



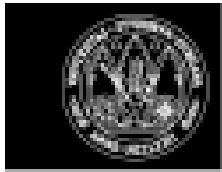
# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **FACULTAD DE MEDICINA**

Análisis de los resultados obtenidos durante la práctica clínica habitual en la reversión del bloqueo neuromuscular superficial con Sugammadex. Valoración de su impacto farmacoeconómico.

**D<sup>a</sup>. Laura Isabel Ripoll Coronado**

2014



**D. Joaquin García-Estañ López, Catedrático de la Universidad del Área de Fisiología y Coordinador del Programa de Doctorado "CIENCIAS CLÍNICAS 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 "ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL EN LA REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR SUPERFICIAL CON SUGAMMADEX. VALORACIÓN DE SU IMPACTO FARMACOECONÓMICO", realizada por D<sup>a</sup> LAURA ISABEL RIPOLL CORONADO, bajo la inmediata dirección y supervisión de D<sup>a</sup> ANA ISABEL TORRES PÉREZ, D. JOSÉ ANTONIO ÁLVAREZ GÓMEZ y D. ÁNGEL LÓPEZ NICOLÁS, en sesión celebrada en fecha 26-6-14, la Comisión Académica ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 27 de junio de 2014

**Doctoranda: LAURA ISABEL RIPOLL CORONADO**

*\*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.*

Procedimiento de tramitación de solicitudes de ingreso en el curso de doctorado de la Universidad de Murcia





UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

Doña Ana Isabel Torres Pérez, Doctora Europea en Medicina,  
Profesora Colaboradora Honoraria de la Facultad de Medicina dentro  
del área de conocimiento «Traumatología y Ortopedia» adscrita al  
Departamento de Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la  
Universidad de Murcia, Especialista en Cirugía Ortopédica y  
Traumatología,

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "**Análisis de los resultados obtenidos durante la práctica clínica habitual en la reversión del bloqueo neuromuscular superficial con Sugammadex. Valoración de su impacto farmacoeconómico**", realizada por Doña Laura Isabel Ripoll Coronado bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Cartagena, a 25 de Junio de 2014



UNIVERSIDAD DE  
MURCIA

José Antonio Álvarez Gómez, Doctor en Medicina y Cirugía,  
Profesor Asociado Departamento Cirugía Universidad de Murcia,  
Especialista en Anestesiología-Reanimación.

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "**Análisis de los resultados obtenidos durante la práctica clínica habitual en la reversión del bloqueo neuromuscular superficial con Sugammadex. Valoración de su impacto farmacoeconómico**", realizada por Doña Laura Isabel Ripoll Coronado bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Cartagena, a 25 de Junio de 2014



Don Ángel López Nicolás, Catedrático de la Universidad Politécnica de Cartagena, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Análisis de los resultados obtenidos durante la práctica clínica habitual en la reversión del bloqueo neuromuscular superficial con Sugammadex. Valoración de su impacto farmacoeconómico", realizada por Doña Laura Isabel Ripoll Coronado bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 25 de Junio de 2014

ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS DURANTE LA PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL EN LA REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR SUPERFICIAL CON SUGAMMADEX. VALORACIÓN DE SU IMPACTO FARMACOECONÓMICO.

**Laura Isabel Ripoll Coronado**

A mi tío Domingo y a mis padres

# Agradecimientos

La realización de una Tesis Doctoral constituye un gran reto personal, imposible de culminar sin la colaboración de todos aquellos que de forma directa o indirecta han participado en su elaboración y a quienes agradezco su ayuda y dedico este trabajo.

Mi primer y sincero agradecimiento es para la Directora de esta tesis, la Dra. Ana Isabel Torres Pérez, por su infatigable buena disposición para apoyar mi trabajo, siendo una modelo ejemplar en el ámbito de la investigación. Pero sobre todo, quiero dedicarle esta tesis por su generosidad incondicional y su amistad.

Quiero manifestarle mi gratitud al co-Director de esta tesis y Profesor, Don José Antonio Álvarez-Gómez, por su vocación docente, por su tiempo, su apoyo y su impagable contribución mediante la transferencia de sus conocimientos.

Gracias al co-director, el Dr. D. Ángel López Nicolás por su aportación en el ámbito farmacoeconómico.

Un destacado agradecimiento es para el Dr. César Augusto Candia Arana, por ser una fuente inagotable de energía positiva, al que no le importó nunca ayudarme cuando lo necesité. Su aportación ha sido crucial en la presente tesis.

Quiero también manifestarle mi gratitud a Guadalupe Ruiz Merino, cuya colaboración en el análisis estadístico ha sido decisiva para concluir esta tesis.

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Guillermo Porta Vila, por poder contar con su preciada opinión en el campo de los bloqueantes neuromusculares y, por supuesto, por permitirme utilizar sus esquemas y dibujos en esta tesis doctoral.

Quiero agradecerle a la Dra. Elena Estellés Montesinos su apoyo, sus consejos y su confianza en mi capacidad de trabajo.

También dedico esta tesis a las doctoras Mariló Lorente, Natalia Navarro, Ana Bastida, Susana Sirvent, Sandra Gigante y Greta Castillo. La investigación y el cotejo de datos son una parte esencial del proceso de creación de una tesis doctoral, y sin su ayuda, no podría haberlo llevado a cabo. Por esa razón quiero expresarles aquí mi agradecimiento sincero.

Mi eterno agradecimiento a mi tío, el Dr. Domingo Coronado Romero. No olvido su alegría cuando decidí estudiar medicina, ni su apoyo durante mi carrera. Siempre ha sabido enseñarme a mantener la ilusión por alcanzar metas en nuestra profesión.

De ningún modo podría faltar un agradecimiento muy sincero a mis padres por su cariño, confianza, paciencia y su apoyo incondicional.



# Tabla de Contenidos

Agradecimientos.....	3
Tabla de contenidos.....	4
Abreviaturas.....	7
Índice de figuras.....	8
Índice de tablas.....	10
1. Hipótesis de trabajo. Justificación del estudio.....	11
2. Introducción.....	14
2.1. Anatomía de la unión neuromuscular.....	15
2.2. Fisiología de la unión neuromuscular.....	17
2.3. Bloqueantes neuromusculares.....	18
2.3.1. Clasificación.....	19
2.3.1.1. Bloqueantes neuromusculares despolarizantes (BNMD).....	19
2.3.1.1.1. Succinilcolina.....	19
2.3.1.2. Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND).....	21
2.3.1.2.1. BNMND bencilisoquinoleinicos.....	22
2.3.1.2.1.1. Atracurio.....	22
2.3.1.2.1.2. Cisatracurio.....	23
2.3.1.2.2. BNMND aminoesteroides.....	24
2.3.1.2.2.1. Vecuronio.....	24
2.3.1.2.2.2. Rocuronio.....	25
2.3.2. Interacciones farmacológicas de los BNM's.....	28
2.3.3. Enfermedades que alteran la respuesta de los BNM's.....	29
2.4. Monitorización de la relajación neuromuscular.....	30
2.4.1. Patrones de estimulación.....	31
2.4.1.1. Estímulo único o sencillo.....	31
2.4.1.2. Tren de cuatro.....	32
2.4.1.3. Estimulación tetánica.....	33
2.4.1.4. Contaje postetánico.....	34

2.4.1.5. Doble ráfaga.....	35
2.4.2. Detección de respuestas.....	36
2.4.2.1. Fuerza de desplazamiento. Mecanomiografía.....	36
2.4.2.2. Electromiografía.....	36
2.4.2.3. Aceleromiografía.....	37
2.4.2.4. Kinemiografía.....	37
2.4.2.5. Fonomiografía.....	39
2.4.2.6. Tof-Cuff.....	39
2.5. Grados de bloqueo neuromuscular.....	40
2.5.1. Bloqueo neuromuscular intenso.....	40
2.5.2. Bloqueo neuromuscular profundo.....	41
2.5.3. Bloqueo neuromuscular moderado.....	41
2.5.4. Bloqueo neuromuscular superficial o fase de recuperación.....	41
2.6. Bloqueo neuromuscular residual.....	42
2.7. Reversión del bloqueo neuromuscular.....	45
2.7.1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa.....	45
2.7.2. Sugammadex.....	47
2.8. Farmacoeconomía.....	51
3. Material y métodos.....	57
3.1. Sujetos del estudio.....	58
3.1.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	59
3.1.1.1. Criterios de inclusión.....	59
3.1.1.2. Criterios de exclusión.....	59
3.2. Variables a medir.....	60
3.2.1. Variable principal.....	60
3.2.2. Otras variables.....	60
3.3. Desarrollo del estudio.....	61
3.3.1. Descripción detallada de la monitorización del BNM.....	62
3.3.2. Técnica anestésica.....	63

3.3.3. Procedimientos de evaluación de la recuperación del BNM.....	65
3.4. Evaluación farmacoeconómica.....	66
3.4.1. Efectos sobre los recursos y los costes.....	66
3.4.2. Efectos sobre la salud.....	67
3.4.3. Evaluación coste-efectividad. Análisis umbral.....	68
3.5. Análisis estadístico.....	70
4. Resultados.....	72
4.1. Resultados de las variables demográficas y antropométricas.....	74
4.2. Resultados de los procedimientos quirúrgicos.....	74
4.3. Resultados de las variables analíticas.....	76
4.3.1. Resultados de la variable principal.....	76
4.3.2. Resultados de las variables secundarias.....	78
4.4. Resultados farmacoeconómicos.....	84
5. Discusión.....	97
5.1. Limitaciones del estudio.....	112
5.2. Futuras líneas de investigación.....	112
6. Conclusiones.....	113
7. Anexos.....	115
8. Bibliografía.....	127

## ABREVIATURAS.

<p>-ACB: análisis coste beneficio</p> <p>-ACE: análisis coste efectividad</p> <p>-ACU: análisis coste utilidad</p> <p>-ACh: acetilcolina</p> <p>-AChasa: acetilcolinesterasa</p> <p>-ACM: aceleromiografía</p> <p>-ADP: adenosina difosfato</p> <p>-AMC: análisis de minimización de costes</p> <p>-AMG: aceleromiografía</p> <p>-AP: aductor del pulgar</p> <p>-ASA: clasificación de la Sociedad Americana de Anestesia referente al estado físico de los pacientes en preanestesia</p> <p>-ATP: adenosina trifosfato</p> <p>-AUC: área bajo la curva</p> <p>-AVAC: años de vida ajustados a calidad de vida</p> <p>-BHE: barrera hematoencefálica</p> <p>-BNM's : bloqueantes neuromusculares</p> <p>-BNMD: bloqueantes neuromusculares despolarizantes</p> <p>-BNM: bloqueo neuromuscular</p> <p>-BNMND: bloqueantes neuromusculares no despolarizantes</p> <p>-BNMR: bloqueo neuromuscular residual</p> <p>-C1: coste grupo 1</p> <p>-C2: coste grupo 2</p> <p>-C3: coste grupo 3</p> <p>-CEIC: Comité de Ética e Investigación Clínica</p> <p>-Cl: aclaramiento</p> <p>-CS: músculo supercilis</p> <p>-DA: doble anexectomía</p> <p>-DB: "double burst" doble ráfaga</p> <p>-DE: desviación estándar</p> <p>-E1: efectividad grupo 1</p> <p>-E2: efectividad grupo 2</p> <p>-E3: efectividad grupo 3</p>	<p>-EA: efectos adversos</p> <p>-ECG: electrocardiograma</p> <p>-EEL: extremidades inferiores</p> <p>-EESS: extremidades superiores</p> <p>-EMG: electromiografía</p> <p>-ETCO<sub>2</sub>: end tidal CO<sub>2</sub></p> <p>-FC: frecuencia cardiaca</p> <p>-FGF: flujo de gas fresco</p> <p>-FMG: fonomiograma</p> <p>-GOT: glutamato-oxalacetato transaminasa</p> <p>-GPT: glutamato piruvato transaminasa</p> <p>-HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía</p> <p>-Hz: hercios</p> <p>-IMC: índice de masa corporal</p> <p>-IOT: intubación orotraqueal</p> <p>-ISBA: inhibidor selectivo de los bloqueantes aminoesteroides</p> <p>-Ked: compartimento del efecto</p> <p>-KMG: kinemiografía</p> <p>-L: litros</p> <p>-máx: máximo</p> <p>-mg: miligramos</p> <p>-min: minutos</p> <p>-MMG: mecanomiografía</p> <p>-NVPO: náuseas y vómitos posoperatorio</p> <p>-OO: músculo orbicular del ojo</p> <p>-PA: potencial de acción</p> <p>-PAD: presión arterial diastólica</p> <p>-PAM: presión arterial media</p> <p>-PANI: presión arterial no invasiva</p> <p>-PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno</p> <p>-PAS: presión arterial sistólica</p> <p>-PMG: fonomiografía</p> <p>-PQRS: post-operative quality recovery scale</p> <p>-RDHP: receptor de dihidropiridina</p> <p>-RR: receptor de rianodina</p> <p>-RRHH: recursos humanos</p>	<p>- RTC: <i>randomized controlled trials</i></p> <p>-S: segundos</p> <p>-SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno</p> <p>-SC: músculo superciliar</p> <p>-SMS: Servicio Murciano de Salud</p> <p>-SNC: sistema nervioso central</p> <p>-ST: estímulo simple</p> <p>-T ½ B: vida media</p> <p>-TCI: target controlled infusion</p> <p>-TNM: transmisión neuromuscular</p> <p>-TOF: tren de cuatro</p> <p>-TOF ratio = TOFr: relación entre la cuarta y la primera respuesta del TOF</p> <p>-TT: túbulo T</p> <p>-UNM: unión neuromuscular</p> <p>-URPA: unidad de recuperación postanestésica</p> <p>-µg: microgramos</p> <p>-Vd: volumen de distribución</p>
--	---	--

## ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1: Placa motora.
- Figura 2: Receptor de ACh.
- Figura 3: Resumen dinámico de la placa motora.
- Figura 4: Fórmula succinilcolina.
- Figura 5: Respuesta de la estimulación TOF al usar succinilcolina.
- Figura 6: Fórmula atracurio.
- Figura 7: Fórmula cisatracurio.
- Figura 8: Fórmula de vecuronio.
- Figura 9: Fórmula de rocuronio.
- Figura 10: Estímulo simple.
- Figura 11: Tren de cuatro.
- Figura 12: Estimulación tetánica.
- Figura 13: Contaje postetánico.
- Figura 14: Doble ráfaga.
- Figura 15: Colocación del mecanomiógrafo en el pulgar.
- Figura 16: Electromiógrafo.
- Figura 17: Monitorización cuantitativa mediante ACM en el músculo AP.
- Figura 18: Representación gráfica de como varía la velocidad angular según la fuerza de las contracciones musculares.
- Figura 19: Mecanosensor NMT ® General Electric.
- Figura 20: Fonmiografía.
- Figura 21: Manguito Tof-Cuff.
- Figura 22: Grados de BNMND dependiendo de las respuestas a diferentes estímulos.
- Figura 23: Fórmula de neostigmina.
- Figura 24: Fórmula de sugammadex.
- Figura 25: Mecanismo de encapsulación de la molécula de rocuronio por sugammadex.
- Figura 26: Clasificación de los tipos de costes sanitarios.

- Figura 27: Fórmula para calcular el ratio incremental.
- Figura 28: Colocación de los electrodos del neuroestimulador.
- Figura 29: Esquema de la técnica anestésica y selección de grupos.
- Figura 30: Representación gráfica del análisis coste-efectividad.
- Figura 31: Árbol de elección de los paciente.
- Figura 32: Representación diagrama de cajas y barras. Tiempo en alcanzar TOFr 0,9.
- Figura 33: Representación gráfica AUC para las variables peso, edad, sexo y ASA.
- Figura 34: Representación gráfica análisis coste-efectividad de los tres fármacos.
- Figura 35. Análisis umbral que compara la reversión del BNM superficial con sugammadex (precio por ampolla).
- Figura 36. Análisis umbral que compara la reversión del BNM superficial con sugammadex (dosis  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ).
- Figura 37. Análisis umbral que compara la reversión del BNM superficial con sugammadex (dosis  $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ).

## ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1: Fármacos que alteran la respuesta de los BNM's.
- Tabla 2: Enfermedades en las que se altera la respuesta a los BNM's.
- Tabla 3: Dosis media (en mg) de reversor empleada por grupo.
- Tabla 4: Características demográficas y antropométricas de los pacientes.
- Tabla 5: Intervenciones quirúrgicas realizadas según la especialidad quirúrgica a la que pertenecen.
- Tabla 6: Duración de las intervenciones quirúrgicas.
- Tabla 7: Dosis total de rocuronio, TOFr en el momento de la reversión, intervalos de tiempo de la recuperación.
- Tabla 8: Análisis estadístico inter-grupo e intra-grupo mediante ANOVA test de la variable principal: segundos hasta TOFr  $\geq 90$ .
- Tabla 9: Datos variables: PAM previa, PAM tras la reversión, TOFr inicial (%), dosis del reversor, dosis de rescate (SI / NO), nivel de conciencia, elevación de la cabeza  $\geq 5s$ , efectividad de la tos y apertura ocular.
- Tabla 10: Valores Medical Research Council Scale en quirófano.
- Tabla 11: Valores Medical Research Council Scale al ingreso, a los 15 minutos, a los 30 minutos y al alta de la Unidad de Reanimación.
- Tabla 12: EA relacionados con la reversión del BNM.
- Tabla 13: Datos de la escala PQRS.
- Tabla 14: Precio de los viales de fármacos empleados en este estudio.
- Tabla 15: Segundos que tarda en revertir el BNM superficial tras la administración del reversor y segundos ahorrados en quirófano respecto al grupo 3.
- Tabla 16: Precio personal de quirófano por grupos según la combinación 1.
- Tabla 17: Precio personal de quirófano por grupos según la combinación 2.
- Tabla 18: Precio personal de quirófano por grupos según la combinación 3.
- Tabla 19: Mínimo valor de cada minuto de recuperación ahorrado gracias a Sugammadex (precio por ampolla).
- Tabla 20: Mínimo valor de cada minuto de recuperación ahorrado gracias a Sugammadex ( $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).
- Tabla 21: Mínimo valor de cada minuto de recuperación ahorrado gracias a Sugammadex ( $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).
- Tabla 22: Tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación (minutos).
- Tabla 23: Ratio incremental del coste-efectividad de la estancia en minutos en la Unidad de Reanimación.
- Tabla 24: Diferentes dosis de sugammadex utilizadas en estudios para revertir el BNM superficial inducido por rocuronio.

## 1. HIPÓTESIS DE TRABAJO. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.



## 1.-HIPÓTESIS DE TRABAJO. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

A pesar de los importantes avances en el manejo de los bloqueantes neuromusculares (BNM's), el bloqueo neuromuscular residual (BNMR) sigue siendo un problema frecuente y muchas veces no detectado en las unidades de recuperación postanestésica (URPA), lo cual puede aumentar la morbilidad y la mortalidad durante el postoperatorio inmediato. Los fármacos reversores del efecto relajante como sugammadex pretenden mejorar esta situación. En la bibliografía publicada se evidencia que sugammadex obtiene una reversión del bloqueo neuromuscular (BNM) más rápida y eficaz que la neostigmina y también que, en el BNM superficial, empleando dosis inferiores a  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  se puede obtener una recuperación equivalente a la obtenida con dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$

Esta tesis doctoral se planteó para responder a las siguientes preguntas:

1. ¿Sugammadex es tan buen reversor del BNM cómo se describe en la literatura?
2. ¿Existe alguna diferencia en los resultados obtenidos al revertir el BMN superficial con sugammadex a dosis recomendadas de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  o a dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  administrados de manera secuencial y fraccionada ( $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )?
3. ¿Aparecen menos efectos adversos (EA) al utilizar sugammadex a dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de manera secuencial y fraccionada ( $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) en la reversión del BNM superficial?
4. ¿Es importante la monitorización para no emplear dosis superiores o inferiores a las clínicamente efectivas de sugammadex?
5. ¿Cuál sería el impacto farmacoeconómico de emplear sugammadex en lugar de neostigmina y a una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de manera secuencial y fraccionada ( $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) en lugar de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  en bolo en la reversión del BNM superficial?

Basándonos en las preguntas previamente enunciadas propusimos la siguiente hipótesis de trabajo:

Sugammadex puede ser utilizado como reversor del BNM inducido por rocuronio por sus mejores resultados y menores EA que la neostigmina, sin existir diferencia en la reversión conseguida con dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  administrada en bolo o de manera secuencial y fraccionada ( $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) en la reversión del BNM superficial.

Se establecieron los siguientes objetivos específicos para facilitar nuestro estudio:

- Validar la equivalencia de dos dosis de sugammadex ( $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  en bolo versus  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  administrados de manera secuencial y fraccionada:  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) en la reversión de un BNM superficial definido como una recuperación del TOFr (train of four ratio)  $\geq 10$  o la presencia de 4 respuestas del TOF, hasta alcanzar un TOFr  $\geq 90\%$ . Si se alcanzara este nivel de TOF con esta dosis ( $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), no se emplearía la dosis complementaria. Verificar la existencia de menor número de EA al utilizar la dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de manera secuencial y fraccionada.
- Comparar si la dosis secuencial y fraccionada de sugammadex es superior a la dosis de  $0,03 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de neostigmina en la reversión de un BNM superficial.
- Valorar el impacto farmacoeconómico de la utilización de sugammadex a dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de manera secuencial y fraccionada.

La menor presencia de EA con la utilización de sugammadex y la posibilidad de obtener los mismos resultados clínicos empleando una dosis menor ( $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  administrada de manera secuencial y fraccionada,  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) a la habitualmente indicada ( $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  administrada en bolo único) permitiría obtener un ahorro tanto para los sistemas sanitarios como para la sociedad. Para comprobar este hecho, aplicaremos los principios de farmacoeconomía con el objetivo de analizar la eficiencia de este fármaco llevando a cabo un estudio de evaluación económica.

## 2.- INTRODUCCIÓN.

## 2.- INTRODUCCIÓN.

El efecto farmacológico principal de los BNM's es la interrupción de la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular (UNM) mediante el antagonismo del receptor nicotínico de acetilcolina (ACh). Los BNM's provocan una parálisis flácida reversible de la musculatura esquelética.

El manejo del BNM ha tenido un importante desarrollo en los últimos años, lo cual ha contribuido a una mayor seguridad en su utilización durante la anestesia general.

Al finalizar la cirugía, se debe revertir el BNM con el objetivo de evitar o minimizar el BNMR, ya que éste juega un papel importante en la disminución de la morbi-mortalidad postoperatoria.

Los fármacos reversores aceleran y facilitan la recuperación de la función neuromuscular y pueden evitar las complicaciones del uso de los BNM's. Existen dos grupos de fármacos para revertir el BNM, los anticolinesterásicos y los inhibidores selectivos de los bloqueantes aminoesteroides. En este último grupo se encuentra el fármaco sugammadex, que se estudia en esta tesis doctoral. Este fármaco ha mostrado excelentes resultados en todos los estudios realizados sobre su seguridad y eficacia. En nuestro hospital (Complejo Hospitalario Universitario Santa Lucía, Cartagena) se tiene una gran experiencia en su desarrollo clínico inicial y se han desarrollado varias líneas de investigación en torno a él.

### 2.1. Anatomía de la unión neuromuscular (UNM).

La UNM es la interacción entre un axón emitido por la segunda motoneurona del asta anterior de la médula espinal y una fibra muscular<sup>1</sup>.

El axón está recubierto por la vaina de mielina, finalizando en la célula de Schwann que abraza y es la responsable de la protección y reparación del terminal axónico. En este botón presináptico se encuentran las vesículas sinápticas, el 80-90% en zona de reserva y el 10-20% en la zona de liberación

inmediata, próxima a la membrana presináptica y microscópicamente diferenciada, llamada zona activa, donde se encuentran los canales de calcio.

Entre el terminal presináptico y la membrana muscular se encuentra un espacio definido como hendidura sináptica, y en su punto intermedio la membrana basal, que emite puentes de colágeno para mantener abierto el espacio, y es donde se encuentra anclada la enzima acetilcolinesterasa (AChasa)<sup>1, 2</sup>.

En la parte muscular, la membrana o sarcolema presenta invaginaciones, donde las crestas son ocupadas por receptores nicotínicos (enfrentados a las zonas activas) y los valles son ocupados por canales de sodio. El sarcolema conecta con el interior de la célula muscular mediante los túbulos T (TT), y en su recorrido se encuentra con las cisternas laterales, donde se almacena el calcio necesario para la contracción, el receptor de dihidropiridina (RDHP) y el receptor de rianodina (RR), responsables de la entrada de calcio a la zona de contracción<sup>3</sup>.

En el sarcolema se encuentran las proteínas contráctiles actina y miosina, así como la troponina y la tropomiosina, reguladores de la unión entre ambas proteínas<sup>4</sup> (Figura 1).

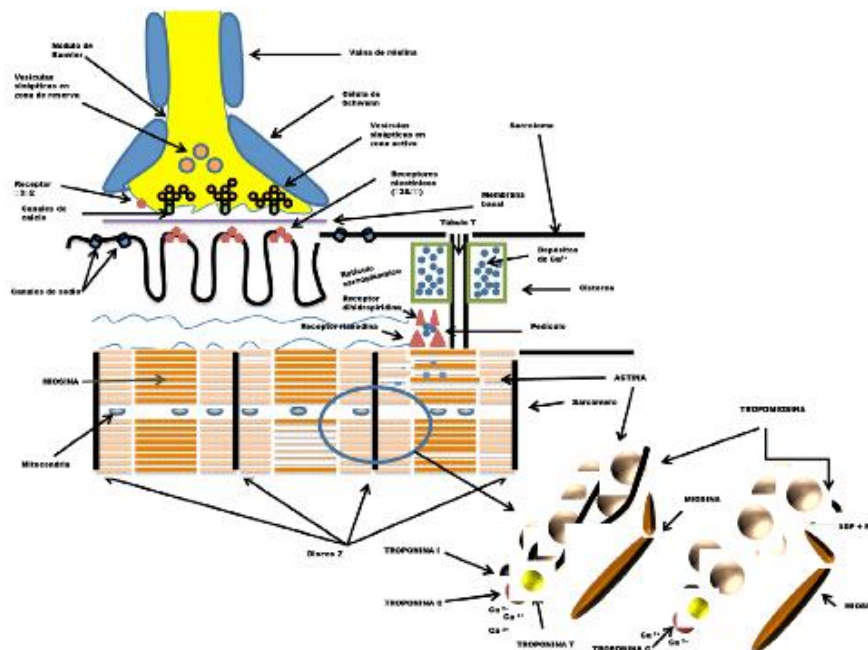


Figura 1. Placa Motora. Porta Vila G. Dossier Clinical Anaesthesiology Programme (CAPE Cartagena 2012).

