia CA, Castillo GC. La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares. *Rev Colomb Anestesiología.* 2012; 40 (4): 293-303.
- ¹⁵⁸ Kopman AF, Chin WA. A dose- response study of rocuronium. Do acceleromyographic and electromyographic monitors produce the same results?. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2005; 49: 323-27.
- ¹⁵⁹ Ortiz-Gómez JR, Fabregat J, Palacio J, Forent I, Pérez J, Ariño JJ, et al. Monitorización del bloqueo neuromuscular. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2010; 57:161-72.
- ¹⁶⁰ Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, Deschamps S, Babin D, Donati F. Phonomyography and mechanomyography can be used interchangeably to measure neuromuscular block at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg.* 2004; 98 (2): 377-81.
- ¹⁶¹ Hemmerling TM, Babin D, Donati F. Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles: comparison with the cuff pressure method. *Anesthesiology.* 2003; 98 (2): 359-63.
- ¹⁶² Rodiera J, Serradell A, Álvarez-Gómez JA, Aliaga L. The cuff method: a pilot study of a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2005; 49(10):1552-8.
- ¹⁶³ Carrillo Espert R, Sánchez García R, Jiménez Morales EE. Sugammadex Nueva alternativa para la reversión de la relajación neuromuscular. *Rev Mex Anest.* 2008; 31 (2): 139-45.
- ¹⁶⁴ Adam JM, Bennet J, Bom A, Clarck JK, Feilden H, Hutchison J, et al. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem.* 2002; 45(9):1806-16.
- ¹⁶⁵ Telletxea S, Pérez P, Gómez C, Makua P, Arizaga A. Propofol: nuevas formulaciones. *Rev Esp Anestesiología Reanim.* 2006; 53 (7): 426-36.
- ¹⁶⁶ Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2004; 93(5):725-36.

-
- ¹⁶⁷ Zhang MQ. Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal?. *Drugs Future*. 2003; 28:347-54.
- ¹⁶⁸ Cameron KS, Fletcher D, Fielding L, Clarck JK, Zhang MQ, Orbons LPM. Chemical chelation as a novel method of NMB reversal characterization of the Org 25969 NMB complex. Abstract, *Frontiers in neuromuscularphysiology and pharmacology*. Stockholm 16-18 June 2005.
- ¹⁶⁹ Hunter JM, Flockton EA. The doughnut and the hole: a new pharmacological concept for anaesthetists. *Br J Anaesth*. 2006; 97(2):123-6.
- ¹⁷⁰ Naguib M, Lien CA. Farmacología de los BNM neuromusculares y sus antagonistas. En: Miller RD, Eriksson LI, Wiener-Kronish JP, Young WL, editores. *Miller Anestesia*. Barcelona: Elsevier; 2010.p.625-77.
- ¹⁷¹ Ploeger BA, Ruyt G, Danhol M. Pk/pd modeling of reversal of neuromuscular blockade by a chemically optimized cyclodextrin. *Clin Pharmacol Ther*. 2004; 75:80.
- ¹⁷² Kovac AL. Sugammadex: the first selective binding reversal agent for neuromuscular block. *J Clin Anesth*. 2009; 21(6): 444-53.
- ¹⁷³ Álvarez Gómez JA. Sugammadex, una revolución en farmacología neuromuscular. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2007; 54(4): 205-7.
- ¹⁷⁴ Peeters P, Passier P, Smeets J, Zwijs A, de Zwart M, van de Wetering-Krebbers S, et al. Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharm. Drug Dispos*. 2011; 32:159-167.
- ¹⁷⁵ Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by Sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology*. 2007; 106: 935-43.
- ¹⁷⁶ Eppemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology*. 2003; 99(3): 632-7.
- ¹⁷⁷ de Kam PJ, van Kuijk J, Smeets J, Thomsen T, Peeters P. Single IV sugammadex doses up to 32 mg/kg are not associated with QT/QTc prolongation. *Anesthesiology*. 2007; 107: A1580.
- ¹⁷⁸ Meeting of the Anesthetic and Life Support Drugs FDA Advisory Committee, March 11, 2008; Silver Springs, MD. Sugammadex NDA 22-225. Presentations by Schering-Plough and the FDA.
- ¹⁷⁹ Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*. 2005; 103(4):695-703.