## 2.2. Fisiología de la unión neuromuscular (UNM).

El estímulo procedente de la corteza motora se continúa en la segunda motoneurona y se transmite de una manera “saltatoria” desde el cuerpo neuronal hasta la UNM. Una vez a nivel del botón presináptico, el voltaje abre los canales de calcio, penetrando dicho calcio en el interior axónico, interactuando con la sinaptotagmina, que a su vez activa el complejo SNARE (compuesto de cada una de los cuatro tipos diferentes de dominios SNARE: Qa, Qb, Qc y R) para producir la exocitosis y la liberación del contenido vesicular en el interior de la hendidura sináptica<sup>4</sup>. Una vez las moléculas de ACh son liberadas, un 50% son hidrolizadas por la AChasa y el resto busca los lugares de unión de las dos subunidades  $\alpha$  del receptor nicotínico. Cuando se produce el acoplamiento se inicia la apertura del canal tras una rotación de 15° de los dominios M2 de las cinco subunidades de las que se compone dicho receptor (Figura 2). Esto supone la formación de micropotenciales de placa terminal, que sumados a los miles que se producen dan lugar a los potenciales de placa terminal necesarios para iniciar la despolarización mediante la apertura de los canales de sodio<sup>5</sup>. Éstos a su vez son los responsables de la transmisión del voltaje a través del sarcolema, su entrada por los TT y la activación de los RDPH, que a su vez activa mediante el calcio al RR, responsable de la regulación del calcio al interior del sarcómero y su posterior recuperación, almacenándolo de nuevo en las cisternas laterales.

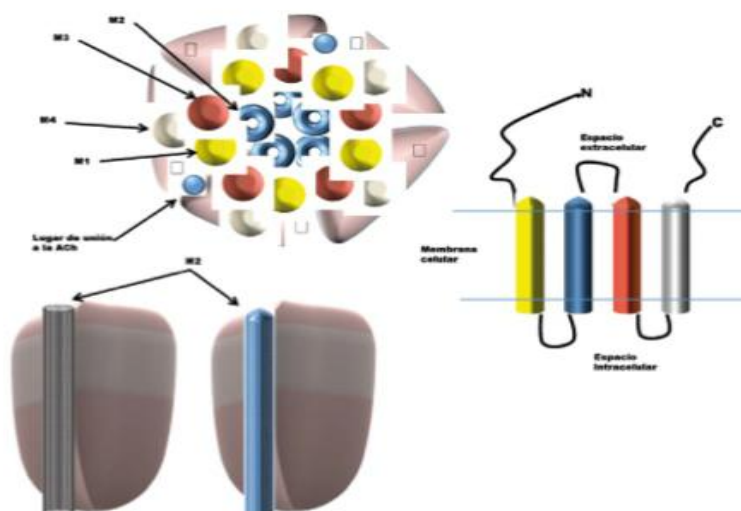


Figura 2. Receptor de ACh. Porta Vila G. Dossier Clinical Anaesthesiology ProgrammE (CAPE Cartagena 2012).

Una vez en el sarcómero, el calcio se une a la cabeza C de la troponina, lo que produce un movimiento de tracción sobre la cabeza T de la troponina, liberando a la tropomiosina de la zona de unión de la actina a la miosina. Esto supone que la miosina es atraída por la cabeza de la actina donde se encuentra una molécula de ATP<sup>4</sup>. Cuando se unen se produce una desfosforilación de ATP a ADP. Esta liberación de energía es la que produce la contracción (Figura 3).

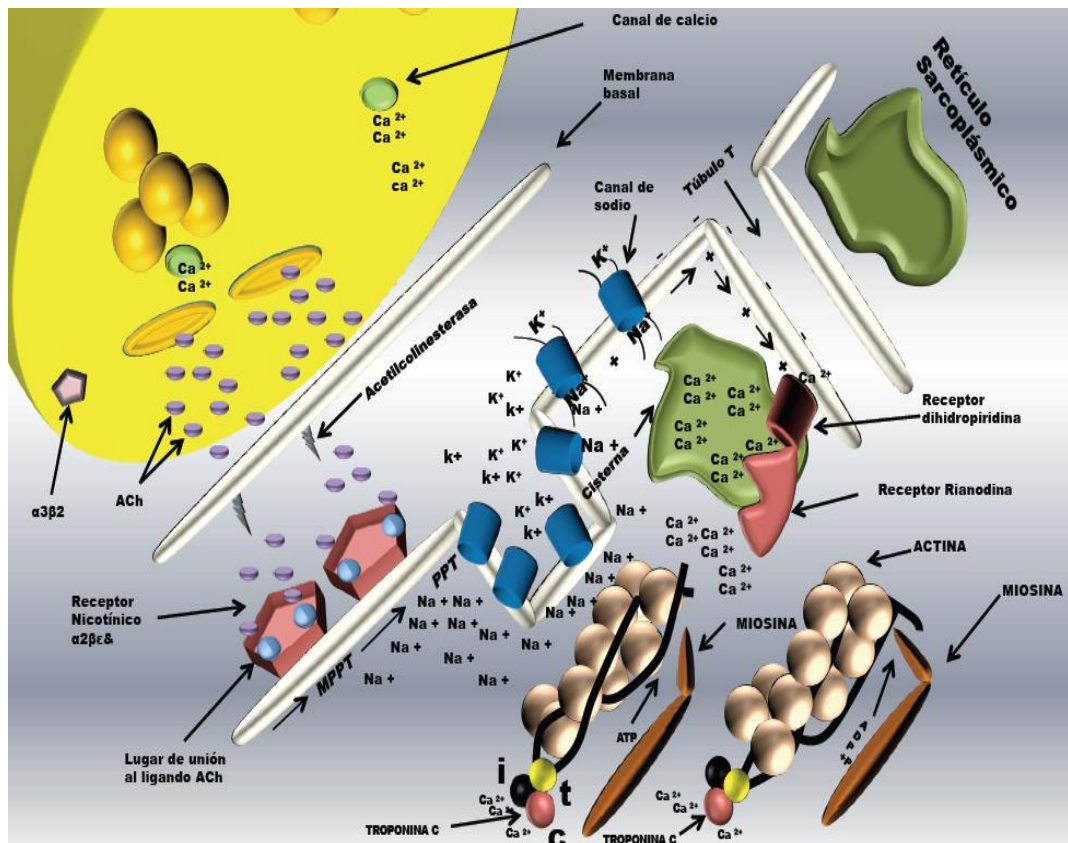


Figura 3. Resumen dinámico de la placa motora. Porta Vila G. Dossier Clinical Anaesthesiology ProgramE (CAPE). Cartagena 2012.

### 2.3. Bloqueantes neuromusculares (BNM's).

El efecto farmacológico principal de los BNM's es la interrupción de la transmisión del potencial de acción (PA) a nivel de la placa motora, por un mecanismo competitivo con las moléculas de ACh a nivel de los receptores nicotínicos. Este bloqueo se produce a nivel de los receptores postsinápticos, ya que los demás receptores deben considerarse como moduladores.

Los BNM's son utilizados en la práctica clínica con tres propósitos: conseguir la intubación endotraqueal, mantener la parálisis muscular durante la anestesia (mantenimiento de inmovilidad, accesibilidad al sitio quirúrgico facilitando el procedimiento y prevenir las complicaciones como hipo, aumentos de presión, etc.) y la facilitación de la ventilación mecánica del paciente durante largos periodos en la Unidad de Reanimación o en la Unidad de Cuidados Intensivos<sup>6</sup>.

### 2.3.1. Clasificación.

Existen dos formas fundamentales de inducir el BNM, por persistencia de la despolarización (bloqueantes neuromusculares despolarizantes, BNMD) o por antagonismo (bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, BNMND).

#### 2.3.1.1. Bloqueantes neuromusculares despolarizantes (BNMD).

El bloqueo despolarizante se produce cuando un fármaco mimetiza la acción de la ACh<sup>7</sup>. La persistencia de un agonista en la placa motora conduce a la parálisis. Se produce cuando se bloquea la AChasa, se liberan grandes cantidades de ACh, o lo más habitual, por la administración de un agonista de acción más prolongada (siendo la succinilcolina el único fármaco en uso con estas características).

##### 2.3.1.1.1. Succinilcolina.

La succinilcolina fue descrita en el año 1906 por Hunt y Taveau<sup>8</sup>. Son dos moléculas de ACh unidas por un enlace éster. Su fórmula estructural es C<sub>15</sub> H<sub>30</sub> N<sub>2</sub> O<sub>2</sub> (Figura 4) y su masa molecular relativa es de 397. Los dos grupos de amonio cuaternario están separados por una distancia de 14 Angström, y son los responsables de su alta ionización a pH fisiológico.

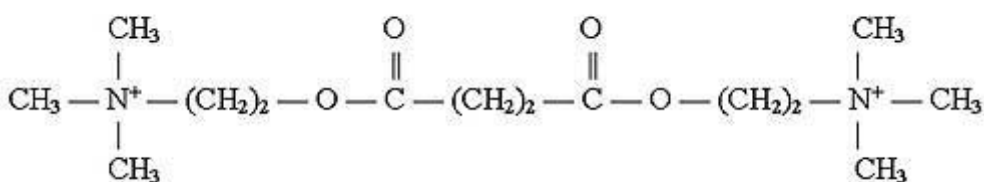


Figura 4. Fórmula de succinilcolina.



Al igual que la ACh, la succinilcolina se une al receptor nicotínico e inicialmente produce un efecto agonista<sup>9</sup>.

La succinilcolina posee actividad intrínseca sobre receptores nicotínicos pre y postsinápticos y alta persistencia de la unión fármaco-receptor, produciendo la despolarización de la placa terminal por acción colinérgica directa. Es suficiente la activación del 10% de los receptores postsinápticos para desensibilizar y despolarizar la sinapsis, originando así el bloqueo de la transmisión neuromuscular (TNM). Ello explicaría en parte la rapidez de acción que posee.

La despolarización persistente, parcial y asíncrona de la placa terminal, origina una contracción inicial general y desorganizada de las unidades motoras. Las membranas despolarizadas permanecen en esta situación y son insensibles a los estímulos siguientes. Se produce un tipo de acomodación que constituye una zona de inexcitabilidad de forma que los PA producidos por impulsos nerviosos superpuestos a la despolarización fundamental no pueden dar origen a un PA ni propagarse a las zonas de membranas vecinas. Puesto que el acoplamiento excitación-contracción requiere despolarizaciones y repolarizaciones repetidas para mantener la tensión muscular, al impedirse la repolarización se produce una parálisis flácida<sup>9</sup>.

El bloqueo con succinilcolina es efectivo en apenas 60 segundos, y la duración del efecto es de unos cinco minutos aproximadamente, debido a su rápida metabolización por las colinesterasas plasmáticas<sup>10</sup> (Figura 5). Si el paciente padece un déficit cualitativo o cuantitativo de las colinesterasas plasmáticas, la duración del efecto de la succinilcolina aumenta considerablemente.

Durante la exposición prolongada del receptor a un agonista (ACh o succinilcolina), los receptores se desensibilizan y no es posible la apertura del canal. Si la desensibilización se produce por la administración de succinilcolina a dosis altas, tiene lugar un bloqueo fase II, que se caracteriza por un BNM prolongado, más allá del tiempo previsto para el metabolismo de la succinilcolina. El mecanismo de transición de fase I a fase II se encuentra aún en estudio. El bloqueo fase II puede ser potenciado por los agentes

anestésicos inhalatorios<sup>11</sup>. También se debe tener en cuenta que este tipo de bloqueo aparece si el paciente presenta actividad atípica o déficit de las colinesterasas plasmáticas.

El rápido comienzo del efecto relajante, su corta vida media y su precio económico son factores que han favorecido la permanencia de su uso, a pesar de sus EA<sup>9, 12</sup>.

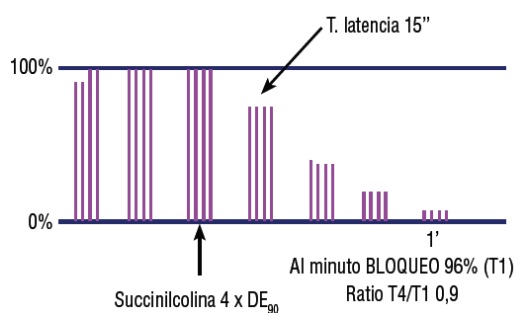


Figura 5. Respuesta de la estimulación TOF al usar succinilcolina.

### 2.3.1.2. Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND).

El BNMND es el producido por los antagonistas competitivos, sin actividad intrínseca<sup>6,13</sup>. Se trata de los fármacos conocidos como curares<sup>14</sup>. Actúan al unirse a uno o ambos receptores de las subunidades  $\alpha$  con lo que impiden la apertura del canal iónico. Las moléculas de los curares se disocian espontánea y rápidamente del receptor. Dado que no son metabolizados en la hendidura sináptica, su concentración disminuye por difusión cuando existe un gradiente con la concentración plasmática. Este gradiente es consecuencia de la distribución, metabolismo y/o excreción<sup>6, 14</sup>.

Existen dos tipos, los bencilisoquinoleínicos (atracurio, cisatracurio, doxacurio y mivacurio) y los aminoesteroides (pancuronio, pipecuronio, vecuronio, rocuronio y rapacuronio)<sup>15</sup>.

### 2.3.1.2.1. BNMND bencilisoquinoleínicos.

Son un importante grupo químico en el que se encuentra la tubocurarina, primer fármaco bloqueante neuromuscular introducido en la práctica clínica. Los más empleados de este grupo en España son el atracurio y el cisatracurio<sup>14</sup>.

#### 2.3.1.2.1.1. Atracurio.

El dibesilato de atracurio es un BNMND de síntesis, del grupo de las bencilisoquinolinas desarrollado por Stelanke<sup>16, 17</sup>.

Es una molécula compleja, cuya fórmula molecular es  $C_{65} H_{82} N_2 O_{18} S_2$  (Figura 6) y su masa molecular relativa es de 1234,4. Tiene dos grupos amonio cuaternario unidos por una cadena de 14 átomos de carbono.

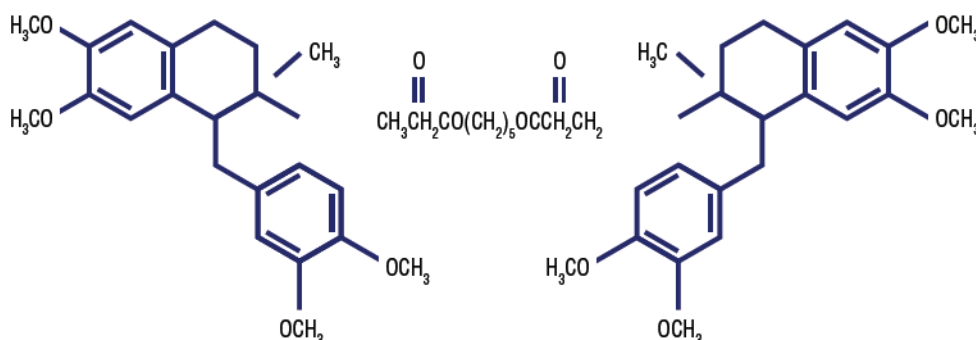


Figura 6. Fórmula de atracurio.

El atracurio tiene una forma especial de metabolismo a través de hidrólisis por esterasas inespecíficas y metabolismo de Hoffman, por el cuál a pH y temperatura corporales el grupo cíclico de amonio cuaternario pasa a una amina terciaria sin efecto farmacológico apreciable. Sólo el 10% se excreta inalterado por bilis y orina. Su extenso metabolismo lo hace independiente de la función renal y hepática, favoreciendo su utilización en presencia de disfunción de estos órganos.

Entre sus constantes farmacocinéticas más importantes destacan una vida media ( $t_{1/2\beta}$ ) de 20 minutos, un aclaramiento plasmático (Cl) de 5,5 ml/kg/min y un volumen de distribución (Vd) de 162 ml·kg<sup>-1</sup>.

Respecto a la farmacodinamia, el bloqueo producido por atracurio tiene las siguientes características: la dosis efectiva (DE) 95% es de 0,25 mg·kg<sup>-1</sup>. La duración clínica es de 40-60 minutos. Dada su forma de eliminación, no se produce efecto acumulativo, y su índice de recuperación 25-75 (el tiempo desde la recuperación espontánea del 25% hasta el 75%) es de unos 12 minutos. La reversión del BNM por anticolinesterásicos es efectiva siempre que existan las condiciones adecuadas.

Entre sus efectos secundarios destaca la liberación de histamina. Puede ocasionar hipotensión y taquicardia cuando se emplean dosis superiores a 0,5 mg·kg<sup>-1</sup>.

En un intento de eliminar el efecto liberador de histamina se encuadra la aparición del cisatracurio.

#### 2.3.1.2.1.2. Cisatracurio.

El cisatracurio es uno de los 10 esteroisómeros que constituye el atracurio (Figura 7). Al igual que el atracurio, es eliminado por degradación de Hoffman, produciendo los mismos metabolitos pero en menor cantidad<sup>6, 9</sup>.

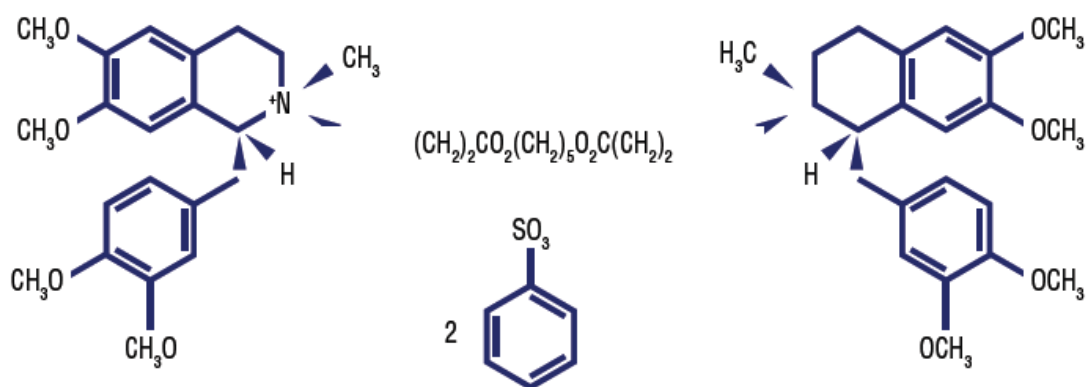


Figura 7. Fórmula de cisatracurio.

Entre sus constantes farmacocinéticas más importantes destacan una  $t_{1/2\beta}$  de 30 minutos, un CI plasmático de 5,1 ml/kg/min y un Vd de 145 ml·kg<sup>-1</sup>.

Respecto a la farmacodinamia, el bloqueo producido por cisatracurio tiene las siguientes características: la DE 95% es de 0,05 mg·kg<sup>-1</sup>, de acuerdo con su potencia 3-4 veces superior al atracurio. La duración clínica está en torno a los 60 minutos y su índice de recuperación es de 15 minutos. La reversión del BNM por anticolinesterásicos es efectiva siempre que existan las condiciones adecuadas<sup>9</sup>.

El cisatracurio es un fármaco que aporta gran estabilidad hemodinámica, ya que no libera histamina ni produce bloqueo autonómico<sup>9</sup>.

#### 2.3.1.2.2. BNMND aminoesteroides.

Los BNMND aminoesteroides se caracterizan por una alta potencia, mínima toxicidad y una propensión baja a liberar histamina. En este grupo, los más utilizados en la práctica clínica habitual son vecuronio y rocuronio.

##### 2.3.1.2.2.1. Vecuronio.

El vecuronio es el bromuro de 1-[2b, 3a, 5a, 16b, 17b)-3-17-bis (acetoxi)-2-(1-piperidinil)- androstano-16-il]-1 metilpiperidino. Su fórmula molecular es C<sub>34</sub> H<sub>57</sub> N<sub>2</sub> O<sub>4</sub> Br (Figura 8) y su masa molecular relativa es de 637. 8<sup>17</sup>.

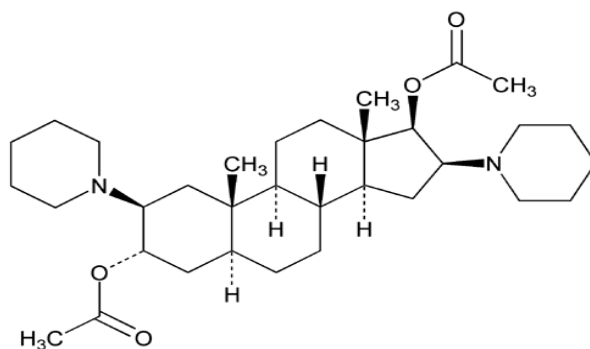


Figura 8. Fórmula de vecuronio.

En la farmacocinética del vecuronio destaca un mayor CI renal, tanto en pacientes sanos como con insuficiencia renal. Este rápido CI (5 ml/kg/min) parece ser debido principalmente a la rápida captación hepática y excreción biliar de cantidades importantes de este compuesto, lo que produce una disminución rápida de las concentraciones plasmáticas por debajo de los niveles farmacológicamente activos, antes de que se alcance la tardía fase de distribución. Por estas razones cinéticas se asume que la duración de los efectos neuromusculares está gobernada por la distribución más que por la eliminación. El  $t_{1/2\beta}$  varía entre 50 y 116 minutos. El Vd en estado de equilibrio es alrededor de 200 ml·kg<sup>-1</sup>. Es un modelo similar al de los relajantes de duración intermedia, pero de farmacocinética más rápida que los de larga duración.

Respecto a la farmacodinamia, el vecuronio es de 1 a 1,5 veces más potente que el pancuronio. Su dosis eficaz se encuentra entre 0,04 y 0,05 mg·kg<sup>-1</sup>. Este fármaco prácticamente no produce acumulación.

Su característica más importante es la estabilidad hemodinámica que proporciona. Además, no libera histamina.

#### 2.3.1.2.2.2. Rocuronio.

En 1989, Muir<sup>18</sup> de acuerdo a los postulados teóricos de Bowman<sup>19</sup> sobre la relación existente entre la rapidez del inicio de acción y la potencia de diferentes compuestos esteroideos, sintetizó el bromuro de rocuronio<sup>20</sup>.

El rocuronio es un derivado del vecuronio, que difiere en tres posiciones del núcleo esteroideo, y no posee fragmentos similares a la ACh (acetilcolina-like)<sup>21</sup>.

Estructuralmente es el bromuro de 1-(17 $\beta$ -acetoxi-3 $\alpha$ -hidroxi-2 $\beta$ -morfolino-5 $\alpha$ -androstano-16 $\beta$ -il)-1-alil pirrolidino. Su fórmula molecular es C<sub>32</sub>H<sub>53</sub>BrN<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (Figura 9) y su masa molecular relativa es de 609<sup>6,9</sup>.

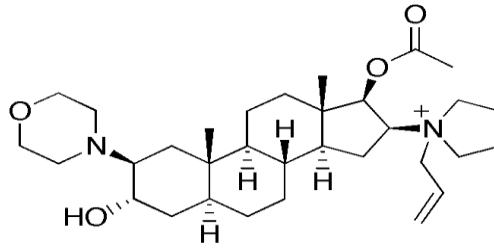


Figura 9. Fórmula de rocuronio.

El tiempo de latencia y el desarrollo de un bloqueo muy rápido le proporciona un comienzo de acción extraordinariamente corto, que permite unas condiciones de intubación similares a las obtenidas con la succinilcolina, lo que unido a su excelente estabilidad cardiovascular, representa una alternativa válida.

El rocuronio produce, a concentraciones clínicas adecuadas, parálisis muscular por antagonismo competitivo con la ACh, que se inicia en los grupos musculares bien perfundidos y por último, en el diafragma<sup>21</sup>. La musculatura aductora de la laringe se afecta antes que la musculatura de las extremidades, lo que facilita la rapidez y excelentes condiciones de intubación que proporciona<sup>21,22</sup>. El efecto relajante finaliza por disociación gradual del receptor, desplazando el equilibrio agonista /antagonista en favor de la ACh.

Su farmacocinética es similar a la del vecuronio excepto que presenta un menor Vd y una mayor micro constante de paso al compartimento del efecto, que se traduce en una semivida más rápida que todos los BNMND<sup>23</sup>, lo que podría explicar, desde el punto de vista cinético, la mayor rapidez de comienzo de acción que posee el rocuronio. Su eliminación principal es hepato-biliar, y una pequeña fracción se elimina en orina (alrededor del 10%), con ausencia de metabolitos medibles<sup>24, 25, 26</sup>.

Respecto a la farmacodinamia, la potencia de rocuronio es 5-6 veces menor que la del vecuronio<sup>27</sup>. Posee un tiempo de latencia y un comienzo de acción dos veces más rápido que los de todos los BNMND<sup>28, 29, 30</sup>.

A la dosis de  $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ( $2 \times \text{DE}_{95}$ ) las condiciones de intubación son excelentes a los 60 segundos en la mayoría de los pacientes, con una duración

clínica del efecto relajante e índice de recuperación similares a los de otros BNMND de acción intermedia.

La duración del efecto relajante es proporcional a la dosis administrada, lo que permite usarlo en procedimientos de duración variable. Con la dosis estándar de  $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ( $2 \times \text{DE}_{95}$ ), el efecto dura de 30-32 minutos<sup>31</sup>.

Con dosis bajas ( $0.3\text{-}0.45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) se acorta su duración hasta 22 minutos, razón entre otras por las que se está utilizando como bloqueante de elección para cirugías de corta duración y/o cirugía ambulatoria. Dosis altas de  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , sin efectos de liberación de histamina, producen relajación durante 60-70 minutos<sup>32</sup>.

Para procedimientos prolongados, se puede elegir entre dosis mínimas de mantenimiento, en bolos de  $0.15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  cada 15 minutos o bien en infusión continua a la dosis de  $0.3\text{-}0.6 \text{ mg/kg/h}$ , necesitándose pocos ajustes en el ritmo de infusión para mantener un bloqueo estable, incluso durante horas y en tipos de cirugía tan extraordinariamente agresivas como en los trasplantes hepáticos. Debe iniciarse la infusión a los 5-7 minutos de la dosis bolo<sup>33</sup>.

La ausencia de liberación de histamina permite utilizarlo a dosis tan altas como  $3\text{-}4 \times \text{DE}_{95}$  o en bolo rápido<sup>34</sup>.

La inducción de secuencia rápida con rocuronio sin ventilar al paciente, permite intubar a los 45-60 segundos de la inducción<sup>35</sup>, lo que minimiza los riesgos de regurgitación y/o vómito y evita los efectos indeseables que ocurren con el uso de la succinilcolina<sup>36</sup>.

El cese del efecto de rocuronio es dependiente principalmente de los procesos de distribución, uno de los cuales es la captación hepática seguido de eliminación biliar. La acumulación del rocuronio depende de la dosis administrada y de su distribución y eliminación. En varios estudios se encontraron diferencias significativas en el CI plasmático entre pacientes sanos y con disfunción renal ( $3.7$  y  $2.5 \text{ ml/kg/min}$ ) y en el tiempo medio de residencia ( $58.3$  y  $97.1$  minutos) respectivamente<sup>37, 38, 39</sup>.



### 2.3.2. Interacciones farmacológicas de los BNM's.

Las posibles interacciones de los BNM's con otros fármacos, o entre sí, son innumerables<sup>40</sup>. No todas ellas tienen trascendencia clínica, excepto en casos de sobredosificación importante o especial susceptibilidad individual<sup>41</sup>.

Los BNM's pueden interactuar con fármacos no anestésicos, fármacos anestésicos y entre ellos mismos<sup>6,9</sup>.

En las interacciones con fármacos no anestésicos destacan los fármacos con efectos fundamentalmente presinápticos<sup>40, 41, 42</sup> (inhibidores de la fosfodiesterasa, azatioprina, furosemida, aminoglucósidos, magnesio, bloqueantes de los canales de calcio, litio y anticonvulsivos), los fármacos que provocan alteración de la liberación de ACh (toxina botulínica, quinidina y procainamida) y los fármacos con efectos en la hendidura sináptica (terbutalina, antagonista H<sub>2</sub>, ecotiopato, lincomicina y clindamicina)<sup>43</sup>. (Tabla 1)

Fármaco	Efecto sobre el BNMD	Efecto sobre el BNMND	Comentarios
Antibióticos	+	+	Estreptomina, aminoglucósidos, kanamicina, neomicina, colistina, polimixina, tetraciclina, lincomicina, clindamicina
Anticonvulsivos	¿?	-	Fenitoína, carbamacepina, primidona, valproato
Antiarrítmicos	+	+	Quinidina, bloqueadores de canales de calcio
Inhibidores de la colinesterasa	+	-	Neostigmina, piridostigmina
Dantrolene	¿?	+	Usado en el tratamiento de la hipertermia maligna
Anestésicos inhalatorios	+	+	Anestésicos volátiles
Ketamina	¿?	+	
Anestésicos locales	+	+	Sólo a dosis altas
Carbonato de litio	+	¿?	Prolonga el inicio y la acción de la succinilcolina
Sulfato de magnesio	+	+	Usado en tratamiento de eclampsia y preclampsia

Tabla 1. Fármacos que alteran la respuesta a los BNM's<sup>6,9</sup>.

En las interacciones con los fármacos anestésicos destacan los agentes inhalatorios. Todos los halogenados son capaces de potenciar de forma importante a los BNM's <sup>6,7</sup>. El grado de potenciación dependerá de la concentración de los agentes inhalatorios empleados; el enflurano es el más activo en este contexto. En el grupo de los agentes intravenosos, a los barbitúricos, etomidato y propofol se les considera capaces de potenciar el BNM, aunque en menor grado que los halogenados (Tabla 1). No se deben olvidar las interacciones entre los BNM's, que pueden ser combinaciones sinérgicas o aditivas.

### 2.3.3. Enfermedades que alteran la respuesta de los BNM's

Las enfermedades que pueden modificar la respuesta a los BNM's son múltiples y complejas. En la tabla 2 se detalla un breve resumen de las mismas<sup>9, 21</sup>.

Enfermedad	Respuesta a BNMD	Respuesta a BNMND
Esclerosis lateral amiotrófica	Contractura	Hipersensibilidad
Autoinmunes (lupus, polimiositis)	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad
Quemaduras	Hiperpotasemia	Resistencia
Parálisis cerebral	Ligera hipersensibilidad	Resistencia
Parálisis periódica familiar	Miotonía e hiperpotasemia	¿Hipersensibilidad?
Sínd. de Guillain-Barré	Hiperpotasemia	Hipersensibilidad
Hemiplejía	Hiperpotasemia	Resistencia homolateral
Denervación muscular (lesión del nervio periférico)	Hiperpotasemia y contractura	Respuesta normal o resistencia
Distrofia muscular (tipo Duchenne)	Hiperpotasemia e hipertermia maligna	Hipersensibilidad
Miastenia grave	Resistencia	Hipersensibilidad
Síndrome miasténico	Hipersensibilidad	Hipersensibilidad
Miotonía (distrofia de Steinert, congénita, paramiotonía)	Hiperpotasemia Contracciones	Normal o hipersensibilidad
Infección crónica grave (tétanos)	Hiperpotasemia (botulismo)	Resistencia

Tabla 2. Enfermedades en las que se altera la respuesta a los BNM's

#### 2.4. Monitorización de la relajación neuromuscular.

La monitorización neuromuscular debería realizarse de rutina en las intervenciones que requieran anestesia general con BNM's. La función neuromuscular se monitoriza mediante la evaluación de la respuesta del músculo a los estímulos eléctricos supramáximos de un nervio motor periférico. La estimulación del nervio cubital y registrar la magnitud de la respuesta en el *adductor pollicis* (AP) mediante aceleromiografía (AMG) es la técnica más frecuentemente empleada por su sencillez, accesibilidad y portabilidad. Durante un bloqueo parcial no despolarizante existe un progresivo debilitamiento de las respuestas del tren de cuatro o *train of four* (TOF), y es inversamente proporcional al grado de bloqueo. El TOF es el patrón estándar de neuroestimulación, ya que la capacidad del anestesiólogo para interpretar de manera subjetiva la respuesta del músculo usando la valoración manual de la fuerza de contracción está muy limitada.

La monitorización de la función neuromuscular tras la administración de BNM's tiene una importancia extrema para la buena dosificación de estos fármacos y para mantener mejor la seguridad del paciente. Permite realizar una parálisis muscular a medida y recuperar al paciente adecuadamente al final de la cirugía, evitando o controlando el BNMR, y sirviendo de guía para la utilización de los reversores de dicho bloqueo<sup>44</sup>. La monitorización incrementa notablemente el control del anestesiólogo durante el acto quirúrgico, siendo un dispositivo económico y fácil de usar<sup>45,46, 47, 48</sup>.

Se pueden diferenciar dos tipos de monitorización: la subjetiva (también denominada cualitativa o no cuantitativa) y la objetiva o cuantitativa. En la práctica clínica habitual, muchos anestesiólogos trabajan con la monitorización cualitativa, mediante la evaluación táctil y visual del grado del BNM por medio de la estimulación de los nervios periféricos. Es un procedimiento sencillo, pero poco preciso y subjetivo<sup>46</sup>. La monitorización cuantitativa es una práctica basada en la evidencia (grado B) y debe recomendarse cuando se utiliza un bloqueante neuromuscular. Su uso permite determinar el momento óptimo para la intubación traqueal, ajustar el grado de bloqueo a las necesidades del paciente y de la cirugía, además de evitar el BNMR, y guiar los criterios de

utilización de los reversores de los BNM's. Utilizando la monitorización se ha conseguido reducir la incidencia de BNMR residual de un 88% al 32% valorando un TOFr  $\geq 0,9$ <sup>6, 45</sup>.

Respecto a los grupos neuromusculares utilizados para la monitorización, en principio se puede utilizar cualquier nervio motor periférico superficial, siendo los más habituales el nervio cubital con respuesta del músculo AP; el nervio tibial posterior con respuesta del músculo flexor corto del primer dedo del pie y el nervio facial con respuesta del músculo *corrugator supercillii* (CS). El grupo muscular mejor estudiado es el AP, aunque no es representativo del resto de la musculatura; el diafragma y la musculatura aductora laríngea son más resistentes a los efectos de los BNM's; tienen un comienzo de acción y recuperación más rápida, y su comportamiento se asemeja más al músculo CS.

#### 2.4.1. Patrones de estimulación.

En la práctica clínica diaria se utilizan habitualmente cinco patrones de estimulación neuromuscular: estímulo sencillo o único, tren de cuatro, estimulación tetánica, contaje postetánico y doble ráfaga<sup>47, 48, 49</sup>.

##### 2.4.1.1. Estímulo sencillo o único ("single twitch", ST).

Consiste en la aplicación de estímulos supramáximos sobre un nervio motor periférico a una frecuencia que oscila entre 1 hercio (Hz), un estímulo cada segundo y 0.1 Hz, un estímulo cada 10 segundos (Figura 10).

Generalmente se aplica a 0.1 Hz, ya que una mayor frecuencia puede afectar a la respuesta obtenida. La administración de un BNM produce una disminución de la altura directamente proporcional al grado de bloqueo. La altura del estímulo permanece normal hasta que el 70-75 % de los receptores de ACh están bloqueados y desaparecerán completamente cuando se ocupen 90-95% de dichos receptores.

Es necesario realizar una medición previa a la administración de BNM's para poder calibrar la respuesta correctamente.

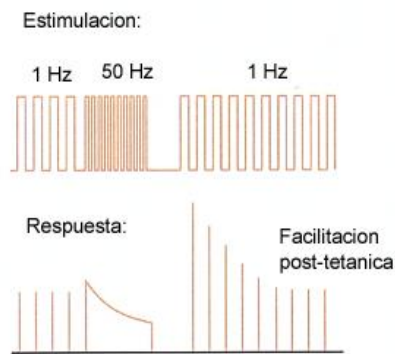


Figura 10. Estímulo simple.

#### 2.4.1.2. Tren de cuatro ("train of four", TOF).

Son cuatro estímulos individuales que estimulan el nervio motor cada 0.5 segundos, por ello la frecuencia del estímulo es de 2 Hz. En ausencia de BNM se obtienen 4 contracciones iguales en el músculo dependiente del nervio estimulado (Figura 11).

Durante el BNM con un BNMND se produce un debilitamiento de la contracción con respuestas musculares decrecientes y, posteriormente, la desaparición progresiva de cada una de ellas. La intensidad y el número de respuestas obtenidas son inversamente proporcionales a la profundidad del BNM. La relación entre la cuarta y la primera respuesta se denomina relación del tren de cuatro (TOF-ratio). La cuarta respuesta desaparece cuando la ocupación de los receptores nicotínicos es cercana al 75%, la tercera aproximadamente al 80-85%, la segunda al 85-90% y no obtenemos ninguna cuando se han ocupado entre el 90 y el 100% de los receptores<sup>49</sup>. Esta estimulación se puede repetir periódicamente siempre y cuando se respete un pequeño intervalo entre estímulos, estimado en 10-20 segundos<sup>50, 51</sup>.

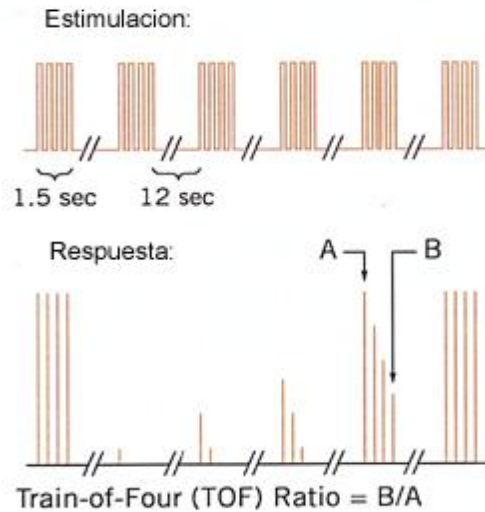


Figura 11. Tren de cuatro.

#### 2.4.1.3. 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 (Figura 12).

El concepto de utilizar estímulos tetánicos de alta frecuencia para detectar una recuperación neuromuscular incompleta se introdujo en 1975 y posteriormente se ha propuesto como una nueva forma de predecir el BNM. Si la recuperación de un BNMND es incompleta, al aplicar estimulación tetánica se observa un aumento en la fuerza muscular inicialmente (facilitación posttetánica), seguida de un marcado debilitamiento (fade). Esta estimulación es muy dolorosa y sólo debe utilizarse en pacientes dormidos. Se utiliza como componente fundamental del denominado contaje posttetánico para detectar el BNM profundo.

El principal problema de este tipo de estimulación es su baja especificidad, particularmente después de la utilización de agentes inhalatorios.

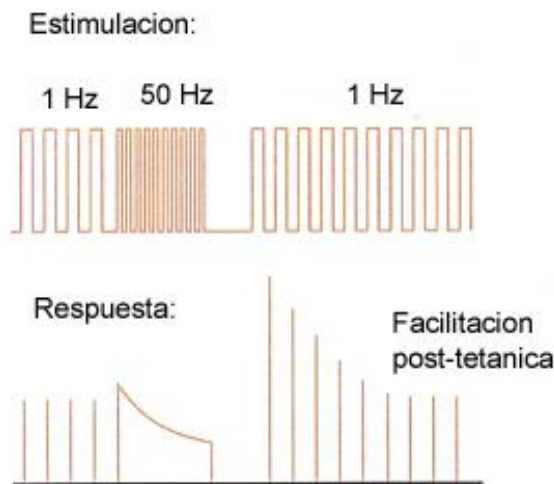


Figura 12. Estimulación tetánica.

#### 2.4.1.4. Contaje postetánico (“post tetanic count”, PTC).

Se basa en originar estímulos simples de 1 Hz, 3 segundos después de un estímulo tetánico (50 Hz). Está basado en la facilitación de la TNM una vez aplicado un estímulo tetánico de gran intensidad (Figura 13). Este estímulo no puede ser repetido en al menos 5-6 minutos.

Es el método de elección para discriminar mejor el grado de profundidad de bloqueo en aquellos casos de un BNM tan profundo que no existen respuestas al TOF. El contaje es el número de respuestas medibles, a mayor número menor intensidad del bloqueo profundo. En función de este contaje se puede predecir en cuánto tiempo va a aparecer la primera respuesta al TOF. Este tiempo es característico de cada bloqueante. Como regla general, cuando se obtiene un PTC de 2, la primera respuesta al TOF aparecerá entre 25-30 minutos después, y cuando se obtiene un PTC de 6, la primera respuesta al TOF aparecerá entre 5 y 10 minutos después. En el caso de atracurio o vecuronio, un PTC de 9 coincide con la recuperación de la primera respuesta. La obtención de respuestas al PTC, además de su utilidad en grados profundos de bloqueo, nos puede servir para diferenciar si la ausencia de respuestas al TOF se debe a una incorrecta estimulación o a la existencia de un bloqueo profundo<sup>52</sup>.

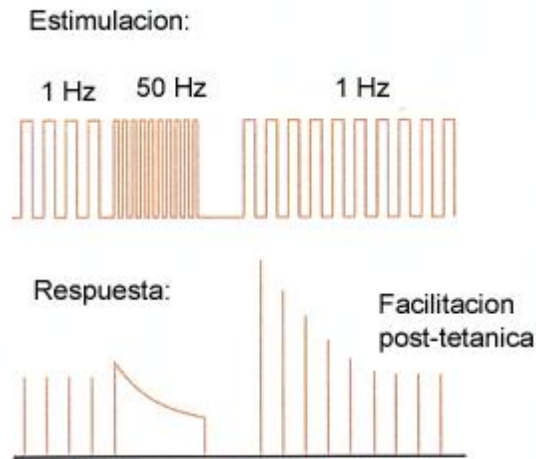


Figura 13. Contaje postetánico.

#### 2.4.1.5. Doble ráfaga (“double burst”, DB).

Utiliza dos estimulaciones cortas tetánicas de 50 Hz separadas en 750 milisegundos. Cada ráfaga se compone de 3 pulsos (DBS 3,3), o una de ellas de 2 (DBS 3,2), de 0,2 ms de duración (Figura 14). Esta estimulación induce una respuesta de mayor magnitud que la del TOF, de tal forma que ayuda a valorar si existe efecto residual de los BNM’s administrados. La detección subjetiva, ya sea visual o táctil, de diferente intensidad de contracción en la segunda respuesta implica un efecto residual del BNM; por el contrario, la obtención de las 2 respuestas con una misma intensidad supone, en el 80% de los casos, que la relación TOF es mayor de 0,6<sup>53</sup>.

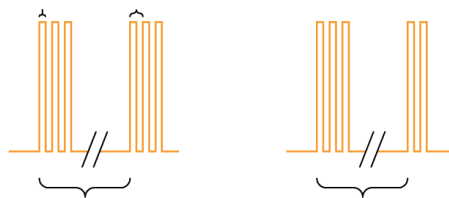


Figura 14. Doble ráfaga.



#### 2.4.2. Detección de las respuestas.

La detección de las respuestas a la neuroestimulación puede realizarse a través de seis métodos diferentes (mecanomiografía, electromiografía, aceleromiografía, kinemiografía, fonomiografía y Tof-Cuff) según se tenga en cuenta la actividad mecánica del músculo o los fenómenos asociados a la misma<sup>54, 55</sup>. Nosotros utilizaremos en esta tesis la kinemiografía.

##### 2.4.2.1. Fuerza desplazamiento. Mecanomiografía (MMG).

Mide la contracción isométrica del AP en respuesta a la estimulación del nervio cubital. La fuerza de contracción se convierte en una señal eléctrica, y es registrada<sup>56</sup> (Figura 15). Fue considerado por consenso como el *gold estándar*<sup>57</sup> de monitorización del BNM, pero es muy complicado conseguir la estabilidad de la precarga y de la respuesta en el entorno clínico, siendo desplazado hoy en día por otros procedimientos más simples y fáciles de colocar, obteniendo resultados similares<sup>6</sup>.



Figura 15. Colocación del mecanomiógrafo en el pulgar.

##### 2.4.2.2. Electromiografía (EMG).

Registra los PA musculares producidos por la estimulación eléctrica de un nervio motor periférico (Figura 16). Es muy fiable, de gran rapidez de análisis y accesible a músculos no monitorizables por MMG<sup>58</sup>. Es útil para el músculo AP, laringe, diafragma y, en menor medida para el músculo CS y el músculo orbicular del ojo (OO)<sup>59</sup>.



Figura 16. Electromiógrafo. *Relaxograph NMT (Datex Instrumentarium Oy, Helsinki, Finlandia)*. Se observa el registro en tiempo real del TOF.

#### 2.4.2.3. Aceleromiografía (AMG).

Recoge la aceleración isotónica de una parte del cuerpo en respuesta al estímulo de un nervio motor periférico. Se basa en la segunda ley de Newton (Fuerza = masa x aceleración). Si la masa del pulgar permanece constante, la aceleración será directamente proporcional a la fuerza aplicada<sup>60</sup> (Figura 17).

En el momento actual, la AMG por su versatilidad, capacidad de aplicarse a varios grupos musculares y su bajo precio es el monitor de elección.  
61, 62, 63



Figura 17. Monitorización cuantitativa mediante ACM en el músculo AP. En la pantalla del monitor se aprecia un TOFr del 100 %.

#### 2.4.2.4. Kinemiografía (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 cubital<sup>64</sup>. Está basado en el mismo principio físico que la acelerometría, pero a diferencia de ésta (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 cuantifica el movimiento del pulgar (flexión) dentro de un intervalo de tiempo (Figura 18). La velocidad angular depende de la fuerza de las contracciones musculares, que varía como una función del nivel de BNM.

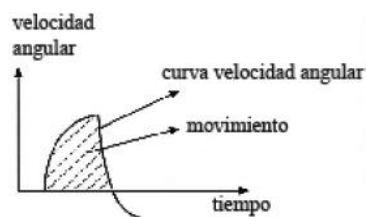


Figura 18. Representación gráfica de cómo varía la velocidad angular según la fuerza de las contracciones musculares

Este dispositivo (Mecanosensor NTM ® de General Electric) está integrado en las máquinas de anestesia (Figura 19).



Figura 19. Mecanosensor NMT ® General Electric.

#### 2.4.2.5. Fonomiografía (PMG).

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<sup>65, 66</sup> (Figura 20).

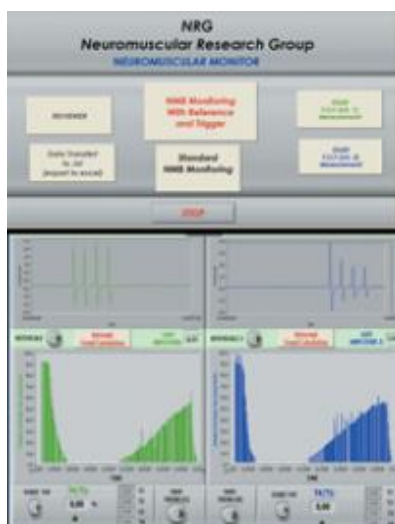


Figura 20. Fonomiografía.

#### 2.4.2.6. Tof-Cuff.

Se ha desarrollado un método nuevo de monitorización del BNM basado en un manguito de presión arterial modificado, que incorpora electrodos de estimulación capaces 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<sup>67</sup> (Figura 21). Actualmente está en desarrollo clínico en nuestro servicio en colaboración con la Clínica Teknon que lo ha patentado.



Figura 21. Manguito Tof-Cuff.

La monitorización cuantitativa es una práctica basada en la evidencia que debe recomendarse cuando se utilizan BNM's, ya que determina el momento óptimo para la intubación endotraqueal, permite ajustar las dosis de BNM a las necesidades del paciente y de la cirugía, guía los criterios de utilización de los reversiones del BNM y evita la parálisis residual<sup>68, 69</sup>.

Por todo ello, la monitorización del BNM debe formar parte de la monitorización de rutina, ya que no supone ninguna medida agresiva para el paciente e incrementa notablemente el control del anestesiólogo durante el acto quirúrgico<sup>70, 71</sup>.

## 2.5. Grados de bloqueo neuromuscular.

La estimulación nerviosa en anestesiología clínica habitualmente es sinónima de estimulación del nervio mediante TOF. Por lo tanto, la respuesta registrada para esta forma de estimulación se utiliza para explicar cómo evaluar el grado de BNM en anestesia clínica.

Tras la inyección de un BNMND a una dosis suficiente para una intubación traqueal, los registros TOF muestran cuatro niveles de bloqueo neuromuscular: intenso, profundo, moderado y de recuperación<sup>9</sup>.

### 2.5.1. Bloqueo neuromuscular intenso.

En este grado de bloqueo no existe respuesta a ningún patrón de estimulación. La duración de este periodo varía, dependiendo sobre todo de la duración de acción del BNM y de la dosis administrada, y también de la sensibilidad del paciente al fármaco. Se produce en 3-6 minutos tras la inyección de una dosis de intubación de un relajante muscular no despolarizante, en función del agente y de la dosis administrada. Esta fase también se denomina "periodo sin respuesta" (Figura 22).

### 2.5.2. Bloqueo neuromuscular profundo.

Se caracteriza por la ausencia de respuesta a la estimulación mediante TOF, aunque se observan contracciones post-tetánicas (2-3 PTC). Aunque no es posible determinar exactamente cuánto durará el BNM profundo, existe una correlación entre la estimulación mediante cuenta post-tetánica y el tiempo de aparición de la primera respuesta tras la estimulación mediante TOF (Figura 22).

### 2.5.3. Bloqueo neuromuscular moderado.

Comienza cuando aparece la primera respuesta a la estimulación mediante TOF. Esta fase se caracteriza por un retorno gradual de las cuatro respuestas de la estimulación mediante TOF (Figura 22).

### 2.5.4. Bloqueo neuromuscular superficial o fase de recuperación.

Este es el tipo de BNM que se estudia en esta tesis doctoral. En este momento nos encontramos en la fase de recuperación del bloqueo. Cuando la cuarta respuesta del TOF regresa y alcanza un TOFr  $\geq 10\%$ , nos encontramos ante un BNM superficial. Durante esta fase existe una correlación razonablemente buena entre la proporción del TOF real medida utilizando KMG y la observación clínica (figura 22), aunque la relación entre la proporción del TOF y los síntomas y signos de bloqueo residual varía entre pacientes.

Hasta alcanzar un TOFr del 0.4, los pacientes son incapaces de elevar la cabeza, poseen una capacidad vital reducida y existe una debilidad marcada de los músculos laríngeos y faríngeos.

Cuando el TOFr se encuentra entre el 0.4-0.6, los pacientes suelen ser capaces de elevar la cabeza más de 3 segundos, mantener los ojos abiertos y protruir la lengua, aunque su capacidad vital sigue siendo reducida.

Si el TOFr se encuentra entre 0.6-0.8, los pacientes pueden elevar la cabeza más de 5 segundos, e incluso toser fuerte. Sin embargo, pueden presentar diplopía, disminución de la fuerza al cerrar la mano, dificultad para la deglución y la articulación de palabras, y lo más destacado es que no son capaces de sujetar entre los incisivos un depresor de lengua<sup>72</sup>.

A partir de un TOFr del 0.8, los volúmenes pulmonares son normales.

Y cuando se supera un TOFr del 0.9, la fuerza de los músculos laríngeos y faríngeos es normal, y nos encontramos ante una recuperación de la función neuromuscular.

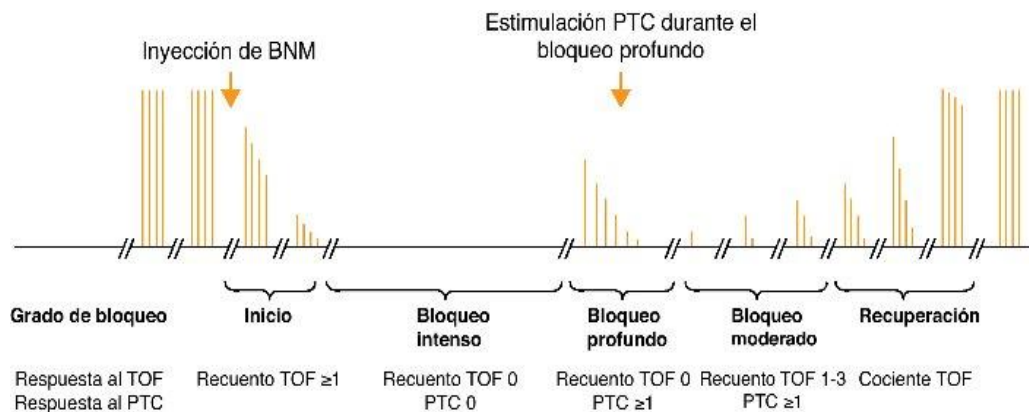


Figura 22. Grados de BNMND dependiendo de las respuestas a diferentes estímulos.

## 2.6. Bloqueo neuromuscular residual (BNMR).

El BNMR se define por la presencia de signos y síntomas de debilidad muscular durante el postoperatorio tras la administración de un bloqueante neuromuscular y su reversión inadecuada o insuficiente en el contexto de una anestesia general y por medio de un valor cuantitativo. Una recuperación clínica adecuada puede definirse como un estado clínico donde con cualquier prueba, tanto clínica como instrumental, podemos obtener respuestas que no son diferentes a las observadas en pacientes que se despiertan de una anestesia en la que no se han administrado BNM's. De forma rutinaria, la

ventilación pulmonar, la protección y el mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas es lo que evaluamos al final de la cirugía.