-
- ¹⁸⁰ de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2007;107 (2):239-44.
- ¹⁸¹ Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duijnhoven WG, Heeringa M, et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*. 2007; 106(2):283-8.
- ¹⁸² Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2006; 96(1):36-43.
- ¹⁸³ Rex C, Khuenl-Brady KS, Sielenkämper AW, Kjaer CC, Pühringer FK. Reversal of high-dose rocuronium (1,2 mg/kg) with Org 25969. *Anesthesiology*. 2005; 103: A1129.
- ¹⁸⁴ Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg*. 2007; 104(3):569-74.
- ¹⁸⁵ Bom A, van Edmond J, Hope F, Van de Pol F. Rapid reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade by Org 25969 is independent of renal function. *Anesthesiology*. 2003; 99: A1158.
- ¹⁸⁶ Zwiers A, Van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment of the Potential Displacement Interactions with Sugammadex. A pharmacokinetic-Pharmacodynamic Modelling Approach. *Clin Drug Investig*. 2011; 31(2):101-11.
- ¹⁸⁷ Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. Multicentre parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth*. 2008; 101: 492-7.
- ¹⁸⁸ Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2006; 104: 667-74.
- ¹⁸⁹ Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth*. 2008; 100:622-30.
- ¹⁹⁰ Cammu G, de Kam PJ, Demeyer I, Decoopman M, Peeters PA, Smeets JM, et al. Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex

administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers. *Br J Anaesth.* 2008; 100: 373-9.

¹⁹¹ Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J; 8th International Neuromuscular Meeting. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51(7):789-808.

¹⁹² Goldberg ME, Larijani GE, Azad SS, Sosis M, Seltzer JL, Ascher J, et al. Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical outpatients. *Anesth Analg.* 1989; 69 (1): 93-9.

¹⁹³ Kitajima O, Suzuki T, Baba M, Aono M, Yamamoto Y, Kasai M, et al. Can train-of-four ratio 0.9 represent adequate recovery from rocuronium-induced neuromuscular block after sugammadex administration?. *Anesthesiology.* 2012; ASA: A 1004.

¹⁹⁴ Jones RK, Caldwell JE, Brull S, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex. *Anesthesiology.* 2008; 109(5):816-24.

¹⁹⁵ Geldner G, Niskanen M, Nicolayenko P, Laurita P, Prins M. Reversal of rocuronium induced block with sugammadex at deep block vs neostigmine at moderate block. *Anesthesiology.* 2010: A528.

¹⁹⁶ Veiga G, Candia CA, Porta G, Fabregat J, Álvarez-Gómez JA. Immediate reversal with sugammadex of intense blockade induced- with rocuronium versus spontaneous reversal with succinylcholine. *Eur J Anesthesiol.* 2010; 27 Suppl 1:S149-50.

¹⁹⁷ Rahe-Meyer N, Berger C, Wittmann M, Abels E, Reuter DA. Sugammadex provides rapid and predictable recovery in patients undergoing surgery with deep neuromuscular blockade: A multicentre phase III study. *Eur J Anesthesiol.* 2011: 9AP3-9.

¹⁹⁸ Kitajima O, Suzuki T, Fukano N, Mizutani H, Saeki S. Reversal of profound neuromuscular blockade by sugammadex after continuous or intermittent administration of rocuronium. *Anesthesiology.* 2011: A116.

¹⁹⁹ Suzuki T, Kitajima O, Ueda K, Kondo Y, Kato J, Ogawa S. Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients. *Br J Anaesth* 2011;106(6):823-6.

²⁰⁰ Álvarez-Gómez JA, Cárceles Barón M^ªD, Veiga Ruíz G, López López R, Benavides Mejía J. Efficacy and safety of the reversal with sugammadex from deep rocuronium-induced neuromuscular blockade in children. *Anesthesiology.* 2012: A790.

-
- ²⁰¹ Yu B, Wang X, Huang WQ, Lio S, Ding Z, Ables E, Rietberger H, Woo T. Effective and rapid reversal of deep rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex 4.0 mmg/kg in Chinese subjects. *Anesthesiology*. 2012; A 1016.
- ²⁰² Hirano A, Nishio T, Isikawa S, Igarashi C, Miyazawa N, Yamamoto S, Suzxuki T. Early reversal of rocuronium-induced profound neuromuscular block by sugammadex in pediatric patients. *Anesthesiology*. 2013; A 1259.
- ²⁰³ Machado de Souza CM, Navarro García N, Parreño Caparros M, Veiga Ruíz G, Tardelli M^aA, Álvarez-Gómez JA. Efficacy of sugammadex in reversal profound rocuronium-induced blockade in patients with end-stage renal failure in surgery for renal transplantation. *Eur J Anesth*. 2012; 29(50):140 (9AP4-2).
- ²⁰⁴ de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH. Reversal of profound rocuronium neuromuscular blockade by sugammadex in anesthetized rhesus monkeys. *Anesthesiology*. 2006; 104(4):718-23.
- ²⁰⁵ Staals LM, de Boer HD, van Egmond J, Hope F, van de Pol F, Bom AH, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by sugammadex is independent of renal perfusion in anesthetized cats. *J Anesth*. 2011; 25(2):241-6.
- ²⁰⁶ Bostan H, Kalkan Y, Tomak Y, Tumkaya L, Altuner D, Yilmaz A, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex and resulting histopathological effects in rat kidneys. *Ren Fail*. 2011; 33(10): 1019-24.
- ²⁰⁷ Briere M, Boisson C, Cuvillon P, Debaene B, Ripart J. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2011; 30(10):743-5.
- ²⁰⁸ Medina Ramírez S, Milena Sánchez A, Gómez Oquendo F. Sugammadex en un paciente con insuficiencia renal crónica. *Rev Col Anest*. 2011; 39(3):433-9.
- ²⁰⁹ Lobaz S, Sammut M, Damodaran A. Sugammadex rescue following prolonged rocuronium neuromuscular blockade with 'recurarisation' in a patient with severe renal failure. *BMJ Case Rep*. 2013 Feb 7 doi: 10.1136/bcr-2012-007603.
- ²¹⁰ Cordero Escobar I, Rey Martínez B, Company Teuler R, Pérez Carbonell A. Sugammadex en un paciente trasplantado renal. Descripción de un caso. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2011; 58(10):611-3.
- ²¹¹ Cammu G, Van Vlem B, van den Heuvel M, Stet L, el Galta R, Eloit S, et al. Dialysability of sugammadex and its complex with rocuronium in intensive care patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth*. 2012; 109(3):382-90.