La incidencia de BNMR presenta una gran variabilidad con porcentajes que oscilan entre el 2% y el 64%. En un reciente meta-análisis<sup>71</sup> donde se analizaron veinticuatro estudios publicados entre 1979 y 2005 se verificó la existencia de alta incidencia de aparición de BNMR (TDC < 0.7 un 12% y TDC < 0.9 un 41%). Estos autores también objetivaron un porcentaje de monitorización (cuantitativa y cualitativa) del 24.4%, y una tasa de reversión farmacológica del bloqueo del 62.1%.

Tradicionalmente, se consideraba una recuperación inadecuada del BNM la existencia de un BNM con un TOFr < 0.7 medido mediante un método cuantitativo. Estudios más recientes sugieren que se debe alcanzar un TOFr  $\geq$  0.9 para conseguir una mayor seguridad para el paciente. Con un TOFr < 0.9 se ha descrito la aparición de disfunción faríngea y riesgo aumentado de broncoaspiración en personas sanas. Por lo tanto, se debe considerar TOFr  $\geq$  0.9 como el nuevo patrón oro en cuanto a nivel aceptable de recuperación del BNM<sup>45</sup>.

El BNMR sigue siendo un problema frecuente y muchas veces no detectado en URPA. La existencia de un BNMR postoperatorio facilita la aparición de complicaciones pulmonares postoperatorias, implica una mayor estancia en la Unidad de Reanimación y aumenta la morbilidad y mortalidad.

Arbous<sup>73</sup> estudió durante 3 años las causas de morbilidad y mortalidad anestésica sobre una muestra de 850.000 procedimientos anestésicos. Después de los fallos de verificación de funcionamiento del ventilador y la ausencia del médico o de la enfermera del quirófano en el momento de la inducción anestésica y el despertar, el autor estableció que una recuperación incompleta del efecto de los BNM estaba relacionada con las complicaciones anestésicas más graves. Los problemas asociados a la utilización de BNM, sobre todo el BNMR, fue uno de los pocos factores de riesgo, relacionados directamente con la anestesia, que demostró estar relacionado con el aumento de la morbilidad y mortalidad postoperatoria en las primeras 24 horas. Por lo tanto, nos encontramos ante un problema anestésico de primer orden.



Los investigadores que han realizado estudios retrospectivos han detectado una asociación entre los EA severos postoperatorios relacionados con la anestesia y el BNMR, siendo el fallo respiratorio por debilidad muscular la segunda causa de mortalidad en relación a la anestesia (tras la hipovolemia)<sup>74</sup> y la principal causa de ingreso en la unidad de cuidados críticos por complicaciones anestésicas<sup>75</sup>.

La parálisis residual puede producir hipoventilación debido a la debilidad de los músculos respiratorios y/o obstrucción de las vías respiratorias altas. Asimismo, la aspiración de contenidos gastrointestinales puede ser el resultado de una disminución de la capacidad de protección de la vía aérea debido a la debilidad muscular. La hipoventilación puede ocasionar desde hipoxemia e hipercarbia a complicaciones circulatorias e incluso la muerte.

La permeabilidad de las vías aéreas superiores también puede estar afectada tanto por las benzodicepinas o anestésicos inhalatorios, como por la posición del paciente. En los ensayos clínicos puede resultar difícil diferenciar los EA derivados del BNMR de los producidos por los diversos fármacos administrados durante la anestesia general, por lo que los estudios realizados en voluntarios sanos han resultado de gran utilidad. En dichos estudios<sup>76,77,78</sup> se ha visto que las principales variables respiratorias (volumen tidal, capacidad vital, fuerza inspiratoria y espiratoria) no se encuentran alteradas cuando se alcanza un TOFr  $\geq 0.7$ , pero sin embargo los músculos implicados en la protección de la vía aérea son más sensibles a la presencia de pequeños grados de BNMR, y con TOFr  $< 0.8$  el músculo constrictor faríngeo presenta una menor contracción. Para ese grado de parálisis residual, los volúmenes teleinspiratorios a nivel de la vía aérea superior se encuentran disminuidos (por una reducción de las áreas retropalatina y retroglosa), por lo que el mecanismo implicado en la obstrucción parcial de la vía aérea superior parece ser la debilidad de los músculos dilatadores a ese nivel. También se ha observado cómo pequeños grados de parálisis residual producen una disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia, y la aparición de sintomatología de malestar asociada a la presencia y debilidad muscular en el paciente despierto. En estudios realizados en voluntarios sanos ASA 1<sup>72</sup>, un TOFr entre 0.7-0.75 se asoció a diplopía y alteraciones visuales, incapacidad para la sedestación sin

ayuda, incapacidad para mantener la mordida, debilidad de la musculatura facial y dificultad para hablar y beber.

La monitorización objetiva del BNM durante el periodo perioperatorio, la elección del bloqueante, el ajuste del grado de bloqueo al tipo de cirugía y a las necesidades individuales del paciente en el transcurso de la anestesia general, y la reversión adecuada del BNM al final de la intervención son las estrategias que puede emplear el anestesiólogo para reducir el riesgo de BNMR.

## 2.7. Reversión del bloqueo neuromuscular.

La reversión del BNM es imprescindible para evitar o minimizar el BNMR al final de la cirugía, ya que éste juega un papel importante en la disminución de la morbi-mortalidad en anestesia<sup>6,9,70,71</sup>.

Los reversiones aceleran y facilitan la recuperación del tono muscular y pueden evitar las complicaciones del uso de BNM's. Existen dos grupos de fármacos para la reversión del BNM: los inhibidores de la enzima AChasa y los inhibidores selectivos de los bloqueantes aminoesteroides (ISBA)<sup>6</sup>.

### 2.7.1. Inhibidores de la AChasa.

Todos los anticolinesterásicos poseen un nitrógeno cuaternario en su estructura, que los hace más hidrosolubles y más potentes.

Los inhibidores de la enzima AChasa se clasifican en cuatro grupos de acuerdo a su estructura química y mecanismos de acción: alcoholes simples con un grupo amonio cuaternario (edrofonio); ésteres del ácido carbámico con grupos de amonio cuaternario (neostigmina y piridostigmina) o terciario (fisostigmina); aminopiridinas y derivados orgánicos de ésteres fosfóricos<sup>9</sup>.

El principal mecanismo por el que se produce la antagonización del bloqueo se debe a la inactivación temporal de la AChasa. Una mayor proporción de ACh liberada está entonces disponible para interactuar con los receptores, lo que hace más probable que las subunidades  $\alpha$  estén ocupadas por la ACh en vez de por las moléculas de los BNM's. El aumento de la

concentración de ACh afecta también a los receptores presinápticos, que intervienen en la modulación de la liberación de ACh, desde el terminal nervioso, por lo que cada impulso nervioso libera una mayor cantidad de ACh hacia la hendidura sináptica<sup>79</sup>.

Con los anticolinesterásicos se consigue acelerar el proceso de reversión del BNM en grado moderado, pero se debe tener en cuenta que cuanto más profundo es el bloqueo a antagonizar, más lento e incompleto es la recuperación de la transmisión neuromuscular (20-30 minutos), siendo imposible conseguirlo si el bloqueo es profundo o intenso<sup>80</sup>.

Estos fármacos necesitan de una recuperación parcial espontánea para poder ser eficaces, y tienen una duración de acción limitada, lo que en ocasiones puede conducir a que se produzca una parálisis residual<sup>81</sup>.

Muchos autores recomiendan la administración de anticolinesterásicos a partir de la aparición de la segunda respuesta del TOF (T2)<sup>82</sup>. En este caso, las dosis recomendadas varían entre 0,04 – 0,07 mg·kg<sup>-1</sup>, administrada en 30-60 segundos. Dosis mayores sólo incrementan los efectos no deseados. Sin embargo, es preferible esperar a la aparición de las 4 respuestas<sup>83</sup>. En este caso, se pueden utilizar dosis de 0,02 mg·kg<sup>-1</sup><sup>84</sup>.

La administración de anticolinesterásicos de forma precoz produce una reversión inadecuada y aumenta las variaciones interindividuales. La reversión del BNM con anticolinesterásicos por antagonismo competitivo es limitada en el sentido de que cuando se alcanza la máxima inhibición, las posteriores administraciones del fármaco no mejoran su actividad.

La fisostigmina y las aminopiridinas atraviesan la barrera hematoencefálica, y provocan excitación inicial incluso a bajas dosis. También pueden producir convulsiones por depresión del sistema nervioso central (SNC), inconciencia y fallo respiratorio. Estas son algunas de las razones por las que no se utilizan en clínica. La neostigmina es el fármaco anticolinesterásico de elección (Figura 23).

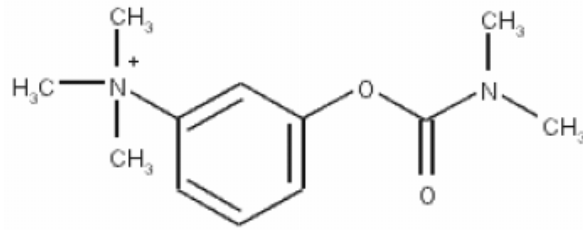


Figura 23. Fórmula de neostigmina.

La reversión con inhibidores de la enzima AChasa origina una activación no selectiva en todas las sinapsis colinérgicas, tanto nicotínicas como muscarínicas, que ocasiona EA tales como bradicardia, hipotensión, aumento de la salivación, náuseas, vómitos, diarrea y broncoconstricción. Por ello es necesario combinarlos con antagonistas muscarínicos, anticolinérgicos, como la atropina o el glicopirrolato, que también producen EA, como sequedad de boca, visión borrosa y taquicardia<sup>85</sup>.

El hecho de que los fármacos inhibidores de la enzima AChasa presenten tantos EA hace que sea necesaria la aparición de nuevos reversiones para proporcionar una reversión eficaz y segura<sup>86</sup>, y para evitar la parálisis residual postoperatoria.

### 2.7.2. Sugammadex

Sugammadex es un inhibidor selectivo de los BNM aminoesteroides<sup>87,88</sup>. Es una  $\gamma$ -ciclodextrina modificada, compuesta por 8 moléculas de glucosa que forman una estructura anillada y tiene una cavidad interna lipofílica con un diámetro de 7,5-8,3 Å que permite la encapsulación del anillo esteroideo del rocuronio o vecuronio, formando complejos de inclusión unidos por fuerzas electrostáticas (Figura 24).

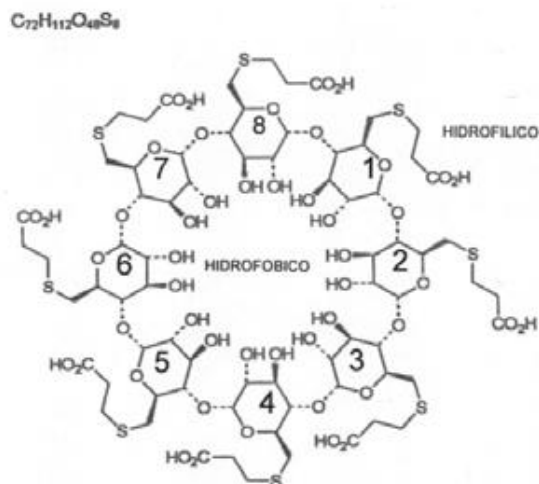


Figura 24. Fórmula de Sugammadex

Sugammadex forma un complejo inactivo con los BNM's rocuronio o vecuronio en plasma, y por tanto, reduce la cantidad de bloqueante disponible para unirse a los receptores nicotínicos en la UNM (Figura 25). Esto provoca una reversión del BNM inducido por rocuronio o vecuronio<sup>89</sup>.

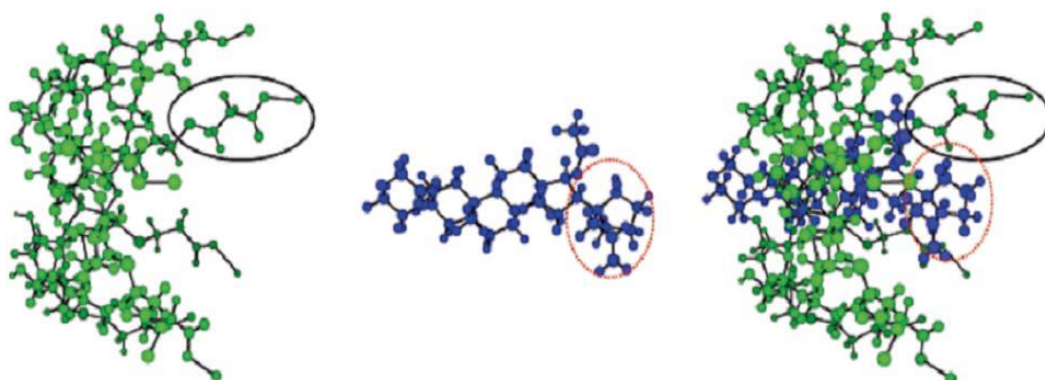


Figura 25. Mecanismo de encapsulación de la molécula de rocuronio por sugammadex.

Respecto a su farmacocinética, sugammadex se excreta de forma inalterada por la orina, unido o no a rocuronio.

No se une a proteínas plasmáticas, su  $V_d$  es de 18 l y su  $t_{1/2\beta}$  es de 136 minutos. No existe relación entre la dosis de sugammadex administrada y el porcentaje excretado en orina. 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  $mg \cdot kg^{-1}$ . El  $Cl$  plasmático 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 filtrado glomerular ( $120 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ )<sup>90, 91</sup>.

Los tiempos de recuperación obtenidos con sugammadex mejoran de manera cuantitativa los obtenidos con los anticolinesterásicos<sup>90,91,92</sup>.

Sugammadex tiene la capacidad de revertir rápidamente el BNM moderado o profundo inducido por rocuronio o vecuronio. Con la posibilidad de revertir este efecto en cualquier momento, desde que se administra (BNM intenso) hasta el comienzo de la recuperación espontánea<sup>91,92</sup>.

Sugammadex ha mostrado excelentes resultados en todos los estudios realizados sobre seguridad del fármaco, ya que no interacciona ni con receptores ni con enzimas y no se ha asociado a efectos muscarínicos sistémicos<sup>87,88,89,90,91,92</sup>.

Los EA relacionados con la administración de sugammadex a dosis recomendadas tienen una incidencia del 14% en los estudios con un mayor tamaño muestral, siendo los más frecuentes: náuseas, vómitos, bradicardia, hipertensión e hipotensión, oliguria, vértigo, cefalea, tos y movimientos intraoperatorios (coincidiendo con un nivel superficial de anestesia), sin relación con la dosis administrada. El EA más común, descrito en la literatura, es la disgeusia o sabor metálico. No se ha recogido ningún EA grave en la bibliografía tras la utilización del sugammadex<sup>93</sup>.

Desde la fecha de su comercialización, se han publicado en la literatura varios casos de reacción alérgica a dosis habituales de sugammadex confirmada mediante prick-test<sup>94, 95, 96, 97</sup>.

No se deben olvidar las posibles interacciones de sugammadex con otros fármacos. Los fármacos que presenten una alta concentración en plasma y grado de absorción, después de la administración de sugammadex, podrían alterar el complejo sugammadex-rocuronio causando recurarización o BNMR. El magnesio y antibióticos como la estreptomina, neomicina, y gentamicina

pueden potenciar los efectos de los BNM's. Para contrarrestar estos efectos sería necesaria una gran cantidad de sugammadex<sup>98</sup>.

A pesar de que 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; en estudios de interacción farmacológica se confirmó la alta afinidad de sugammadex por los compuestos esteroideos. 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 sugammadex. Existen tres fármacos que potencialmente desplazan a sugammadex de su unión a rocuronio: el toremifeno, el ácido fusídico y el progestágeno<sup>99,100</sup>.

El toremifeno posee una afinidad de unión relativamente alta por sugammadex y puede producir cierto desplazamiento del rocuronio o vecuronio del complejo de unión con sugammadex. Por lo tanto, la recuperación del TOFr a 0,9 puede retrasarse en pacientes que han recibido toremifeno el mismo día de la intervención quirúrgica.

El uso de ácido fusídico en la fase preoperatoria como agente bacteriostático, puede producir cierto retraso en la recuperación del TOFr a 0,9. No se espera reaparición del BNM en la fase postoperatoria, ya que la perfusión del ácido fusídico dura varias horas y los niveles en sangre se acumulan más de 2-3 días.

La interacción entre sugammadex 4 mg·kg<sup>-1</sup> y el progestágeno produce una disminución en la exposición al progestágeno similar a la 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 de los anticonceptivos hormonales.

## 2.8. Farmacoeconomía.

La farmacoeconomía es un área de investigación de la farmacia clínica que estudia los costes y las consecuencias del uso de los medicamentos en los pacientes, en los sistemas sanitarios y en la sociedad, aplicando los principios de la evaluación económica.

La evaluación económica de medicamentos se engloba dentro de una disciplina más amplia: la evaluación económica de las tecnologías sanitarias, cuyo fin es la selección de aquellas opciones que tengan un impacto sanitario más positivo<sup>101</sup>. La evaluación económica es el nombre genérico que se da a un conjunto de procedimientos o técnicas de análisis dirigidos a evaluar el impacto de opciones o cursos de acción alternativos sobre el bienestar de la sociedad<sup>102</sup>.

El criterio de elección es el bienestar social. Dado que el bienestar no se puede medir directamente, la evaluación económica se centra en la identificación, medida y valoración de los efectos que se supone tienen una relación directa con el bienestar. Por ello se define como el análisis comparativo de las acciones alternativas tanto en términos de costes o efectos sobre los recursos como de efectos sobre la salud<sup>103</sup>.

Una evaluación económica significa comparar diferentes alternativas tanto en términos de costes como de beneficios, el fin es maximizar los beneficios del uso de los recursos comunes. Esto es lo que se llama eficiencia. No se trata de gastar lo menos posible sino de hacer el mejor uso de los recursos económicos que disponemos.

La consideración de los aspectos económicos en el campo de la sanidad tiene cada vez más importancia porque el gasto en medicamentos es cada vez mayor y por lo tanto, hay que hacer un uso más eficiente de los escasos recursos.



Existen dos términos en relación con la asistencia hospitalaria, que se deben diferenciar: el coste y el cargo. El coste hace referencia a la cantidad de dinero que el hospital ha de gastar para prestar la asistencia médica. No existen datos formales publicados en la literatura sobre el verdadero coste de un quirófano. El cargo es la cantidad de dinero que el médico o el hospital factura por la atención médica.

Los hospitales miden los costes para:

1. Tomar decisiones económicas para la asignación de los recursos.
2. Establecer un precio justo y equitativo.
3. Motivar o no el uso de determinados servicios y
4. Medir los ingresos y recursos de empresas externas colaboradoras.

Los costes se clasifican en directos, indirectos e intangibles (Figura 26). Los costes directos son los que están directamente relacionados con el tratamiento analizado. Los costes indirectos son aquellos que transforman las variaciones en la producción laboral del paciente en unidades monetarias. Los costes intangibles son los que están relacionados con el sufrimiento y el dolor del individuo.

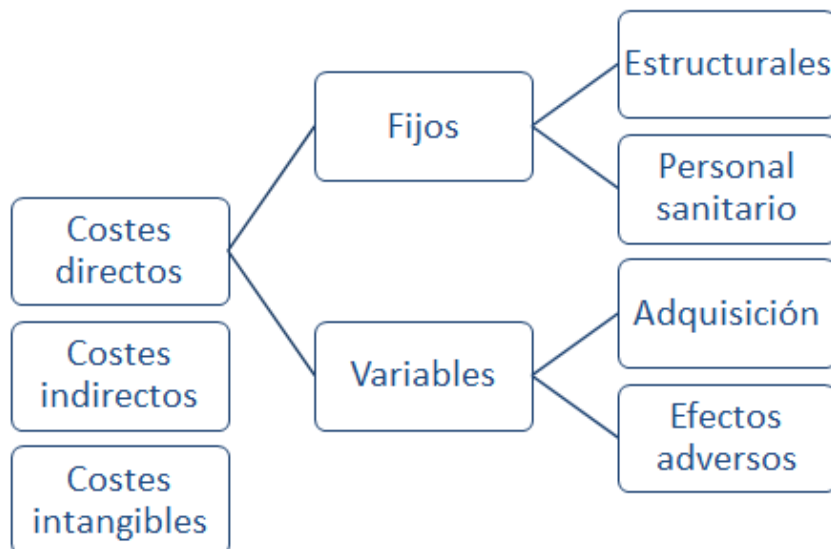


Figura 26. Clasificación de los tipos de costes sanitarios.

Existen dos tipos de análisis de costes: análisis de coste de abajo-arriba y análisis de coste de arriba-abajo.

El análisis de costes de arriba-abajo se basa en el cociente coste/facturación, que es la relación entre los costes incurridos en hospital por una intervención realizada y los cargos que se le presentan al paciente por la misma. Este es el tipo de análisis que se utilizaba para determinar el coste de un procedimiento quirúrgico.

El análisis de costes de abajo-arriba (o microanálisis de costes) aporta a los hospitales una precisión mucho mayor en sus relaciones contractuales con las grandes organizaciones sanitarias. Con este método, los costes generales se controlan por paciente y mientras se realiza cada prestación, permitiendo mediciones económicas más precisas del periodo perioperatorio. De hecho, un estudio realizado por Simth et al<sup>104</sup> demuestra que el día más caro es el día de la cirugía, y a medida que pasan los días de hospitalización, el coste disminuye.

Una ventaja del análisis de costes de abajo-arriba es que los costes se pueden separar en fijos y variables<sup>105</sup>. Los costes fijos son los que no cambian en relación con el volumen de actividad (coste de un respirador, contratos del personal, recursos humanos, sistema informático del hospital...) Sin embargo, los costes variables sí varían con el volumen de actividad (adquisición de tubos endotraqueales, mascarillas laríngeas, fármacos, suturas...) <sup>106</sup>.

Para realizar una evaluación económica completa se pueden realizar cuatro tipos de estudios: minimización de costes, análisis coste-beneficio, análisis coste-utilidad y análisis coste-efectividad<sup>107</sup>.

- Minimización de costes (AMC), es el más sencillo, requiere que dos o más medicamentos o dos estrategias de tratamiento de un mismo medicamento hayan probado resultados idénticos. Dado que la eficacia es o se supone igual, en este tipo de análisis sólo se tiene en cuenta los costes de las opciones evaluadas. Sin embargo, es muy difícil encontrar dos medicamentos que tengan exactamente la misma eficacia y seguridad.

- Análisis coste-beneficio (ACB), tanto los costes como los efectos de las opciones comparadas se miden en unidades monetarias. Es un estudio que cada vez se utiliza menos en economía de la salud, debido a la dificultad de transformar unidades de salud en términos monetarios.

- Análisis coste-utilidad (ACU), es el más novedoso y se ha desarrollado específicamente para el campo sanitario. Con él se pueden medir los efectos de una intervención a través de una unidad que integre cantidad y calidad de vida, calculando los años de vida ganados ponderándolos según la calidad de vida obtenida. Las unidades obtenidas son los años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC).

- Análisis coste-efectividad (ACE), es el tipo de estudio de evaluación económica más utilizado en el ámbito sanitario. Se trata de una técnica de evaluación económica de tecnologías sanitarias, a través de la cual se trata de identificar, cuantificar y valorar los costes por unidad de efecto de dos o más alternativas de intervención sanitaria disponibles para alcanzar un determinado objetivo, siempre que los respectivos resultados vengan referidos a la misma clase de efectos, y éstos en términos de unidades clínicas habituales. La medida resumen del ACE es el ratio coste-efectividad, que permite la comparación entre las diferentes alternativas de acción, con la condición de que los resultados de todas ellas vengan expresados en términos del mismo objetivo o efecto seleccionado.

Se diferencian tres tipos de indicadores o estimadores: los ratios medios, los ratios incrementales y los ratios marginales.

Para nuestro estudio de investigación, utilizaremos los ratios incrementales, que pretenden conocer el coste por unidad de resultado adicional logrado gracias a la sustitución de un procedimiento tradicional por otro alternativo.

La utilización de los ratios incrementales ofrece diversas ventajas, ya que suministran información más valiosa sobre los costes ante las modificaciones de programas o tecnologías, tienen mayor sensibilidad para valorar los costes respecto del nivel de utilización, y no existe la posibilidad de

que se encubra la información (como sucede cuando se trabaja con valores promedios). Debemos tener en cuenta que no siempre la información incremental suministra una regla de decisión nítida acerca de cuál de las opciones debe seleccionarse. Sin embargo, sí nos permite aproximar criterios sobre si el uso de esta alternativa resulta razonable o no en términos de costes. En la fórmula del coste incremental (Figura 27), el orden de la relación es de suma importancia. Se debe tomar como opción (i) aquella que entre las dos que se comparan resulte más efectiva, y que normalmente será más costosa; y como opción (j) aquella menos efectiva, y que habitualmente es menos costosa.

$$\text{Ratio incremental (i /j)} = \frac{\text{Costes (i) – Coste (j)}}{\text{Efectos (i) – Efecto (j)}}$$

Figura 27. Fórmula para calcular el ratio incremental.

A menudo, los valores de los parámetros o de las variables necesarias para el cálculo de los efectos no son conocidos con certeza. Para abordar este problema se realiza el análisis de sensibilidad, que consiste en el cálculo de los resultados bajo diversas hipótesis en cuanto al valor de las variables o parámetros inciertos.

El análisis de sensibilidad<sup>107</sup> es un proceso analítico que examina los cambios que experimentarían los resultados de las evaluaciones aplicadas a los programas y a las tecnologías sanitarias, ante las situaciones de incertidumbre que pueden plantear las posibles modificaciones de valor de las principales variables que intervienen en un modelo de evaluación económica. Mediante el análisis de sensibilidad se trata de verificar la consistencia de las conclusiones obtenidas, ante hipótesis de variaciones en el comportamiento de algunas variables críticas del modelo examinado, que pueden resultar decisivas en el planteamiento de las estrategias de decisión.

En la práctica, las variables más susceptibles de estar sometidas a incertidumbre son: los valores de efectividad y de utilidad, los costes más

relevantes, la tasa de descuento y los diferentes subgrupos de pacientes tributarios de la intervención objeto del estudio. Se suelen distinguir diferentes formas de análisis de sensibilidad, que son: el análisis simple, el análisis de umbral, el análisis de extremos, el análisis probabilístico y otros análisis estadísticos.

El análisis umbral<sup>107</sup> trata de determinar los valores de las variables para los cuales puede modificarse la regla de elección. El valor umbral identifica el valor crítico de los parámetros por encima o por debajo del cual pueden variar las conclusiones de un estudio o quedar afectada una regla de decisión. Se conoce como valor de umbral o cruce al punto crítico de algunas de las variables de un proyecto, programa o intervención que se corresponde con su dintel de viabilidad. Las pruebas de umbral o cruce son muy útiles para comprender mejor los valores de los que depende la elección más eficiente, tratando así de precisar más las estimaciones de las variables relevantes y reducir con ello el grado de incertidumbre.

La intervención quirúrgica representa aproximadamente el 40% del coste total de la hospitalización del paciente<sup>108,109</sup>. Controlar el tiempo quirúrgico es muy importante, así como evaluar de qué manera se pueden reducir los costes<sup>108</sup>.

Los costes de anestesiología suponen alrededor del 6% de los totales de un hospital, y casi la mitad (44%) son variables. Así, en torno al 3% de los costes totales están sujetos a las decisiones clínicas de los anesthesiólogos, siendo un área potencialmente mejorable. Esto puede parecer insignificante, pero si se multiplica esta fracción por el número de cirugías anuales, las cifras resultan muy importantes<sup>108, 109, 110,111</sup>.

Es por esto que en nuestro trabajo de investigación nos planteamos analizar el impacto farmacoeconómico de la utilización de sugammadex a dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de manera secuencial y fraccionada ( $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) en la reversión del BNM superficial, comparado con la dosis recomendada según ficha técnica y con los reversores clásicos.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (Anexo 1), se realizó un estudio observacional postautorización del fármaco sugammadex de no inferioridad de comparación de dos cohortes asincrónicas en pacientes tratados a diferentes dosis.

El estudio se llevó a cabo siguiendo la Declaración de Helsinki<sup>112</sup> de la Asociación Médica Mundial, que asienta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, material humano o información identificable. Asimismo se han seguido los Criterios de Buena Práctica en Investigación Clínica con BNM's de la revisión de Estocolmo<sup>113</sup>.

Se comparó la reversión farmacológica del BNM superficial en tres grupos: en el grupo 1, se utilizó la dosis recomendada según ficha técnica de sugammadex ( $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ); en el grupo 2 se utilizó la dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex, administrada de manera secuencial y fraccionada ( $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1} + 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) y en el grupo 3, se utilizó la dosis recomendada de neostigmina a  $0.03 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , para este grado de BNM.

#### 3.1. Sujetos del estudio.

Los candidatos a participar en este estudio fueron pacientes sometidos a cirugías programadas, que requerían anestesia general con intubación endotraqueal y relajación neuromuscular, con una duración mínima de 30 minutos. Se incluyeron un total 102 pacientes. Las intervenciones quirúrgicas se realizaron en el Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL), Área de Salud II, de la Región de Murcia, en Cartagena, entre el 1 de octubre del 2013 y el 31 de enero de 2014.

### 3.1.1. Criterios de inclusión y exclusión.

#### 3.1.1.1. Criterios de inclusión:

- Conocer y haber aceptado las características del estudio, prestando su consentimiento mediante lectura y firma de la hoja de información (Anexo 2).
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con estado físico ASA I – III.
- Pacientes programados para cirugías bajo anestesia general que requieren BNM.

#### 3.1.1.2. Criterios de exclusión:

- No haber podido leer, entender o firmar el consentimiento informado.
- Padecer enfermedades neuromusculares, que alteran la respuesta a los BNM's.
- Pacientes que reciben un tratamiento farmacológico que puede modificar la transmisión neuromuscular o la respuesta a BNM's.
- Padecer insuficiencia hepática.
- Obesidad ( $IMC \geq 30$ ).
- Pacientes con valores de creatinina sérica  $\geq 1.5 \text{ mg}\cdot\text{dl}^{-1}$  o un aclaramiento de creatinina  $< 60 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$ , según la fórmula de Cockcroft y Gault<sup>114</sup>.
- Pacientes con valores de GPT o GOT  $\geq 42 \text{ UI/l}$ .
- Pacientes alérgicos a los fármacos utilizados en el estudio.
- Pacientes con alteraciones iónicas graves o deficiencia de colinesterasas plasmáticas basadas en los datos de referencia de nuestro hospital.
- Pacientes en los que se sospecha intubación difícil (Mallampati III o IV, distancia tiromentoniana  $< 6.5 \text{ cm}$  y/o apertura bucal  $< 3.5 \text{ cm}$ ).
- Mujeres embarazadas o en lactancia



### 3.2. Variables a medir.

#### 3.2.1. Variable principal:

El tiempo que tarda un paciente en alcanzar un TOFr  $\geq 90\%$ , partiendo desde un TOFr entre 10-25%, expresado en segundos.

#### 3.2.2. Otras variables:

- Variables farmacodinámicas: el tiempo en segundos que tardó en alcanzar un TOFr  $\geq 90\%$  a partir de la primera dosis de sugammadex ( $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) en el grupo 2. Si a los 300 segundos no se había alcanzado un TOFr  $\geq 90\%$ , se debía administrar la dosis complementaria de sugammadex ( $1\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).

- Variables antropométricas: edad, sexo e IMC, ya que en estudios previos publicados se ha confirmado que todas estas variables influyen en la duración del BNM.

La duración de la acción, el índice de recuperación, el tiempo hasta conseguir un TOFr  $\geq 70\%$  y otros parámetros farmacodinámicos de los BNM's, pueden estar prolongados por la edad<sup>115, 116</sup>. Para evitar este sesgo, no deben existir diferencias significativas en la media de edad de los tres grupos del estudio.

En la literatura existen datos contradictorios sobre la farmacodinamia del rocuronio en función del sexo<sup>117,118</sup>. Por ello, la Revisión de Estocolmo<sup>113</sup> aconseja registrar el sexo de los pacientes de los grupos del estudio.

La obesidad está relacionada con una prolongación del BNM. Por esta razón se excluyeron de nuestro estudio los pacientes con un IMC  $\geq 30$ <sup>119,120</sup>.

- Variables fisiológicas: PAM, FC, SatO<sub>2</sub>.

- Variables relacionadas con la reversión del BNM y sus posibles EA: se registró la dosis empleada de sugammadex y su forma de administración. Además, al llegar a un TOFr  $\geq 90\%$  en quirófano se valoró: el nivel de conciencia (consciente, orientado y colaborador: si/no), la capacidad de

mantener la cabeza elevada durante más de 5 segundos (si/no), la existencia de una tos efectiva (si/no), el mantenimiento de la apertura ocular durante más de 5 segundos (si/no) y la fuerza muscular a través del Test de debilidad muscular Medical Research Council Scale<sup>121</sup> con valores de 0 a 5 (anexo 4). En la Unidad de Reanimación, se valoraron las mismas variables que en quirófano (a su llegada, a los 15 minutos, a los 30 minutos y al alta). Previo al alta, se realizó una encuesta de calidad del recobro global (escala PQRS.<sup>122</sup>,<sup>123</sup> modificada. Anexo 5). También se estimaron los posibles EA secundarios a la recuperación incompleta de la relajación neuromuscular, como el número de episodios de  $\text{SatO}_2 < 90\%$ , la necesidad de maniobras para mantener la  $\text{SatO}_2 \geq 90\%$ , la realización de una nueva intubación y la aparición de EA.

### 3.3. Desarrollo del estudio.

A los pacientes que cumplían los criterios de inclusión se les realizó la evaluación preanestésica rutinaria en consultas externas. Se les informó de la posibilidad de participar en el estudio, se les explicó en qué consistía de manera verbal y escrita, y se les entregó la hoja de información y el consentimiento informado para que lo firmaran.

En la sala de premedicación se registró la hora de llegada, se llevó a cabo una monitorización estándar con PANI (presión arterial no invasiva), ECG y  $\text{SatO}_2$  (pulsioximetría). Se premedicó al paciente con midazolam 1-2 mg o fentanilo  $0.5-1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv, y una vez completada esta fase, el paciente se trasladó a quirófano.

Dentro de quirófano, se registraron en la hoja de recogida de datos (Anexo 3), en formato 00:00, los eventos cronológicos citados anteriormente.

Se monitorizó al paciente con PANI, ECG, pulsioximetría, capnografía, analizador de gases y entropía.

Los datos fueron recogidos en una hoja por paciente. Dicha hoja se adjunta en el Anexo 3.

### 3.3.1. Descripción detallada de la monitorización del BNM.

Tras la inducción anestésica (ver apartado 3.3.2), se inició la monitorización de la función neuromuscular mediante la estimulación del nervio cubital a nivel de la muñeca, por medio del mecanosensor incluido en los ventiladores (Mecanosensor NTM® General Electric). Se utilizaron electrodos cutáneos pediátricos. La información obtenida se registró en tiempo real en la hoja de recogida de datos (Anexo 3). La técnica de monitorización se hizo siguiendo las recomendaciones de la Revisión de Estocolmo de 2007<sup>113</sup> sobre buena práctica en investigación clínica en estudios farmacodinámicos de BNM.

Antes de colocar los electrodos, la piel se limpió con alcohol para disminuir la resistencia, y a continuación se secó. Se colocaron los electrodos cutáneos sobre la piel con una distancia entre ellos de 2-4 cm, y se conectaron los electrodos del neuroestimulador, el positivo proximal y el negativo distal. (Figura 28).



Figura 28. Colocación de los electrodos del neuroestimulador.

El mecanosensor piezoeléctrico se situó entre la unión de las dos falanges del dedo pulgar en el espacio que el adaptador reserva para tal efecto, donde mide la electricidad generada por la deformación del transductor piezoeléctrico y cuya señal es proporcional a la velocidad angular del movimiento del pulgar, el área bajo la curva de la velocidad angular cuantifica el movimiento del pulgar (flexión) dentro de un intervalo de tiempo. La mano y el antebrazo se sujetaron firmemente al reposabrazos para favorecer el movimiento del dedo pulgar evitando las posibles interferencias.

Por defecto, el mecanosensor NTM® determina el estímulo supramaximal e indica la estabilidad de la señal, y a continuación inicia estimulaciones TOF cada 20 segundos.

### 3.3.2. Técnica anestésica.

Todos los pacientes se premedicaron con midazolam 1-2 mg iv y/o fentanilo  $0.5-1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  iv. Una vez en quirófano, previa monitorización de  $\text{SatO}_2$ , PANI, ECG y entropía; se realizó la inducción de la anestesia con propofol y fentanilo. Como relajante neuromuscular se utilizó rocuronio ( $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) y se intubó cuando se alcanzaron condiciones óptimas (< de 4 respuestas del TOFr), mediante laringoscopia directa.

El mantenimiento de la anestesia se realizó con sevoflurane en oxígeno/aire al 50%, con una concentración end tidal (ET) de 1 – 1.2 %, con un flujo de gas fresco (FGF) de 1 a 2 litros (0.5 - 1 litro de aire y 0.5 - 1 litro de  $\text{O}_2$ ) o con propofol en TCI (Target controlled infusión)<sup>124</sup>, balanceado con remifentanilo a  $0.1-0.23 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , adaptado a las condiciones de cada paciente para mantener un nivel de entropía entre 40 y 60.

Los pacientes recibieron protección térmica con mantas de aire caliente para obtener una temperatura central  $\geq 36^\circ\text{C}$ .

Si la frecuencia cardíaca (FC) o la presión arterial media (PAM) experimentaban aumentos superiores al 15% sobre los valores basales se administraron bolos de fentanilo de 50 a 100  $\mu\text{g}$ .

Si la FC o la PAM disminuían más de un 15% de las cifras basales se trataron con incremento de la fluidoterapia, atropina o efedrina según las necesidades del paciente.

Cuando se necesitó relajación adicional se administraron bolos de  $0.1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de rocuronio, según datos de la monitorización neuromuscular.

Se ajustó la ventilación mecánica para mantener normocarbia con un End Tidal de  $\text{CO}_2$  ( $\text{ETCO}_2$ ) entre 30-35 mmHg.

Al finalizar la intervención, se interrumpió el suministro de sevoflurane o propofol y se incrementó el FGF a 6 lpm.

Cuando se alcanzó un TOFr entre 10-25 %, se anotaron las constantes vitales (PAM, FC) se tomaron como valor de referencia (constantes vitales basales), y se administró en el grupo 1 sugammadex a 2 mg·kg<sup>-1</sup> en bolo y en el grupo 2 sugammadex 2 mg·kg<sup>-1</sup> de manera secuencial y fraccionada. En este último grupo, cuando el TOFr se encontraba entre un 10-25%, se administró 1 mg·kg<sup>-1</sup>, y si a los 300 segundos no se había alcanzado un TOFr ≥ 90% se administró 1 mg·kg<sup>-1</sup> complementario. En el grupo 3, se administró neostigmina (0.03 mg·kg<sup>-1</sup>) y atropina (0.01 mg·kg<sup>-1</sup>) hasta alcanzar un recobro de TOFr ≥ 90%, registrando en todos los grupos el tiempo que se tarda en conseguir dicho estado (Figura 29).

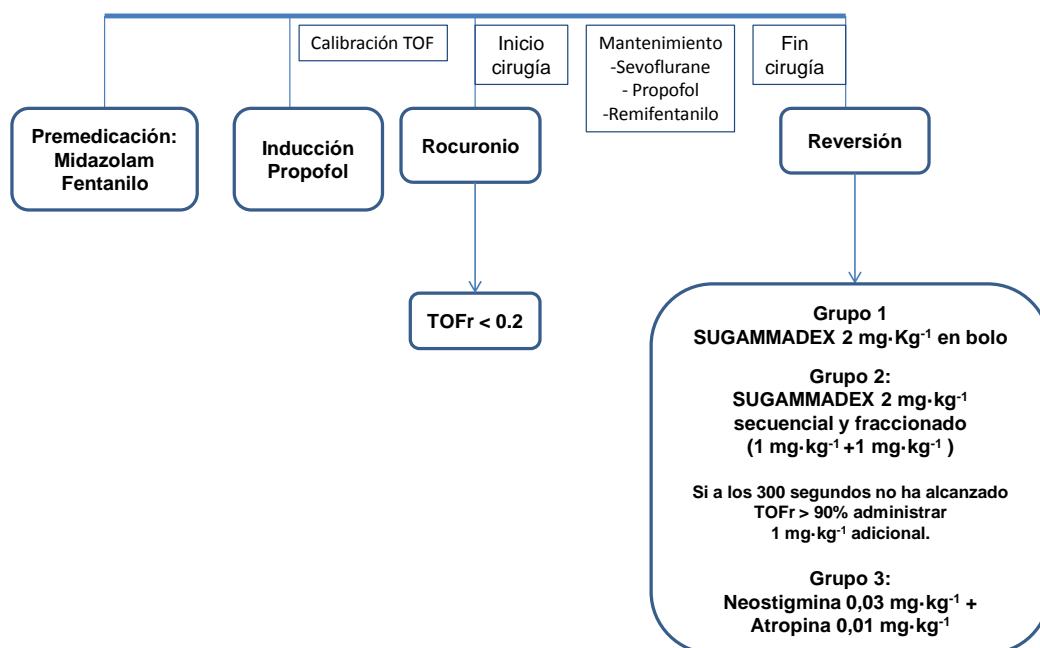


Figura 29: Esquema de la técnica anestésica y selección de grupos

En los tres grupos, al alcanzar un TOFr  $\geq 90\%$  se valoró el nivel de conciencia, la capacidad de mantener la cabeza elevada durante más de 5 segundos, la existencia de una tos efectiva y la capacidad de mantener los ojos abiertos durante más de 5 segundos. También se estudió la fuerza muscular aplicando la Medical Research Council Scale<sup>121</sup> como test de valoración de debilidad muscular (Anexo 4).

Una vez finalizada la intervención, se trasladó al paciente a la Unidad de Reanimación o cuidados postquirúrgicos, donde continuó la monitorización con PANI, ECG y SatO<sub>2</sub>. Durante la primera hora se anotó el número de episodios en los que la SatO<sub>2</sub> era menor al 90%, la necesidad de realizar maniobras para mantener la saturación de oxígeno por encima del 90% y si fue preciso volver a intubar al paciente. Se registraron los EA que estaban vinculados a la reversión neuromuscular (náuseas-vómitos, arritmias, reacción alérgica-anafiláctica, disgeusia-sabor metálico, hipersalivación, rubefacción o sofocos, trismus, otros).

Se volvió a valorar el nivel de conciencia, la capacidad de mantener la cabeza elevada durante más de 5 segundos, la existencia de una tos efectiva, la capacidad de mantener los ojos abiertos durante más de 5 segundos y la debilidad muscular (Medical Research Council Scale)<sup>121</sup> a su llegada a la Unidad de Reanimación; a los quince y treinta minutos de su estancia en dicha sala y finalmente al alta de dicha unidad.

### 3.3.3. Procedimientos de evaluación de la recuperación del BNM.

Para objetivar la calidad y sensaciones de la recuperación global, se rellenó un cuestionario de calidad, la escala PQRS<sup>122,123</sup> (post-operative quality recovery scale) modificada (Anexo 5), que consta de cuatro dominios: factores fisiológicos (PAM, FC, necesidad de oxígeno para mantener SatO<sub>2</sub>  $\geq 90\%$ , vía aérea, agitación, nivel de conciencia y movimientos voluntarios); factores nociceptivos (dolor, náuseas o vómitos); factores emocionales (tristeza, decaimiento, depresión, ansiedad o nerviosismo) y factores cognitivos

(orientación temporo-espacial y memoria explícita). La escala PQRS está valorada con una puntuación mínima de 14 y una puntuación máxima de 50.

### 3.4. Evaluación farmacoeconómica.

La toma de datos para valorar el impacto farmacoeconómico de la utilización de sugammadex a dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de manera secuencial y fraccionada se inició a partir del momento en que se administró el reversor del BNM al paciente, ya que hasta este punto los costes de personal y material empleados en ambos grupos se consideraron equiparables (estancia prequirúrgica, preparación en sala de premedicación e intervención quirúrgica).

Para poder realizar la evaluación económica completa verificamos que podíamos comparar las tres alternativas de fármacos para la reversión del BNM (sugammadex en bolo frente a sugammadex administrado de manera secuencial y fraccionada y la reversión clásica); y que se podían evaluar tanto los efectos sobre los recursos (costes) como los efectos sobre la salud, llamados en ocasiones beneficios o resultados.

Los efectos sobre los recursos o costes se valoraron en unidades monetarias y los efectos sobre la salud en unidades naturales de efectividad.

Se identificaron los efectos de los fármacos a estudio, se cuantificaron y se valoraron, transformándose en unidades para poder ser analizados.

#### 3.4.1. Efectos sobre los recursos y costes.

Se estudiaron los siguientes efectos sobre los recursos: el coste de la dosis de sugammadex, neostigmina y atropina, empleada para conseguir dicha reversión, utilizando la unidad euros.

Para estudiar los efectos sobre los recursos, se indagaron los costes de los fármacos reversores utilizados en nuestra investigación. Estos datos fueron cedidos por los servicios de Farmacia Hospitalaria y Recursos Humanos (RRHH) del Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL) y se han

calculado con la media de los dosis en mg obtenidos en cada grupo. Se detallan en la siguiente tabla (Tabla 3).

	Dosis media		Mg por vial		Precio por dosis		Precio según dosis vial	
Sugammadex (grupo 1)	144 mg		200 mg		51,25€		71,188 €	
Sugammadex (grupo 2)	71 mg		200 mg		25,37€		71,188 €	
Neostigmina + atropina	N 2,178mg	A 0,725mg	N 1mg	A 1mg	N 0,891	A 0,121	N 0.409€	A 0,168

Tabla 3.Dosis media (en mg) de reversor empleada por grupo.

### 3.4.2. Efectos sobre la salud.

Se analizaron los siguientes efectos sobre la salud:

-el tiempo en conseguir la reversión del BNM (tiempo que pasa entre la administración del reversor neuromuscular y se alcanza un TOFr  $\geq$  90%, expresado en segundos), siendo la unidad segundos.

-el tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación, siendo la unidad minutos.

Para poder estudiar los segundos ahorrados en quirófano y poder realizar el ratio incremental del grupo 1 y 2, es necesario tener un grupo base, en este caso el grupo 3. El cálculo del ratio incremental (ver figura 27) es especialmente recomendable, ya que se plantean dos opciones como sustitutivas, es decir, se desea reemplazar a la anterior porque la nueva es más coste-efectiva.

Con este cociente, se pretende determinar cuál es el coste adicional a que asciende la consecución de una unidad más del efecto considerado.



Respecto al coste que implica que un paciente esté ingresado un día en la Unidad de Reanimación, según datos cedidos por RRHH del SMS (Servicio Murciano de Salud), asciende a 914,39 €, es decir, 38,099 € la hora.

Una vez medidos, valorados y ajustados los efectos sobre la salud y sobre los recursos, se realizó el análisis de resultados con la mejor estimación de los datos, obteniendo el resultado basal.

### 3.4.3. Evaluación coste-efectividad. Análisis umbral.

En nuestro estudio hemos analizado dos alternativas respecto a la reversión clásica: Grupo 1 y Grupo 2 y hemos obtenido cuatro resultados: coste del grupo 1 (C1), coste del grupo 2 (C2), efectividad del grupo 1 (E1) y efectividad del grupo 2 (E2).

Se realizó un análisis coste-efectividad, representando en un gráfico los resultados obtenidos de efectividad y costes de tratamiento (Figura 30).

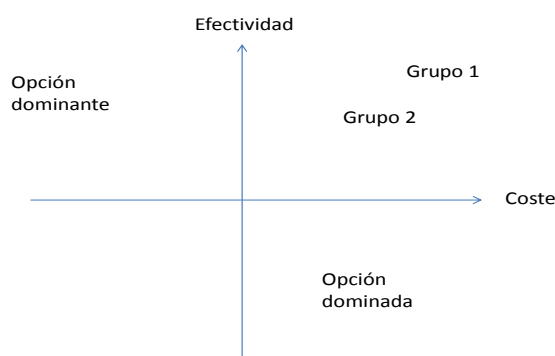


Figura 30. Representación gráfica del análisis coste-efectividad.

Si la alternativa 1 es más económica y más eficaz ( $C1 < C2$  y  $E1 \geq E2$ ), cuadrante inferior derecho, se elegirá sin duda la alternativa 1. Si 1 es menos eficaz y de mayor coste ( $E1 < E2$  y  $C1 \geq C2$ ) entonces sin ninguna duda se elegirá la alternativa 2.

Si se planteara la situación  $C1 < C2$  y  $E1 < E2$  y  $C1 \geq C2$  y  $E1 \geq E2$ , se originaría un dilema por lo que realizaríamos un análisis umbral para ver de qué valores depende la elección más eficiente, tratando de precisar las estimaciones de las variables relevantes y reducir con ello el grado de incertidumbre. Este análisis trata de determinar los valores de las variables para los cuales puede modificarse la regla de elección. El valor umbral identifica el valor crítico de los parámetros por encima o por debajo del cual pueden variar las conclusiones de un estudio o quedar afectada una regla de decisión.

Para poder realizar nuestro análisis farmacoeconómico con más claridad hemos asumido que el coste de mantenimiento de un quirófano es fijo y sólo lo incrementa la utilización de personal y material tanto farmacológico como quirúrgico. Los costes del personal sanitario del quirófano por minuto se obtuvieron a través de datos cedidos por el SMS. En nuestro caso, la realización del análisis umbral nos permite responder a la siguiente pregunta: ¿cuánto tiempo debe reducir la reversión del BNM superficial la administración de sugammadex y qué valor del precio de personal sanitario justificaría la adquisición de este nuevo fármaco?

Para llevarlo a cabo se tuvo en cuenta:

- En quirófano:
  - El tiempo ahorrado (segundos) en la reversión del BNM superficial.
  - El valor de cada segundo ahorrado.
- En la Unidad de Reanimación:
  - El tiempo ahorrado (minutos) de estancia en la Unidad de Reanimación.
  - El valor de cada minuto ahorrado.

### 3.5. Análisis estadístico

Para poder calcular el tamaño muestral de nuestro estudio se revisó la literatura publicada<sup>87, 88, 89, 90, 91, 92</sup> donde se observó que sugammadex revierte el BNM moderado a una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  administrada en bolo en al menos un 99% de los pacientes.

Esperando obtener resultados similares en el 98% de los pacientes en el grupo donde se empleó una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de manera secuencial y fraccionada se seleccionaron los siguientes parámetros para completar nuestro cálculo: un margen de no inferioridad  $\beta= 10\%$ , en un tiempo igual o inferior a 300 segundos, un error  $\alpha= 0.05$  y una potencia de 0.8. Asumiendo la posibilidad de tener un 10 % de pérdidas de los pacientes incluidos en el estudio, se estimó que la muestra de pacientes tendría que estar constituida por al menos 26 pacientes por grupo.

Se realizó un estudio descriptivo en el que las variables numéricas se describieron como medias y desviación típica si seguían una distribución normal y como mediana y rango intercuartílico si la distribución no era normal. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias y porcentajes.

Se usó el test de Shapiro-Wilk para estudiar la distribución de las variables, en caso de normalidad se empleó la t-Student y el test de ANOVA.

Para las distribuciones no normales se aplicó la U-Mann Whitney y el test de Kruskal-Wallis.

Las variables cualitativas se contrastaron con el test de Chi-cuadrado y el test de Fisher en caso de ser necesario.

Para evaluar si existían factores que predisponían a que el paciente necesitara una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex de manera secuencial y fraccionada o en bolo se realizó un análisis multivariante de regresión logística de las variables relacionadas con la necesidad de administrar  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  secuencial versus en bolo.

Como factores predisponentes se estudiaron el peso, la edad, el sexo, el ASA y las patologías asociadas del paciente. Se realizó un análisis de

regresión logística binaria por pasos hacia delante con p de entrada y de salida de 0.05 y 0.10. Se analizó la bondad del modelo elegido mediante el test de Hosmer-Lemeshow y se calculó la exactitud mediante AUC ROC<sup>125</sup>.

Los resultados se expresan como media o mediana, desviación típica y rango y se consideraron significativos a un nivel alfa menor de 0.05. El análisis se realizó con el software SPSS v.18.0 (SPSS/PC Inc, Chicago, Illinois, USA)

#### 4. RESULTADOS.

#### 4. RESULTADOS.

De los 102 pacientes reclutados inicialmente, 2 fueron excluidos por no firmar el consentimiento informado y 3 por no cumplir los criterios de inclusión. El estudio incluye a 79 pacientes que completaron el estudio entre octubre de 2013 y enero de 2014, divididos en tres grupos. En el grupo 1, de 32 pacientes seleccionados, 4 fueron excluidos por interferencias en la monitorización y 1 por registro incompleto. En el grupo 2, de 34 pacientes seleccionados, 4 fueron excluidos por interferencias en la monitorización y 4 por registro incompleto, y en el grupo 3, de 31 pacientes seleccionados, 3 fueron excluidos por interferencias en la monitorización y 2 por registro incompleto, como se detalla en la Figura 31.