-
- ²¹² Binhas M, Bouyoucef A, Paul M, d'Honneur G, Plaud B. The use of sugammadex in end-stage renal failure with renal replacement therapy. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012; 31(12):972-3.
- ²¹³ Bom A, Cameron K, Clark JK, Feilden H, Muir A, Palion R, et al. Chemical chelation as a novel method of reversal-Discovery of Org 25969. *Proceedings 7th International Neuromuscular Meeting.* Belfast 21-24 June 2001.
- ²¹⁴ Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, Van Egmond J, Feilden H, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2002; 41 (2): 266-70.
- ²¹⁵ Aka AS, Rosa J, Jahr JS, Li A, Kiai K. Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents, pharmacology, clinical development, and future directions. *Anesthesiol Clin.* 2010; 28(4):691-708.
- ²¹⁶ Zwiers A, van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *Clin Drug Investig.* 2011; 31(2):101-11.
- ²¹⁷ Peeters PA, Passier P, Smeets J, van Iersel T, Zwiers A. Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharm Drug Dispos.* 2011; 32(3):159-167.
- ²¹⁸ Gold SJA. Sugammadex for the reversal of rocuronium induced deep neuromuscular blockade in patients with severe renal impairment. *Doctoral Thesis.* University Manchester Press 2011.
- ²¹⁹ Merck & Co Inc. BRIDION: EPAR – Product Information Annex I: Summary of product characteristics. European Medicines Agency; London, UK. 2013. Available from: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf. Visited Enero 2014.
- ²²⁰ Suzuki T, Yoshida F, Kashiwai A, Ueda K, Kato J. Relationship between cardiac output and the reversibility of rocuronium-induced moderate neuromuscular blockade with sugammadex. *Anesthesiology.* 2011: A115.
- ²²¹ Shah RR, Morganroth J. ICH E14 Q & A (R1) document: perspectives on the updated recommendations on thorough QT studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2013; 75(4):959-65.
- ²²² de Kam PJ, van Kuijk J, Prohn H, Thomsen T, Peeters P. Single IV sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium are not associated with QTc prolongation. *Eur J Anesth.* 2008: 9AP5-9.

²²³ de Kam PJ, van Kuijk J, Prohn M, Thomsen T, Peeters P. Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation: a thorough QTc study. *Clin Drug Investig.* 2010; 30(9):599-611.

²²⁴ de Kam PJ, Grobara P, Dennie J, Cammu G, Ramael S, Jagt-Smook M. No relevant QT/QTc prolongation by sugammadex when combined with sevoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology.* 2011: A114.

²²⁵ Ledowski T, Hillyard S, O'Dea B, Archer R, Vilas-Boas F, Kyle B. Introduction of sugammadex as standard reversal agent: Impact on the incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative patient outcome. *Indian J Anaesth.* 2013; 57(1):46-51.

²²⁶ Kopman AF, Kumar S, Klewicka MM, Neuman GG. The staircase phenomenon: implications for monitoring of neuromuscular transmission. *Anesthesiology.* 2001; 95(2): 403-7.

²²⁷ Roisi C, Newman S, Chung F, Stygall JM, McKay R, Boldt J, Servin F, Hurtado I, Hannallah R, Yu B, Wilkinson D. Development and feasibility of a scale to assess postoperative recovery: the post-operative quality recovery scale. *Anesthesiology.* 2010; 113(4): 892-905.

²²⁸ Lagarto F, Gomes F, Esteves S, Bismark A, Rodrigues N, Nogueira M, Amorin P. Quality of recovery assessed by the PQRS after elective surgery using neostigmine or sugammadex as reversal agents. *Anesthesiology* 2013; A 2126.