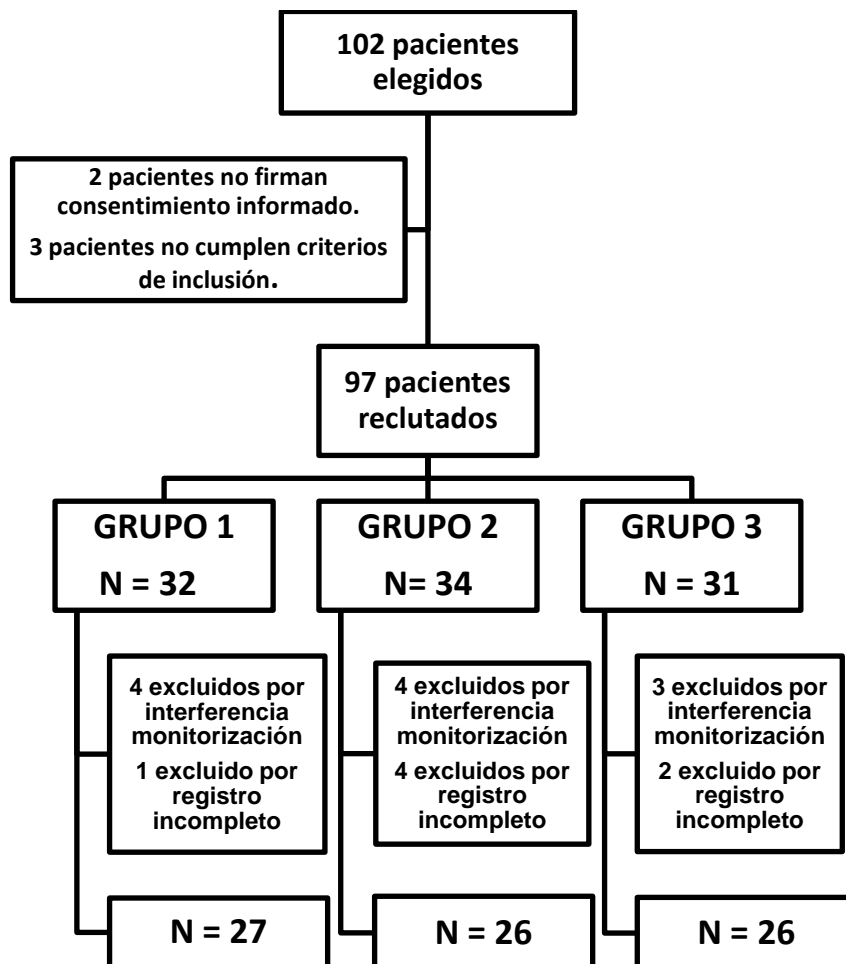


Figura 31. Árbol de elección de los pacientes.

#### 4.1. Resultados de las variables demográficas y antropométricas.

Nuestra muestra estaba constituida por 50 mujeres y 29 varones. La edad media era de 49,4 años en el grupo 1, 49,9 años en el grupo 2 y 46,4 años en el grupo 3. El IMC medio fue de 27,2 kg/m<sup>2</sup> en el grupo 1, de 26,2 kg/m<sup>2</sup> en el grupo 2 y de 25,7 kg/m<sup>2</sup> en el grupo 3. En los tres grupos, la mayoría de los pacientes fueron ASA II (Tabla 4).

Se comprobó que los tres grupos estudiados eran homogéneos y que no existían diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) para que ningún factor demográfico (edad, sexo, IMC y ASA) pudiera influir en los resultados a analizar. De esta manera se evitaron sesgos en el análisis de las variables farmacodinámicas del BNM entre los grupos de nuestro estudio.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Edad (años)	49.4 (17.8 [20-79])	49.9(16.6[19-8])	46.4 (12.2 [23-82])
Peso (kg)	71.8 (12.3 [48-100])	71.2 (14.3 [50-95])	72.6 (16.1 [47-117])
Talla (cm)	1.6 (0.1 [1.4-1.8])	1.6 (0.1 [1.5-1.8])	1.7 (0.1 [1.5-1.6])
Sexo (H/M)	10/17	11/15	8/18
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	27.2 (4.6 [19.7-40.6])	26.2 (4.9 [18.4-34.8])	25.7(3.4 [18.7-29.8])
ASA (I/II/III)	7/17/3	9/16/1	8/18/0

Tabla 4. Características demográficas y antropométricas de los pacientes. Datos expresados como media (DE [min-max]). \*  $p < 0.05$  entre grupos

#### 4.2. Resultados de los procedimientos quirúrgicos.

Los procedimientos quirúrgicos a los que se sometieron los pacientes pertenecían a las siguientes especialidades: Cirugía general y digestivo, Ginecología, Traumatología, Otorrinolaringología, Urología y Cirugía Plástica.

En la tabla siguiente (Tabla 5) se detallan las intervenciones quirúrgicas realizadas según la especialidad quirúrgica a la que pertenecían.

Especialidad	Tipo de cirugía	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
<b>Cirugía general y digestiva</b>	-Tiroidectomía	-	4	-
	-Cirugía de mama	7	3	5
	-Cirugía de colon	4	1	2
	-Colecistectomía	8	5	2
	-Gastrectomía	-	2	-
	-Cirugía de esófago	-	1	-
<b>Ginecología</b>	-Histerectomía + DA	4	-	3
	-Quistectomía de ovario	-	1	1
	-Miomectomía	-	-	5
<b>Traumatología</b>	-EESS	-	1	2
	-Cirugía de columna	-	2	-
	-EEII	-	-	1
<b>Cirugía maxilofacial</b>	-Fijación de fractura	1	-	-
<b>Otorrinolaringología</b>	-Cirugía nasal	1	1	1
	-Amigdalectomía	-	1	-
	-Microcirugía de laringe	1	1	-
<b>Urología</b>	-Cirugía prostática	1	-	-
	-Cirugía renal	-	-	1
<b>Cirugía plástica</b>	-Mamoplastia	-	3	3

Tabla 5. Intervenciones quirúrgicas realizadas sobre los pacientes de nuestro estudio, según la especialidad quirúrgica a la que pertenecían.



La duración de las intervenciones quirúrgicas a las que se sometieron los pacientes fue de 115 minutos de media en el grupo 1, de 116 minutos de media en el grupo 2 y de 122.5 minutos en el grupo 3, como se detalla en la tabla 6. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.12$ ).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Duración de las intervenciones quirúrgicas (min)	115 (79.8 [63 - 125])	116 (52 [47 -121])	122.5 (52.8 [ 48 - 130])

Tabla 6. Duración intervenciones quirúrgicas. Datos expresados como media (DE [min-max]) \*  $p < 0.05$  entre grupos

### 4.3. Resultados de las variables analíticas.

#### 4.3.1. Resultados de la variable principal.

Sugammadex, a dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  y  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  revierte el BNM superficial desde un TOFr 10-25% hasta un TOFr  $\geq 90\%$  en  $103 \pm 42.1$  segundos y  $112.3 \pm 43$  segundos, respectivamente. El grupo tratado con neostigmina a  $0.03 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  tardó en alcanzar un TOFr  $\geq 90\%$   $565.11 \pm 208.53$  segundos (Tabla 7 y Figura 32).

En la tabla 7 se observa la dosis total de rocuronio, el TOFr en el momento de la reversión, y el tiempo que se tarda en conseguir la recuperación la recuperación para cada grupo.

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
Dosis total de rocuronio	64.5 (26.2 [54.1-74.8])	57.2 (25.2 [47.0-67.4])	59,7 (19.6 [51.8-67.6])
TOFr en el momento de la reversión	16.6 (4.2 [10-23])	14.3 (3.6 [10-24])	16.1 (3.7 [10-23])
<b>Tiempo en segundos hasta alcanzar TOFr <math>\geq 90\%</math></b>	103.2 (42.1 [86.5-119.8])	112,8 (43.0 [95.4-130.2])	565,1 (208.5 [480.9-649.3])*

Tabla 7. Dosis total de rocuronio, TOFr en el momento de la reversión, intervalos de tiempo de la recuperación. Datos expresados como media (DE [min-max]) \*  $p < 0.05$  entre grupos.

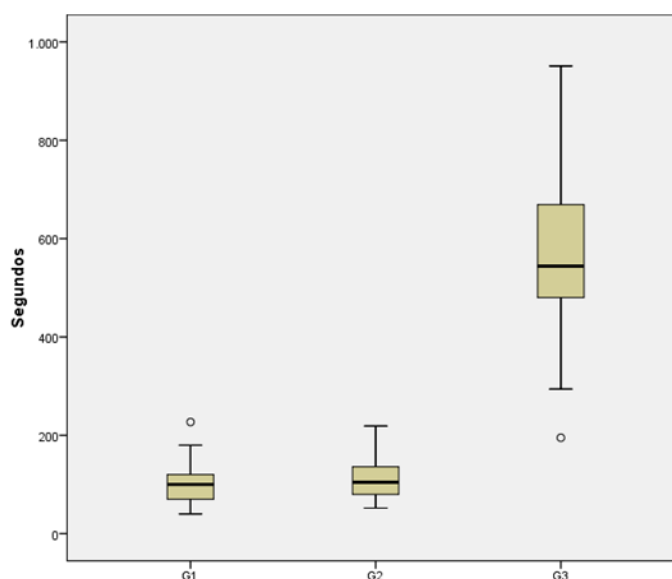


Figura 32. Representación diagrama de cajas y barras Tiempo en alcanzar TOFr 0,9. (G1: grupo 1, G2: grupo 2, G3: grupo 3).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y el grupo 2 ( $p=0.957$ ) para alcanzar un TOFr  $\geq 90\%$  desde un TOFr entre 10-25% (Tabla 8).

Sin embargo, para el grupo donde se empleó neostigmina a  $0.03 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  la diferencia si fue estadísticamente significativa (Tabla 8) a la hora de llegar a un TOFr  $\geq 90\%$  desde un TOFr entre 10-25% respecto al grupo 1 ( $p=0.0001$ ) y al grupo 2 ( $p=0.0001$ ).

GRUPO	GRUPO	Diferencia de medias	Error típico	Sig.	Intervalo de confianza al 95%	
		Límite inferior	Límite superior	Límite inferior	Límite superior	Límite inferior
Grupo 1	Grupo 2	-9,623	34,231	0,957	-91,45	72,21
Grupo 1	Grupo 3	-461,930(*)	34,231	0,000	-543,76	-380,10
Grupo 2	Grupo 3	-452,308(*)	34,552	0,000	-534,90	-369,71

Tabla 8. Análisis estadístico inter-grupo e intra-grupo mediante ANOVA test de la variable principal: segundos hasta TOFr  $\geq 90$ .

En el grupo 2 no fue necesaria emplear la dosis complementaria de sugammadex en ningún paciente.

#### 4.3.2. Resultados de las variables secundarias.

En la siguiente tabla (Tabla 9) se recogen los datos evaluados en la sala de quirófano referentes a la reversión del BNM.

La capacidad para elevar la cabeza durante 5 segundos al despertar estaba disminuida en el 46% de los pacientes del grupo 3, siendo este resultado estadísticamente significativo al compararlo con los otros grupos ( $p = 0.0001$ ).

	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
PAM (mm Hg)	111.70 (11.665 [107.09-116.32])	114.23 (13.776 [108.67-119.80])	101.7 (9.3 [96.9-106.3])
Dosis rocuronio (mg)	64.5 (26.2 [54.1-74.8])	57.2 (25.2 [47.0-67.4])	59,7 (19.6 [51.8-67.6])
TOFr inicial %	16.6 (4.2 [10-23])	14.3 (3.6 [10-24])	16.1 (3.7 [10-23])
Dosis reversor (sugammadex o neostigmina) mg	140.8 (25.1 [23,2-178,6])	69.3 ( 12 [44,1 -74,3])	2.2 (0.5 [1.4-3.5])
Dosis de rescate	-	No	-
Nivel de conciencia (consciente, orientado y colaborador)→ (Si/No)	26/1	25/1	26/0
Elevación de la cabeza $\geq 5s$ →(Si/No)	26/1	25/1	14/12
Efectividad de la tos→ Si/No	27/0	26/0	24/2
Apertura ocular más de 5 segundos→(Si/No)	26/1	25/1	24/2
PAM (después reversión) mmHg	107 (11.1 [100.9-116.3])	110.2 (13.7 [102.6-116.8])	106.7 (9.9 [98.1-109.8])

Tabla 9. Datos variables: PAM previa, PAM tras la reversión, TOFr inicial (%), dosis del reversor, dosis de rescate (SI / NO), nivel de conciencia, elevación de la cabeza  $\geq 5s$ , efectividad de la tos y apertura ocular.

En la valoración de la fuerza muscular mediante la Medical Research Council Scale<sup>121</sup> no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos ( $p>0,05$ ).

Los valores obtenidos (valores de 0 a 5) en quirófano fueron los siguientes (Tabla 10): grupo 1: 24 pacientes 5 puntos y 3 pacientes 4 puntos, grupo 2: 24 pacientes 5 puntos y 2 pacientes 4 puntos, grupo 3: 20 pacientes 5 puntos y 6 pacientes 4 puntos.

Medical Research Council Scale (en quirófano)	Puntuación 5	Puntuación 4
Grupo 1	24 pacientes	3 pacientes
Grupo 2	24 pacientes	2 pacientes
Grupo 3	20 pacientes	6 pacientes

Tabla 10 .Valores Medical Research Council Scale en quirófano

Entre los parámetros evaluados en la Unidad de Reanimación, se encuentran: el nivel de conciencia, la capacidad para elevar la cabeza durante 5 segundos, la efectividad de la tos, la capacidad de mantener la apertura ocular durante 5 segundos, la fuerza muscular valorada con la escala Medical Research Council Scale, PAM, FC, FR, SatO<sub>2</sub> evaluados al ingreso, a los 15 minutos, a los 30 minutos y al alta. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas intergrupos. También se registró el tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación.

La puntuación del Test de debilidad muscular Medical Research Council Scale (valores de 0 a 5) en la Unidad de Reanimación se enuncia a continuación y se recoge en la siguiente tabla (Tabla 11):

-Al ingreso en reanimación; grupo 1: 27 pacientes 5 puntos, grupo 2: 23 pacientes 5 puntos y 3 pacientes 4 puntos; grupo 3: 21 pacientes 5 puntos y 5 pacientes 4 puntos.

-A los 15 minutos en reanimación; grupo 1: 27 pacientes 5 puntos; grupo 2: 25 pacientes 5 puntos y 1 paciente 4 puntos; grupo 3: 22 pacientes 5 puntos y 4 pacientes 4 puntos.

-A los 30 minutos en reanimación; grupo 1: 27 pacientes 5 puntos; grupo 2: 26 pacientes 5 puntos y grupo 3: 23 pacientes 5 puntos y 3 pacientes 4 puntos.

-Al alta de la Unidad de Reanimación; grupo 1: 27 pacientes 5 puntos, grupo 2: 26 pacientes 5 puntos y grupo 3: 26 pacientes 5 puntos.

Medical Research Council Scale (al ingreso en la Unidad de Reanimación)	Puntuación 5	Puntuación 4
Grupo 1	27 pacientes	0 pacientes
Grupo 2	23 pacientes	3 pacientes
Grupo 3	21 pacientes	5 pacientes
Medical Research Council Scale (a los 15 minutos en la Unidad de Reanimación)	Puntuación 5	Puntuación 4
Grupo 1	27 pacientes	0 pacientes
Grupo 2	25 pacientes	1 pacientes
Grupo 3	22 pacientes	4 pacientes
Medical Research Council Scale (a la media hora en la Unidad de Reanimación)	Puntuación 5	Puntuación 4
Grupo 1	27 pacientes	0 pacientes
Grupo 2	26 pacientes	0 pacientes
Grupo 3	23 pacientes	3 pacientes
Medical Research Council Scale (al alta de la Unidad de Reanimación)	Puntuación 5	Puntuación 4
Grupo 1	27 pacientes	0 pacientes
Grupo 2	26 pacientes	0 pacientes
Grupo 3	26 pacientes	0 pacientes

Tabla 11. Valores Medical Research Council Scale al ingreso, a los 15 minutos, a los 30 minutos y al alta de la Unidad de Reanimación.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos de la Medical Research Council Scale entre los tres grupos en ninguna de las determinaciones temporales durante la estancia en la Unidad de Reanimación de los pacientes (al ingreso, a los 15 minutos, a los 30 minutos y al alta)

En ningún grupo la SatO<sub>2</sub> fue menor al 90%, y tampoco fue necesario reintubar a ningún paciente.

Se encontraron los siguientes EA vinculados a la reversión del BNM: náuseas-vómitos, disgeusia-sabor metálico, hipersalivación y rigidez muscular. El número de pacientes que han padecido estos EA en cada grupo se detalla a continuación y se sintetiza en la siguiente tabla (Tabla 12).

La incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) fue de 0%, 3.8% y 26.9% en el grupo 1, 2 y 3 respectivamente. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.0128$ ) entre el grupo 1 y 3 y no estadísticamente significativa ( $p= 0.054$ ) entre el grupo 2 y 3. El Odds ratio (OR) era de 9.21 y un intervalo de confianza (IC 95%) de 1.4-60.79. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y 2.

Los pacientes que tenían disgeusia eran todos del grupo 1 (4 pacientes de 27 pacientes en total = 5.1 %). La diferencia entre grupos no fue estadísticamente significativa ( $p=0.102$ ).

Respecto a la hipersalivación (Tabla 12), se detectaron 4 pacientes del grupo 3 que representaban un 5,1 % de los pacientes de nuestro estudio. La diferencia entre grupos tampoco fue estadísticamente significativa ( $p=0.1185$ ).

Dos pacientes del grupo 1 presentaron rigidez muscular (2 pacientes de 27 en total = 2,5 %). La diferencia no fue estadísticamente significativa entre grupos ( $p=0.47$ ).

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
NVPO	0	1	7
Disgeusia	4	0	0
Hipersalivación	0	0	4
Rigidez muscular	2	0	0

Tabla 12. EA relacionados con la reversión del BNM.

Ningún paciente de nuestro estudio presentó arritmias, reacción alérgica-anafiláctica, rubefacción o trismus como efecto adverso relacionado con la reversión neuromuscular.

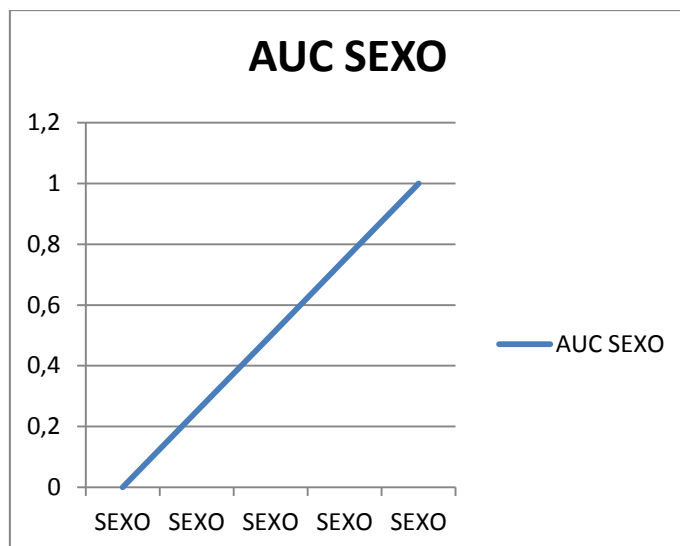
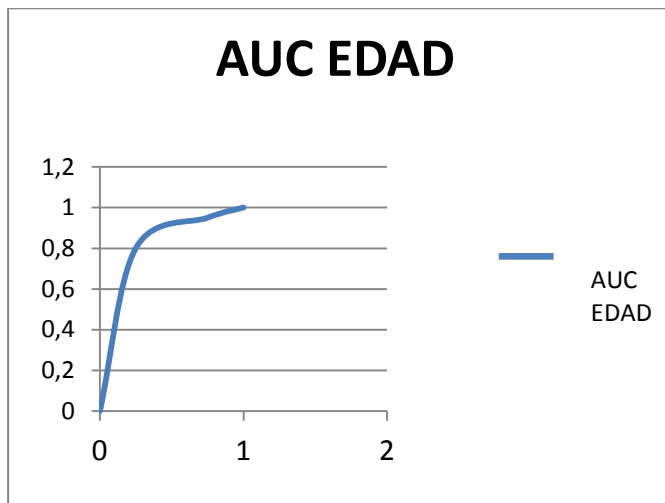
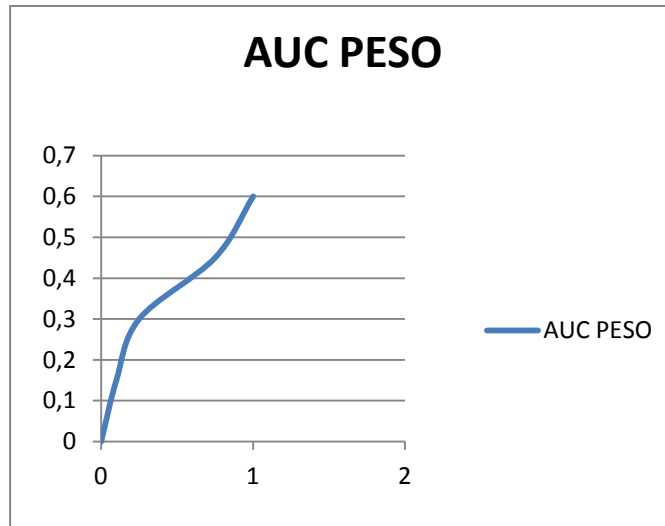
Otro parámetro utilizado para valorar la calidad de la reversión del BNM fue la escala PQRS modificada<sup>122, 123</sup>, una encuesta de calidad de la recuperación del BNM valorada con una puntuación mínima de 14 y máxima de 50 mediante una sola medición (Tabla 13). La diferencia fue estadísticamente significativa al comparar los resultados de la escala PQRS del grupo 3 frente al grupo 1 ( $p= 0,002$ ) y 2 ( $p=0,001$ ).

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
37.3 (2,8 [35-40])	37.2 (5,2 [ 34- 39])	29.1 ( 2,6 [26-33]) *

Tabla 13. Datos de la escala PQRS expresados como media (DE [min-max]) \*  $p < 0.05$  entre grupos.

Se evaluó si el peso, la edad, el sexo y el ASA predisponían a que el paciente necesitara una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex de manera secuencial y fraccionada o en bolo empleando un análisis multivariante de regresión logística de las variables.

Al comparar el área bajo la curva (AUC) de las variables peso, edad, sexo y ASA con la predisposición a que el paciente necesitara una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex de manera secuencial y fraccionada o en bolo se observó que, el AUC obtenido para cada variable fue el siguiente: AUC peso = 0.6, AUC edad = 0.8, AUC sexo = 0.5 y AUC ASA = 0,75 (Figura 33). Por lo que se comprobó que el peso y el sexo no predisponían a que el paciente necesitara una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex de manera secuencial y fraccionada o en bolo.





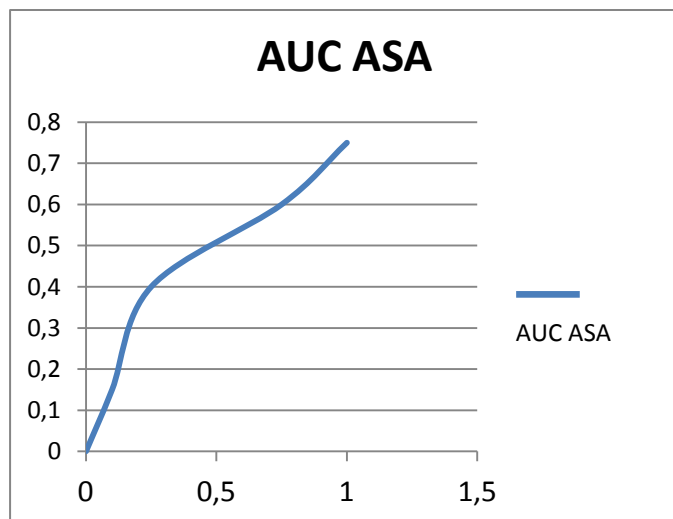


Figura 33. Representación gráfica AUC para las variables peso, edad, sexo y ASA en relación a valorar la predisposición del paciente a necesitar una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex de manera secuencial y fraccionada o en bolo.

Los pacientes de más edad tienen un 80% de probabilidad de necesitar una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex en bolo. Los pacientes con ASA II presentan un 75% de probabilidad de necesitar una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex en bolo.

#### 4.4. Resultados farmacoeconómicos.

La evaluación farmacoeconómica se ha realizado ajustando la dosis necesaria de sugammadex por peso del paciente. Se debe tener en cuenta que existe evidencia de que tras la apertura y dilución de la ampolla de sugammadex, la estabilidad química y física para su uso se mantiene durante 48 horas bajo una temperatura de entre  $2^{\circ}\text{C}$  y  $25^{\circ}\text{C}$ . Desde un punto de vista microbiológico, el producto diluido debe utilizarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes de su uso son responsabilidad del usuario y de forma general no deberán exceder de 24 horas bajo una temperatura de entre  $2^{\circ}\text{C}$  y  $8^{\circ}\text{C}$ ; salvo que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas<sup>126</sup>.

En las siguientes tablas se representan los datos necesarios para llevar a cabo los cálculos y poder estimar los segundos ahorrados en quirófano (Tabla 14) y obtener el ratio incremental (Tabla 15).

	Dosis media (mg)		Mg por vial		Precio por dosis (€)		Precio por vial (€)	
Grupo 1	144		200		<b>51,25</b>		71,188	
Grupo 2	71		200		<b>25,37</b>		71,188	
Grupo 3	N	A	N	A	N	A	N	A
	2,18	0,72	1	1	0,90	0,12	0,41	0,17

Tabla 14. Precio de los viales de fármacos empleados en este estudio (Datos cedidos por el servicio de Farmacia Hospitalaria del HGUSL).

	Segundos que tarda en alcanzar TOFr 90%	Segundos ahorrados respecto al grupo 3
Grupo 1	103	462,1
Grupo 2	112,8	452,3
Grupo 3	565,1	0

Tabla 15. Segundos que tarda en revertir el BNM superficial tras la administración del reversor y segundos ahorrados en quirófano respecto al grupo 3.

Es especialmente recomendable la aplicación del ratio incremental (ver figura 27), ya que se plantean dos opciones como sustitutivas, es decir, se desea reemplazar a la anterior porque la nueva es más costo-efectiva. Con este cociente, se pretende determinar cuál es el coste adicional a que asciende la consecución de una unidad más del efecto considerado.

El ratio incremental entre el grupo 1 y 2 sería igual a  $(51,25 - 25,37) / (462,11 - 452,3) = 2,638 \text{ €}$ . En nuestro caso, para ahorrar un segundo de quirófano en el grupo 1 respecto al grupo 2, se debe pagar 2,638€, o lo que es lo mismo, el ratio incremental es de 2,638€ por cada segundo extra ahorrado en quirófano utilizando  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  respecto a  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

Se representaron en un gráfico (figura 34) los resultados obtenidos de costes de tratamiento y efectividad para llevar a cabo el análisis coste-efectividad. Los costes medios eran más elevados en el grupo 1 y la efectividad era mayor en el grupo 1 (se tardaba menos tiempo en conseguir la reversión neuromuscular y presentaba menos EA ( $C1 \geq C2 \geq C3$  y  $E1 \geq E2 \geq E3$ )).

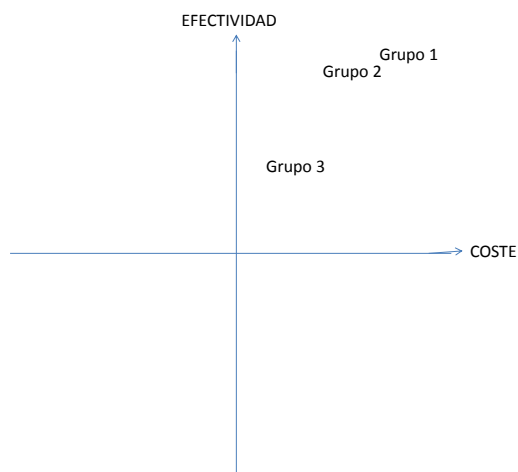


Figura 34. Representación gráfica del análisis coste-efectividad de los tres fármacos.

Ante la aparición de una relación:  $C1 \geq C2 \geq C3$  y  $E1 \geq E2 \geq E3$  se decidió realizar un análisis umbral, que trata de determinar los valores de las variables para los cuales puede modificarse la regla de elección. El valor umbral identifica el valor crítico de los parámetros por encima o por debajo de los cuales pueden variar las conclusiones de un estudio o afectar a una regla de decisión.

Para poder llevar a cabo dicho análisis farmacoeconómico hemos seguido la metodología utilizada por Paton<sup>127</sup> et al, donde asumen que cualquier reducción en el tiempo de reversión del BNM y en acortar la estancia en la Unidad de Reanimación representa un ahorro para los sistemas sanitarios.

Para averiguar el valor de cada minuto ahorrado en quirófano, se calculó el coste de personal sanitario, asumiendo que el coste de mantenimiento de un quirófano es fijo y sólo lo incrementa la utilización de personal y material farmacológico fungible y quirúrgico.

Los costes del personal sanitario del quirófano por minuto se obtuvieron a través de datos cedidos por el SMS (Tabla 16-18). Según el número de profesionales sanitarios que haya en el quirófano el precio del minuto varía, por lo que para el cálculo del coste dependiente del tiempo, se tiene en cuenta la composición del personal del quirófano y valoraremos las tres posibles combinaciones de personal quirúrgico que se establecen más frecuentemente en la práctica habitual:

1. Tres cirujanos, un anestesiólogo, tres enfermeros y un auxiliar.
2. Dos cirujanos, un anestesiólogo, tres enfermeros y un auxiliar.
3. Dos cirujanos, un anestesiólogo, dos enfermeros y un auxiliar.

Los resultados obtenidos para este cálculo farmacoeconómico, según las posibles combinaciones de personal que tienen lugar en un quirófano, fueron los siguientes:

1. Tres cirujanos, un anestesiólogo, tres enfermeros y un auxiliar.

El precio de personal de quirófano por minuto se enuncia a continuación (Tabla 16):

3 cirujanos + 1 anestesiólogo	2.02 € / minuto
3 enfermeras	0.94 € / minuto
1 auxiliar	0.19 € / min
Total	3.15 € / min

Tabla 16. Precio por grupos de quirófano según la combinación 1. Datos cedidos por el SMS.

La diferencia que existe entre revertir con sugammadex con dosis recomendada (51.25 €) respecto a dosis secuencial y fraccionada (25.37 €), teniendo en cuenta que se puede utilizar la dosis exacta manteniendo condiciones de asepsia según ficha técnica<sup>126</sup>, es de 25.88 €. En este caso, para que sugammadex a dosis recomendada resultara coste-efectivo respecto a sugammadex a dosis secuencial y fraccionada, se deberían ahorrar en quirófano más de 8.21 minutos gracias a sugammadex a dosis recomendada  $[(51.25-25.37) / 3.15 = 8.21]$ .

Si la diferencia que existe entre revertir con sugammadex a dosis recomendada según ficha técnica (51.25 €) frente a neostigmina y atropina (1.8€) es de 49.45 €, para que sugammadex a dosis recomendada resultara coste-efectivo respecto a neostigmina y atropina se deberían ahorrar en quirófano más de 15.69 minutos  $[(51.25 - 1.8) / 3.15 = 15.69]$ .

Entre revertir con sugammadex a dosis secuencial y fraccionada (25.37 €) y neostigmina y atropina (1.8€) se establece una diferencia de 23.57 €. Para que sugammadex a dosis secuencial resulte coste-efectivo respecto a neostigmina y atropina se deberían ahorrar en quirófano más de 7.48 minutos  $[(25.37 - 1.8) / 3.15 = 7.48]$ .

2. Dos cirujanos, un anestesiólogo anestesista, tres enfermeros y un auxiliar.

El precio del personal de quirófano por minuto en la combinación 2 es el siguiente (Tabla 17):

2 cirujanos + 1 anestesiólogo	1.515 € / minuto
3 enfermeras	0.94 € / minuto
1 auxiliar	0.19 € / min
Total	2.645 € / min

Tabla 17 .Precio por grupos de quirófano según la combinación 2. Datos cedidos por el SMS.

Teniendo en cuenta que se puede utilizar la dosis exacta de sugammadex manteniendo condiciones de asepsia según ficha técnica<sup>126</sup> (25.37€), la diferencia que existe entre revertir con sugammadex con dosis recomendada (51.25 €) respecto a dosis secuencial y fraccionada, es de 25.88€. En este caso, para que sugammadex a dosis recomendada sea coste-efectivo respecto a sugammadex a dosis secuencial y fraccionada, se deberían ahorrar en quirófano más de 9.7 minutos gracias a sugammadex a dosis recomendada  $[(51.25-25.37) / 2.645 = 9.7]$ .

Si la diferencia que existe entre revertir con sugammadex a dosis recomendada (51.25 €) frente a neostigmina y atropina (1.8€) es de 49.45 €, para que sugammadex a dosis recomendada según ficha técnica resulte coste-efectivo respecto a neostigmina y atropina se deberían ahorrar en quirófano más de 18.69 minutos  $[(51.25 - 1.8) / 2.645 = 18.69]$ .

Si comparamos el precio de revertir con sugammadex a dosis secuencial y fraccionada (25.37€) frente a neostigmina y atropina (1.8€) la diferencia que se origina es de 23.57€. Para que sugammadex a dosis secuencial resultara coste-efectivo respecto a neostigmina y atropina se deberían ahorrar en quirófano más de 8.91 minutos  $[(25.37 - 1.8) / 2.645 = 8.91]$ .

### 3. Dos cirujanos, un anestesiólogo, dos enfermeros y un auxiliar.

El precio del personal de quirófano por minuto en la combinación 3 se detalla en la siguiente tabla (Tabla 18):

2 cirujanos + 1 anestesiólogo	1.515 € / minuto
2 enfermeras	0.62 € / minuto
1 auxiliar	0.19 € / min
Total	2.33 € / min

Tabla 18. Precio por grupos de quirófano según la combinación 3. Datos cedidos por el SMS.

La diferencia que existe entre revertir con sugammadex a una dosis recomendada (51.25€) frente a revertir con una dosis secuencial y fraccionada (25.37€), teniendo en cuenta que se puede utilizar la dosis exacta manteniendo condiciones de asepsia según ficha técnica<sup>126</sup> es de 25.88€. En este caso, para que sugammadex a dosis recomendada fuera coste-efectivo respecto a sugammadex a dosis secuencial y fraccionada, se deberían ahorrar en quirófano más de 11.11 minutos gracias a sugammadex a dosis recomendada  $[(51.25-25.37) / 2.33 = 11.11]$ .

Se establece una diferencia entre revertir con sugammadex a dosis recomendada según ficha técnica (51.25€) frente a neostigmina y atropina (1.8€) de 49.45€, por lo que para que sugammadex a dosis recomendada

resulte coste-efectivo respecto a neostigmina y atropina se deberían ahorrar en quirófano más de 21.22 minutos  $[(51.25 - 1.8) / 2.33 = 21.22]$ .

Entre revertir con sugammadex a dosis secuencial y fraccionada (25.37€) y con neostigmina y atropina (1.8€) existe una diferencia de 23.57€. Para que sugammadex, a dosis secuencial y fraccionada, resulte coste-efectivo respecto a neostigmina y atropina se deberían ahorrar en quirófano más de 10.11 minutos  $[(25.37 - 1.8) / 2.33 = 10.11]$ .

Este modelo económico demuestra que si sugammadex no disminuye el tiempo de recuperación no es coste-efectivo.

A medida que el tiempo de recuperación del BNM superficial disminuye gracias al uso de sugammadex, se reduce el valor mínimo de cada minuto ahorrado en la reversión requerido para que sugammadex sea coste-efectivo.

En la tabla 19 y la figura 35 se refleja este hecho en el caso de utilizar la ampolla entera (200 mg) independientemente del peso del paciente.

Reducción del tiempo de recuperación (minutos)	Valor de cada minuto de recuperación ahorrado (€)
1	70,6
2	35,3
3	23,5
4	17,6
5	14,1
6	11,6
7	10
8	8,7
9	7,7
10	7,1
11	6,3
12	5,8
13	5,4
14	5
15	4,6
16	4,3
17	4,1

Tabla 19. Mínimo valor de cada minuto de recuperación ahorrado gracias a Sugammadex (precio por ampolla).

En la tabla 19 se visualiza el precio de cada minuto de recuperación ahorrado (segunda columna) al reducirse el tiempo de recuperación (primera columna) empleando la ampolla entera de sugammadex.

En la siguiente figura (figura 35), se representa gráficamente este hecho. Todas las posibles combinaciones que quedan a la derecha de la curva implican que sugammadex es coste-efectivo.

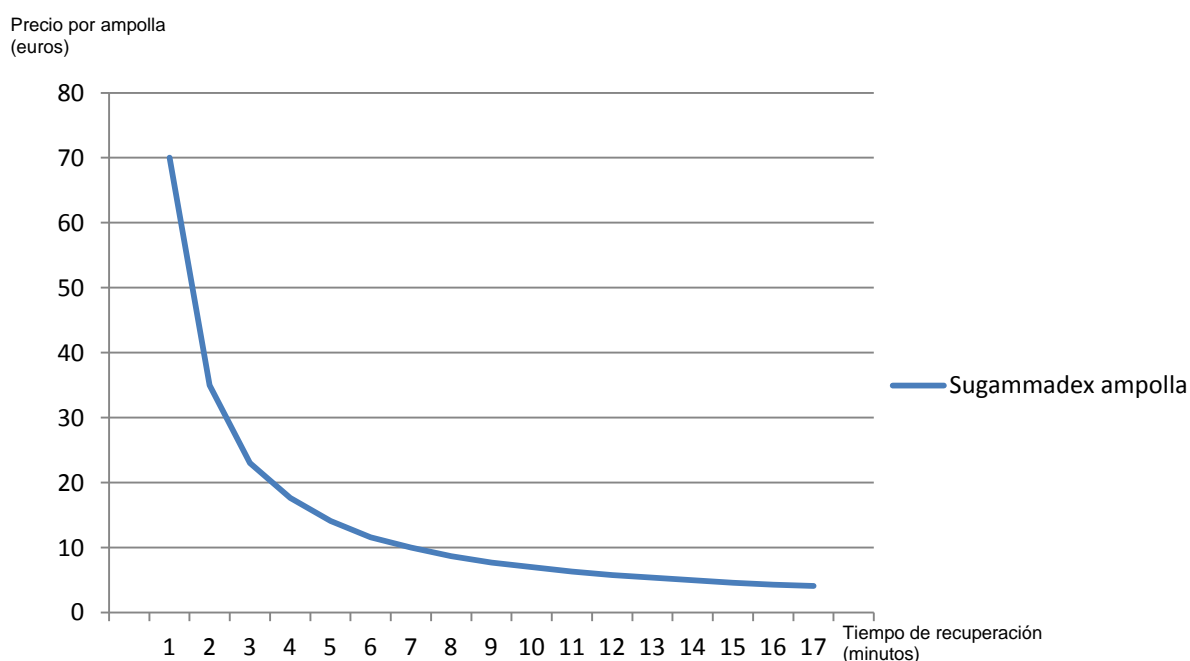


Figura 35. Análisis umbral que compara la reversión del BN superficial con sugammadex (precio por ampolla)

Los valores obtenidos en cuanto al valor mínimo de cada minuto ahorrado en la reversión empleando sugammadex a dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , ajustado por peso del paciente, se detallan en la siguiente tabla (Tabla 20) y se representan en la gráfica a continuación (Figura 36).



Reducción del tiempo de recuperación (minutos)	Valor de cada minuto de recuperación ahorrado (€)
1	50.2
2	25.1
3	16.7
4	12.5
5	10
6	8,3
7	7.1
8	6.2
9	5.5
10	4,5
11	2,2
12	3,8
13	3,5
14	3,3
15	3,1
16	2,9
17	2,7

Tabla 20. Mínimo valor de cada minuto de recuperación ahorrado gracias a Sugammadex (dosis 2 mg·kg<sup>-1</sup>).

En la tabla 20 se detalla precio de cada minuto de recuperación ahorrado (segunda columna) al reducirse el tiempo de recuperación (primera columna) utilizando sugammadex a dosis de 2 mg·kg<sup>-1</sup>.

La figura 36 refleja gráficamente este resultado. Los valores que se sitúen a la derecha de la curva establecen que sugammadex sea coste-efectivo.

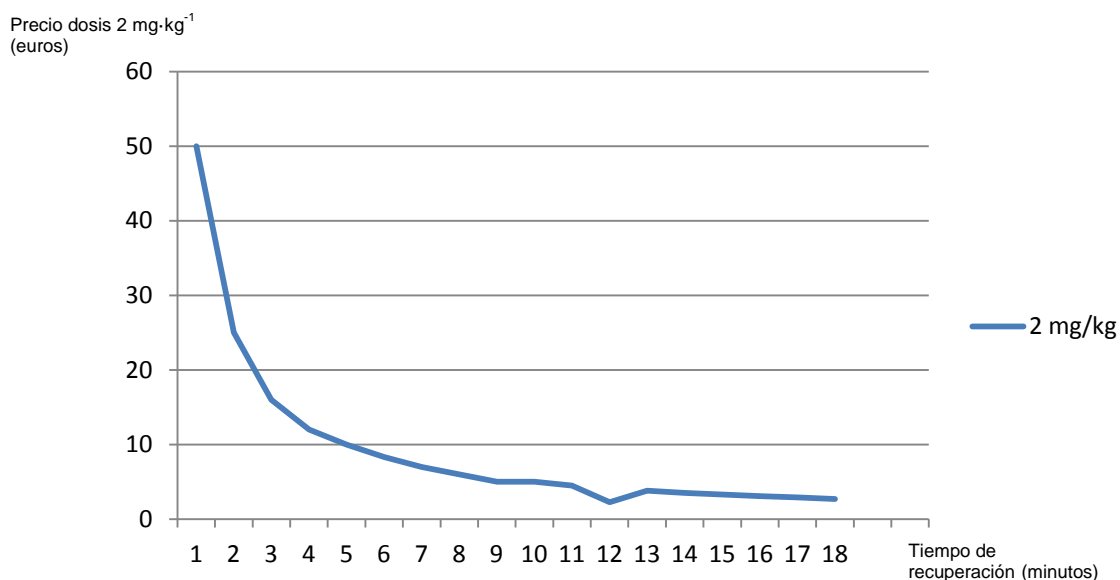


Figura 36. Análisis umbral que compara la reversión del BN superficial con sugammadex (dosis 2 mg·kg<sup>-1</sup>)

Los datos calculados en cuanto al valor mínimo de cada minuto ahorrado en la reversión empleando sugammadex a dosis de 1 mg·kg<sup>-1</sup> se anotan en la siguiente tabla (Tabla 21) y se representan en la gráfica siguiente (Figura 37).

Reducción del tiempo de recuperación (minutos)	Valor de cada minuto de recuperación ahorrado (€)
1	25,4
2	12,7
3	8,4
4	6,3
5	5
6	4,1
7	3,5
8	3,1
9	2,7
10	2,5
11	2,2
12	2,1
13	1,9
14	1,7
15	1,6
16	1,5
17	1,4

Tabla 21. Mínimo valor de cada minuto de recuperación ahorrado gracias a Sugammadex (dosis 1 mg·kg<sup>-1</sup>).

En la tabla 21 se refleja cómo cada minuto que se reduce el tiempo de recuperación (primera columna) supone un ahorro económico (segunda columna) empleando sugammadex a dosis de  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

La figura 37 representa este resultado. Todo valor posicionado a la derecha de la curva indica que sugammadex sea coste-efectivo.

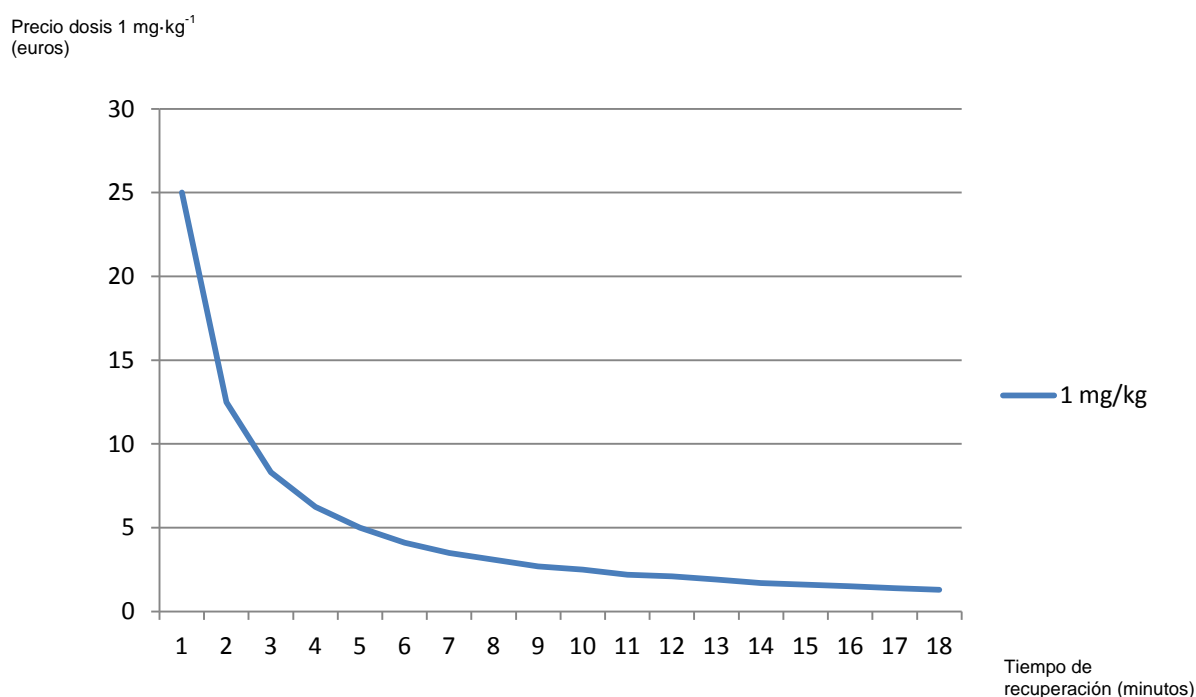


Figura 37. Análisis umbral que compara la reversión del BN superficial con sugammadex (dosis  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ )

De los datos analizados anteriormente, también se deduce que, en la práctica clínica habitual, la utilización de sugammadex a dosis recomendada en la reversión del BNM superficial puede ser coste-efectiva respecto a sugammadex utilizado a dosis secuencial si el valor de cada minuto ahorrado asciende y equivale a:

- En el escenario 1: 8.21 minutos  $\rightarrow$  5.8 € o mayor.
- En el escenario 2: 9.7 minutos  $\rightarrow$  11.1 € o mayor.
- En el escenario 3: 11.1 minutos  $\rightarrow$  5.2 € o mayor.

En la práctica clínica habitual, la utilización de sugammadex a dosis recomendada en la reversión del BNM superficial puede ser coste-efectiva respecto a neostigmina y atropina si el valor de cada minuto ahorrado asciende y equivale a:

- En el escenario 1: 15.69 minutos → 6.8 € o mayor.
- En el escenario 2: 18.69 minutos → 13.2 € o mayor.
- En el escenario 3: 21.22 minutos → 6.3 € o mayor.

En la práctica clínica habitual, el uso de sugammadex a dosis secuencial y fraccionada en la reversión del BNM superficial puede ser coste-efectivo respecto a neostigmina y atropina si cada minuto ahorrado asciende y equivale a:

- En el escenario 1: 7.48 minutos → 7.8 € o mayor.
- En el escenario 2: 8.91 minutos → 15.1 € o mayor.
- En el escenario 3: 10.11 minutos → 7.2 € o mayor.

Los datos obtenidos en el análisis umbral y la representación gráfica de éstos (Figuras 35-37) muestran curvas muy similares tanto para sugammadex empleando la ampolla completa, como para sugammadex a dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  y  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

Se demuestra así que sugammadex es coste-efectivo a dosis de  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  respecto a neostigmina en el escenario 1, y que sugammadex a dosis de  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  es coste-efectivo respecto a sugammadex a  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  en todos los casos. Todo esto sólo teniendo en cuenta el ahorro de tiempo en quirófano.

En cuanto a los minutos de estancia en la Unidad de Reanimación, se obtuvieron los siguientes resultados (Tabla 22): el tiempo medio para el grupo 1 fue de 159 minutos, para el grupo 2 fue de 181 minutos y para el grupo 3 fue de 222.5 minutos. La diferencia fue estadísticamente significativa para los grupos 1 y 2 frente al 3 ( $p = 0.003$ ).

Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
159.2 (89 [123-182.5])	181(122 [162.3-201.3])	222.5 (140 [185.7-240.8]) <sup>*</sup>

Tabla 22. Tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación (minutos) Datos expresados como media (DE[min-max])

\* p <0.05 entre grupos

Al igual que se ha realizado previamente con los datos de quirófano, es especialmente recomendable la aplicación del ratio incremental para determinar el coste adicional al que asciende la consecución de una unidad más del efecto considerado, en este caso minutos de estancia en reanimación. El ratio incremental (Tabla 21) entre el grupo 1 y 2 sería igual a  $(40.01 - 38.43) / (-63 - -61) = 0.79 \text{ €}$ . En nuestro caso, para ahorrar un minuto de estancia en reanimación en el grupo 1 respecto al grupo 2, se debe pagar 0.79 €, o lo que es lo mismo, el ratio incremental es de 0.79 € por cada minuto extra ahorrado utilizando  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  respecto a  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .

Unidad de Reanimación	$\Delta$ minutos	$\Delta$ euros	Ratio Incremental
G1 vs G3	-63	40.01 €	0.79
G2 vs G3	-61	38.43€	

Tabla 23. Ratio incremental del coste-efectividad de la estancia en minutos en la Unidad de Reanimación

Si al ahorro obtenido en quirófano, se le suma el ahorro que supone un alta precoz de la Unidad de Reanimación (40€ en el grupo 1 respecto al grupo 3, y 38.4€ en el grupo 2 respecto al grupo 3), se observa que el hecho de utilizar sugammadex a dosis recomendada según ficha técnica o de manera secuencial y fraccionada frente a neostigmina-atropina en la reversión del BNM superficial es coste-efectivo en los tres escenarios comentados previamente.

## 5. DISCUSSION

## 5. DISCUSIÓN

Esta tesis demuestra que la utilización de bajas dosis de sugammadex es segura y eficaz en la reversión del BNM superficial (TOFr 10-25%). Estas dosis menores de sugammadex pueden emplearse en la práctica clínica habitual utilizando la monitorización disponible de las estaciones de trabajo (kinemiografía) ajustadas al grado de BNM. La dosis de  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex es no inferior a la dosis recomendada según ficha técnica y es más rápida, más eficaz y presenta menor número de EA que la neostigmina en la reversión del BNM superficial.

Sugammadex es una  $\gamma$ -ciclodextrina modificada diseñada específicamente para revertir cualquier grado de BNM inducido por los BNMND aminoesteroides, rocuronio y vecuronio. La dosis recomendada de sugammadex depende del nivel de bloqueo a revertir.

En ficha técnica<sup>126</sup>, dentro de BNM moderado, no se diferencia el BNM superficial, que corresponde a la presencia de las cuatro respuestas del TOF o a un TOFr  $\geq 10\%$ . Por lo tanto, la dosis exacta requerida de sugammadex para revertir el BNM superficial es aún desconocida.

Es importante destacar que el BNM superficial es uno de los escenarios más frecuentes ante los que se encuentra el anestesiólogo en quirófano<sup>128</sup>.

Debido a que no existe una dosis establecida para la reversión de este BNM, se acordó utilizar la misma dosis que para revertir un BNM moderado. Esta tesis demuestra que el BNM superficial requiere una dosis menor a la recomendada para la reversión del BNM moderado.

Los diferentes estudios publicados en la literatura que han revertido el BNM superficial como una dosis de sugammadex distinta son muy escasos, y se muestran en la siguiente tabla (tabla 24).

BNM superficial Autores	TOF inicial	TOF final	Dosis de sugammadex	Tiempo medio de recuperación del TOFr objetivo (segundos)	Dosis de neostigmina	Tiempo medio de recuperación del TOFr $\geq$ 90% con Neostigmina/atropina (segundos)
Schaller SJ <sup>128</sup>	50%	90%	0,22 mg·kg <sup>-1</sup>	60 segundos	0,025	192 segundos
					0,04	120 segundos
Pongrácz <sup>129</sup>	T4	100%	1 mg·kg <sup>-1</sup>	126 segundos	0,05	510 segundos
			0,5 mg·kg <sup>-1</sup>	246 segundos		
Estudio actual	10-25%	90%	1 mg·kg <sup>-1</sup>	112 segundos	0,03	565 segundos

Tabla 24. Diferentes dosis de sugammadex utilizadas en estudios para revertir el BNM superficial inducido por rocuronio.

Sugammadex se ha administrado en dosis desde 0.22 mg·kg<sup>-1</sup> a 16 mg·kg<sup>-1</sup> en estudios de dosis-respuesta del bloqueo inducido por rocuronio (0.6; 0.9; 1.0 y 1.2 mg·kg<sup>-1</sup> de rocuronio con y sin dosis de mantenimiento) y el bloqueo inducido por vecuronio (0.1 mg·kg<sup>-1</sup> con y sin dosis de mantenimiento), a diferentes grados de profundidad del bloqueo <sup>90, 91, 92, 130, 131</sup>. En estos estudios se observó una clara relación lineal dosis-respuesta.

La publicación por Jones et al<sup>132</sup> de un caso de un paciente con BNM profundo (PTC=1) revertido incorrectamente, en el que se utilizó una dosis de sugammadex de 0,5 mg·kg<sup>-1</sup> en lugar de 4 mg·kg<sup>-1</sup> (dosis que correspondía a ese grado de BNM), hizo que se demostrara la utilización de sugammadex a dosis inferiores a 2 mg·kg<sup>-1</sup>. Hemos de saber que ese mal resultado de reversión se debió a un error en la elección de la dosis para el paciente, no a la utilización de sugammadex a dosis inferiores a 2 mg·kg<sup>-1</sup>.



Le Corre et al<sup>133</sup> y Akha et al<sup>134</sup> también publicaron dos casos donde se obtuvo una reversión incompleta del paciente al utilizar sugammadex, provocando un BNMR. La causa de este mal resultado fue también una mala elección en la dosis a utilizar, siendo ésta inferior a la necesaria.

El BNMR sigue teniendo una alta prevalencia<sup>135</sup>, aunque la mayoría de los anestesiólogos no son conscientes. Así lo demuestra una encuesta llevada a cabo en Europa y América<sup>136</sup> en la que solo el 15% de los anestesiólogos admitió haber visto en alguna ocasión una parálisis residual en la sala de recuperación postanestésica o Unidad de Reanimación y el 60% estimó que la incidencia del BNMR era alrededor de 1%. Para prevenir esta grave complicación, se debe revertir de manera correcta el BNM<sup>45</sup>.

En nuestro estudio no se observó ningún caso de reversión incorrecta del BNM, ya que las dosis de sugammadex y neostigmina elegidas fueron correctas en los tres grupos adecuándose al grado de BNM. Se revirtió el BNM superficial bajo anestesia general inhalatoria o TIVA, partiendo con una media de TOFr de un 15 % (10-25%) en los 3 grupos de estudio, alcanzando un TOFr  $\geq 90\%$  en  $103 \pm 42.1$  segundos en el grupo 1,  $112.3 \pm 43$  segundos en el grupo 2 y  $565.11 \pm 208.53$  segundos en el grupo 3. Se comprobó que no existía una diferencia estadísticamente significativa entre el empleo de sugammadex a  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  comparado con  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  en la reversión del BNM superficial. Sin embargo, para el grupo donde se empleó neostigmina (grupo 3) a  $0.03 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  la diferencia sí fue estadísticamente significativa respecto al grupo 1 ( $p=0.0001$ ) y al grupo 2 ( $p=0.0001$ ).

En el año 2010, Kopman<sup>137</sup> ya afirmó que la dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex para revertir todo tipo de BNM moderado era una dosis “conservadora” para asegurar la reversión del BNM moderado de rocuronio y vecuronio.

En el mismo año, Schaller<sup>128</sup> et al se plantearon que dosis de sugammadex menores a  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  eran suficientes para revertir un BNM superficial desde un TOFr 50% hasta alcanzar un TOFr  $\geq 90\%$ . Para llevar a cabo su estudio y encontrar una relación dosis-respuesta, utilizaron un modelo biexponencial (donde la dosis fue la variable independiente y el logaritmo del tiempo de recuperación la variable dependiente). Las dosis efectivas fueron interpoladas empleando modelos de regresión y demostraron la seguridad de la reversión desde este grado de BNM con dosis de sugammadex de  $0.22 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ . La dosis empleada de sugammadex en nuestro estudio es cuatro veces superior para un BNM superficial con un TOFr 10-25%. Respecto a la reversión del BNM superficial con neostigmina, Schaller utilizó una dosis de  $0.025 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  partiendo de una media de TOFr 50%, y alcanzando un TOFr  $\geq 90\%$  en 192 segundos y de  $0.04 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  partiendo de una media de TOFr 50%, y alcanzando un TOFr  $\geq 90\%$  en 120 segundos, lo que muestra una relación dosis-dependiente.

Según Kirkegaard et al<sup>138</sup> la neostigmina tarda demasiado tiempo en revertir un BNM superficial, y además no lo hace de manera completamente segura.

En 2011, Kaufhold et al<sup>139</sup> compararon distintas dosis de sugammadex y de neostigmina para revertir un BNM superficial (partiendo de un TOFr 20%), con el objetivo de alcanzar un TOFr  $\geq 90\%$ . En sus resultados preliminares, se evidenció que dosis de  $0,75 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ,  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  y  $1.25 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex revirtieron de manera rápida y efectiva un BNM superficial, con una media de 96 segundos. Con dosis de  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ , se alcanzó un TOFr  $\geq 90\%$  con una media de 108 segundos. En nuestro estudio, los tiempos en alcanzar un TOFr  $\geq 90\%$  en el grupo 1 y 2 fueron muy similares a los obtenidos por ellos, con una media de 112 segundos para el grupo 2 y 103 segundos para el grupo 1.

En el 2013, Pongrácz et al<sup>129</sup>, publicaron los resultados de la utilización de distintas dosis de sugammadex (2, 1 y 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>) frente a una dosis de 0.05 mg·kg<sup>-1</sup> de neostigmina para revertir el BNM superficial desde la reaparición de la cuarta respuesta del TOF (TOFr ≥10%) hasta una recuperación de TOFr 1.0. Se evidenció que sugammadex a dosis de 2 mg·kg<sup>-1</sup> y de 1 mg·kg<sup>-1</sup> revertía rápida y efectivamente el BNM superficial inducido por rocuronio, con un promedio de 108 segundos y de 126 segundos, respectivamente. En nuestro estudio, los tiempos en alcanzar un TOFr ≥ 90% fueron inferiores en 5 segundos (grupo1) y en 14 segundos (grupo 2) a los obtenidos por Pongrácz et al. Este ahorro en segundos tal vez se deba a que partieron de un TOFr promedio inferior a los de nuestro estudio (9% versus 16.6% en el grupo de 2 mg·kg<sup>-1</sup> y de 10% versus 14.3 % en el grupo de 1 mg·kg<sup>-1</sup>) y a que su objetivo fue alcanzar un TOFr del 100% en lugar de un TOFr del 90% como planteamos en nuestro estudio. Respecto a la neostigmina, Pongrácz revirtió el BNM superficial con 0.05 mg·kg<sup>-1</sup> partiendo de un TOFr ≥ 10%, alcanzando un TOFr ≥ 90% en 510 segundos, siendo por tanto el tiempo de recuperación un 14% mayor en nuestro estudio. Esto podría explicarse por el empleo en nuestro grupo 3 de una dosis de neostigmina (0.03 mg·kg<sup>-1</sup>) un 40% menor a la utilizada en los artículos mencionados. En cuanto a las características basales de los pacientes evaluados, la única diferencia encontrada fue la ausencia de sobrepeso en su población.

En el mismo año, Fabregat et al<sup>140</sup> publicaron 2 casos donde utilizaron dosis bajas de sugammadex para evaluar la función del nervio facial. En uno de ellos, se revirtió desde un TOFr del 14% con una dosis de 0,22 mg·kg<sup>-1</sup> de sugammadex, y alcanzó un TOFr ≥ 90% en 300 segundos. Esta baja dosis de sugammadex, casi una cuarta parte de la empleada en nuestro estudio, logró alcanzar un TOFr del 90% en un tiempo tres veces superior, lo que evidencia que existe una relación dosis-respuesta.

En 2014, Pongrácz<sup>141</sup> respondió contundentemente a una carta al editor<sup>142</sup> de una revista donde se dudaba de la eficacia de sugammadex a dosis de 1 mg·kg<sup>-1</sup> para revertir el BNM superficial argumentando que sugammadex era suficiente para liberar aproximadamente el 30% de los receptores nicotínicos postsinápticos, y que, por lo tanto, aún con una reversión completa, el 70% de los receptores nicotínicos postsinápticos podían permanecer ocupados por relajante neuromuscular. Pongrácz<sup>129</sup> demostró en su estudio de investigación que la dosis de 1 mg·kg<sup>-1</sup> de sugammadex revierte de manera eficaz el BNM superficial ya que la encapsulación rocuronio-sugammadex es 1:1 e hizo ver que el argumento de Carron<sup>142</sup> no se sustentaba en ninguna evidencia científica. Pongrácz<sup>129, 141</sup> dejó claro que cuanto más superficial sea el BNM a revertir, menos dosis de sugammadex será necesaria. Nuestros resultados coinciden con los suyos, ante un BNM más superficial la dosis de sugammadex necesaria para revertirlo es menor. En el grupo 2 de nuestro estudio, no fue necesario emplear la dosis complementaria de sugammadex en ningún paciente. Esto es apoyado por un estudio de Pühringer et al<sup>143</sup>, donde cuantificaron las concentraciones plasmáticas de sugammadex y sus valores normalizados según dosis administrada (desde 0.5 mg·kg<sup>-1</sup> hasta 4 mg·kg<sup>-1</sup>) y evidenciaron que las concentraciones medidas fueron similares.

Sugammadex ha mostrado excelentes resultados en todos los estudios realizados sobre seguridad del fármaco<sup>87, 88, 89, 90, 91, 92, 134, 144</sup>. Como no interacciona ni con receptores ni con enzimas, no origina efectos muscarínicos sistémicos. Dosis de hasta 96 mg·kg<sup>-1</sup> han sido probadas en adultos sanos y no han mostrado EA<sup>145</sup>.

Los EA relacionados con la administración de sugammadex a dosis recomendadas tienen una incidencia del 14% en los estudios con un mayor tamaño muestral, siendo los más frecuentes náuseas, vómitos, bradicardia, hipertensión e hipotensión, oliguria, vértigo, cefalea, tos y movimientos intraoperatorios (coincidiendo con un nivel superficial de anestesia), sin relación

con la dosis administrada. El EA más común es la disgeusia o sabor metálico, sin aparición de EA graves<sup>143, 144</sup>.

En quirófano, no se apreció diferencia estadísticamente significativa entre los tres grupos de nuestro estudio para los valores obtenidos del test de debilidad muscular Medical Research Council Scale (Tabla 10).

La capacidad para elevar la cabeza durante 5 segundos al despertar estaba disminuida en el 46% de los pacientes del grupo 3, siendo este resultado estadísticamente significativo al compararlo con los otros grupos ( $p = 0.0001$ ) (Tabla 9).

Entre los parámetros evaluados en la Unidad de Reanimación, como el nivel de conciencia, la capacidad para elevar la cabeza durante 5 segundos, la efectividad de la tos, la capacidad de mantener la apertura ocular durante 5 segundos, la PAM, la FC, la FR y la Sat O<sub>2</sub> evaluados al ingreso, a los 15 minutos, a los 30 minutos y al alta fueron similares en los tres grupos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas intergrupos (Tabla 11 y 12).

Encontramos los siguientes EA vinculados a la reversión neuromuscular: náuseas-vómitos, disgeusia-sabor metálico, hipersalivación y rigidez muscular.

Nuestros resultados coinciden con el porcentaje publicado en la literatura<sup>134</sup> en el caso de la disgeusia. Apareció en el grupo 1, con una frecuencia del 5.1 %.

En cuanto a la rigidez muscular encontramos una frecuencia de 2,5% en el grupo 1. Existe un artículo publicado en el 2013 por Basaranoglu et al<sup>146</sup> donde se relaciona la rigidez muscular con el uso de sugammadex. Este autor sugiere que el uso de sugammadex asociado a los opioides puede aumentar la sensibilidad a padecer rigidez muscular torácica.

La frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) fue de 0%, 3.8% y 26.9% en el grupo 1, 2 y 3 respectivamente. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y 2. Posiblemente la mayor proporción de anestesia inhalatoria empleada sea la causa de aparición de NVPO. La frecuencia en el grupo 3 se corresponde con la publicada en la literatura<sup>147, 148</sup> para procedimientos de duración promedio similar.

Se detectaron 4 pacientes en el grupo 3 (que representaban un 5,1 % de los pacientes) con hipersalivación tras la administración de neostigmina. La diferencia entre grupos tampoco fue estadísticamente significativa ( $p=0.1185$ ).

No se observó la presencia de arritmias en ningún grupo de los pacientes a los que se administró sugammadex, aunque se han publicado casos con bloqueos auriculoventriculares (BAV) y prolongación del QT<sup>149 150</sup>.

Por lo tanto, la aparición de estos EA puede deberse a otros factores, teniendo en cuenta el perfil de excelente seguridad que presenta sugammadex<sup>151 152</sup>.

No se observó ningún caso de reacción alérgica en el grupo 1 ni en el grupo 2. Desde la fecha de su comercialización se han publicado en la literatura varios casos de reacciones alérgicas a diferentes dosis confirmadas mediante prick-test<sup>94, 95, 96, 97</sup>. Al emplear dosis de  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  y obtener un buen resultado en la reversión del BNM superficial, el riesgo de efectos secundarios y alérgicos es menor.

Teniendo en cuenta que el tiempo de recuperación del BNM superficial en el grupo 3 fue cinco veces mayor al observado en los grupos 1 y 2 y que la frecuencia de EA (NVPO e hipersalivación) era marcadamente mayor, podemos afirmar que la utilización de sugammadex a dosis de  $2 \text{ y } 1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  es

más efectiva y más segura para la reversión del BNM superficial que la neostigmina, empleada incluso a dosis bajas ( $0.03 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).

El uso de escalas para evaluar el resultado postoperatorio de forma integral (con diferentes dominios que aproximen de forma adecuada a la realidad fisiológica, cognitiva y emocional de los pacientes) es uno de los mejores indicadores de eficiencia y calidad asistencial. En este estudio de investigación se utilizó la escala PQRS (Post-Operative Quality Recovery Scale)<sup>122, 123</sup>. La escala PQRS está valorada con una puntuación mínima de 14 y una puntuación máxima de 50. Los pacientes de los grupos 1 y 2 presentaban puntuaciones alrededor de 38 puntos, lo que indica una óptima recuperación y una eficiente calidad de despertar. Los resultados obtenidos en el grupo 3 eran inferiores, lo que implica que los pacientes tienen una mejor calidad en el despertar con sugammadex. Sin embargo, no existe ningún estudio publicado, hasta la fecha, donde se valore la calidad de la recuperación neuromuscular desde el punto de vista de los pacientes.

Se confirma, tras realizar un análisis multivariante de regresión logística de las variables relacionadas, que el peso y el sexo no predisponen a que el paciente necesite una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex de manera secuencial y fraccionada o en bolo. También que los pacientes de mayor edad tienen un 80% de probabilidad de necesitar una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex en bolo y que aquellos pacientes con ASA II presentan un 75% de probabilidad de necesitar una dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  de sugammadex en bolo.

A la hora de realizar una evaluación farmacoeconómica, no debemos olvidar que los quirófanos son uno de los dominios más caros de un hospital. El coste de un minuto de actividad de un quirófano es la actividad hospitalaria que cuesta más dinero<sup>153</sup>.

Todo lo relacionado con la actividad quirúrgica y sus tiempos está continuamente en revisión para intentar reducir los costes, sin embargo, existe poca literatura publicada con datos formales sobre este tema.

Hay estudios que sugieren que el uso de sugammadex utilizado de manera rutinaria podría ser coste-efectivo<sup>127, 154, 155, 156, 157, 158</sup>.

Sugammadex presenta claras ventajas para revertir el BNM superficial respecto a los anticolinesterásicos, como son la disminución cuantitativa del tiempo de reversión y la mayor eficacia clínica, lo que se puede traducir en una reducción de costes a nivel del proceso quirúrgico completo, ya que disminuye la incidencia de complicaciones postoperatorias, el tiempo de estancia en quirófano y en la Unidad de Reanimación y aumenta la calidad del despertar recibida por el paciente.

En 2010, Mandim<sup>159</sup> realizó un análisis umbral donde comparó el tiempo de recuperación de un BNM profundo revertido con sugammadex y el tiempo de recuperación de un BNM moderado revertido con neostigmina. Los resultados demostraron que aunque sólo el precio de la dosis de sugammadex para revertir un BNM profundo ascendía a 419,70\$ (frente a 3,50\$ de la neostigmina), si se realizaba un análisis umbral teniendo en cuenta el coste de personal sanitario, realmente el coste por minuto de la reversión con sugammadex era de 8,34 \$/minuto y el de neostigmina de 104,86 \$/minuto, demostrando así que sugammadex es coste-efectivo respecto a la neostigmina. En nuestro estudio, primero se realizó un análisis coste-efectividad, pero al encontrarnos en una zona de incertidumbre, se necesitó la realización de un análisis umbral. Se demostró que sugammadex a dosis de 1 mg·kg<sup>-1</sup> para la reversión del BNM superficial es equivalente o no inferior a la dosis de 2 mg·kg<sup>-1</sup> recomendada según ficha técnica. Ambas dosis de sugammadex son coste-efectivas respecto a la neostigmina utilizada a una dosis de 0,03 mg·kg<sup>-1</sup> si se tienen en cuenta los sueldos del personal sanitario y el ahorro de tiempo en la Unidad de Reanimación.

Meteroja<sup>157</sup>, en el mismo año, empleó sugammadex para revertir el BNM moderado en niños y concluyó que la reversión con sugammadex es 10 veces más rápida que con neostigmina y que si el tiempo ahorrado se invirtiera en aumentar la programación quirúrgica o en disminuir las prolongaciones de quirófano vespertinas, sugammadex sería claramente coste-efectivo respecto a neostigmina. Nuestro estudio coincide con esta conclusión, ya que la utilización



de sugammadex disminuye la estancia en el quirófano y aumenta la seguridad del paciente. Nuestra investigación además aporta la novedad de revertir con dosis menores de manera segura, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a la dosis recomendada según ficha técnica, aumentando el ahorro a nivel del proceso quirúrgico.

En 2010, Paton et al<sup>127</sup> realizaron en el Reino Unido un estudio farmacoeconómico de sugammadex mediante un análisis umbral para la reversión de rutina del BNM inducido por vecuronio o rocuronio con el objetivo de proporcionar un asesoramiento económico en la práctica clínica habitual. Nosotros nos hemos basado en este estudio para realizar el análisis umbral en nuestro hospital. Al igual que Paton, para valorar el impacto económico hemos tenido en cuenta el tiempo de reducción en la reversión del BNM y el valor del tiempo ahorrado necesario para que sugammadex sea potencialmente comparable en términos de coste-efectividad respecto a los anticolinestérasicos. En nuestro caso se ha realizado con datos oficiales del HGUSL, cedidos por RRHH y el departamento de Farmacia Hospitalaria. Sin embargo, ellos analizan distintos metanálisis para llevar a cabo el análisis umbral. En sus resultados, la media de tiempo de recuperación en minutos de la reversión del BNM moderado inducido por rocuronio con sugammadex respecto a neostigmina/glicopirrolato fue de 23,37 minutos. A ese tiempo ganado, le corresponde un valor de tiempo ahorrado entre 2,87£-2,30£. En los resultados hallados en nuestro hospital, la media de tiempo de recuperación en minutos de la reversión del BNM superficial inducido por rocuronio con sugammadex respecto a neostigmina/atropina fue de 7,7 minutos para la dosis de 2 mg·kg<sup>-1</sup> (grupo 1) y de 7,53 minutos para la dosis de 1 mg·kg<sup>-1</sup> (grupo 2). Respecto a los resultados obtenidos fuera de quirófano, en nuestro estudio, el tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación y los EA en los grupos revertidos con sugammadex eran menores que en el grupo 3. No existían diferencias entre los grupos 1 y 2, ni de tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación, ni de EA, por lo que se confirma que sugammadex es superior a la neostigmina, y que sugammadex a dosis de 1 mg·kg<sup>-1</sup> para revertir un BNM superficial es no inferior a la dosis recomendada según ficha técnica.

Chambers et al<sup>154</sup>, estiman la media de reversión del BNM moderado entre 1,3-1,7 minutos con sugammadex a dosis de 2 mg·kg<sup>-1</sup>, y de 17,6 minutos con neostigmina asociada a glicopirrolato. Ellos afirmaron que sugammadex era coste-efectivo a dosis de 2 mg·kg<sup>-1</sup> respecto a neostigmina en la reversión del BNM moderado, ya que permitía ahorrar unos 15 minutos en la reversión, y calcularon mediante un análisis umbral que el precio de un minuto en quirófano era de 4,44£. En nuestro caso, el precio del minuto en quirófano depende del escenario en el que nos encontremos. De todos modos, teniendo en cuenta la diferencia de sueldos del personal sanitario entre ambos países sea cual sea el escenario elegido, el precio del minuto en quirófano siempre será menor en España que en el Reino Unido. Aun así, en todos los escenarios expuestos anteriormente, sugammadex a dosis de 2 mg·kg<sup>-1</sup> y 1 mg·kg<sup>-1</sup> resulta coste-efectivo respecto a neostigmina si al ahorro de tiempo en quirófano se le suma el ahorro de tiempo en la Unidad de Reanimación.

En el Congreso Europeo de República Checa del año 2010, Ozdemir O et al<sup>160</sup> publicaron un resumen donde compararon sugammadex con neostigmina y con una reversión espontánea para realizar un estudio de coste-efectividad. Como variables tuvieron en cuenta complicaciones como el BNMR, la hipoxia y las complicaciones pulmonares (definidas como aspiración, atelectasia o neumonía). Este grupo de investigadores realizó un análisis incremental cuyos denominadores fueron: menor frecuencia de hipoxia leve, hipoxia severa y neumonía. En el grupo de recuperación espontánea, la incidencia de BNMR fue de 51,2 %, en el grupo de neostigmina de 44,6 % y en el grupo de sugammadex fue de 0,4%. Respecto a las neumonías, en el grupo de recuperación espontánea fue del 9,4 %, en el grupo de neostigmina fue del 8,3% y en el grupo de sugammadex del 1,2 %; y por último, respecto a la hipoxia, hubo una incidencia del 13,5 % en el grupo de recuperación espontánea, del 12,7% en el grupo de neostigmina y del 7,9% en el grupo de sugammadex. Ellos cuantificaron los costes de las complicaciones, y sus resultados fueron de 126,45 coronas checas (1 corona checa = 0,04 euros) en el grupo de recuperación espontánea, de 114,56 coronas checas en el grupo de neostigmina, y de 34,93 coronas checas en el grupo de sugammadex. Por lo

tanto, la opción de revertir con sugammadex es claramente mejor tanto clínica como económicamente. Estos resultados apoyan los de nuestro estudio: sugammadex es coste-efectivo respecto a neostigmina.

Grintescu et al<sup>161</sup> intentaron demostrar que el tiempo de estancia en quirófano por intervención disminuía gracias al uso del reversor selectivo sugammadex. Para ello estudiaron 34 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, y concluyeron que el uso de sugammadex disminuía la estancia total en quirófano, además de proporcionar una reversión de mejor calidad. Estos autores sugerían que este hecho podría mejorar la programación quirúrgica diaria y por tanto, disminuir los costes totales. Estos datos coinciden con los obtenidos en nuestro estudio. Los pacientes del grupo 3 tardaban más tiempo en alcanzar el TOFr  $\geq 90\%$  y por lo tanto, necesitaban estar más tiempo en quirófano.

En un estudio de Sabater et al<sup>162</sup> se intentó asesorar sobre el uso de sugammadex con datos del Sistema Nacional de Salud (SNS). Se realizó un análisis de decisión y un modelo de impacto presupuestario para evaluar el coste medio del tratamiento por paciente y los Años de Vida ganados Ajustados a Calidad de Vida (AVAC). El análisis de decisión simulaba la probabilidad de experimentar EA, y cuál sería el coste de tratarlos. El modelo de impacto presupuestario consideraba el tiempo ahorrado en quirófano secundario al uso de sugammadex como reversor, ya que su uso disminuía el tiempo hasta conseguir la extubación, lo que conllevaba a la posibilidad de aumentar el parte quirúrgico. Estos autores afirmaban que la reversión espontánea y la reversión con anticolinesterásicos era más económica que con sugammadex si sólo se tenía en cuenta el precio de los fármacos. Sin embargo, ellos demostraban que en el grupo de pacientes donde se empleó el sugammadex si existía un aumento de AVAC, y se producía un ahorro de tiempo en quirófano que podía permitir aumentar la programación quirúrgica.

No sólo sugammadex a dosis de  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  es mejor como reversor del BNM superficial clínicamente (revierte en menos tiempo y con menos EA), sino que también lo es farmacoeconómicamente, ya que supone un ahorro de tiempo en quirófano y en la Unidad de Reanimación, lo que implica un uso más eficiente de los recursos.

### 5.1. Limitaciones del estudio

A la hora de elegir las intervenciones quirúrgicas sólo hemos podido incluir algunas de ellas. Lo ideal sería realizar un estudio en el que se valoraran muchos pacientes intervenidos de la misma patología, con las mismas características demográficas y antropométricas para poder valorar de manera más precisa los resultados empleando los tres tipos de reversión.

La estancia en la Unidad de Reanimación puede estar influenciada por varios motivos, a parte del uso de sugammadex como reversor.

La acelerometría es el *gold standard* a aplicar como método de monitorización. En este estudio no lo hemos empleado, aunque ha sido de manera intencionada con el fin de evaluar la utilización de un monitor incorporado en las estaciones de trabajo en un amplio escenario clínico.

### 5.2. Futuras líneas de investigación

En un futuro se deberían realizar estudios con objetivos en dos direcciones preferenciales:

- Estratificar el BNM superficial y estimar la dosis proporcional de sugammadex, ya que en la literatura se define esta relación como dosis-dependiente.
- Evaluar los efectos de emplear la dosis menor de sugammandex en población pediátrica, obstétrica, obesa y pacientes de la tercera edad.

Todas estas perspectivas de estudio deben ser exploradas, junto con otras que pueden ir apareciendo, a medida que se avance en el conocimiento fundamental de las propiedades y las respuestas biológicas frente a sugammadex, o en el tratamiento de la reversión del BNM, para en última instancia, conseguir revertir al paciente de la manera más eficiente posible.

## 6. CONCLUSIONES

## 6. CONCLUSIONES

- 1.- Sugammadex  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  revierte de manera efectiva el BNM superficial y es no inferior a la dosis empleada habitualmente de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .
- 2.- Sugammadex a  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  es más eficaz y seguro en la reversión del BNM superficial que neostigmina a  $0.03 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ .
- 3.- Existen menos EA al utilizar sugammadex a dosis de  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  en la reversión del BNM superficial que al emplear la dosis recomendada.
- 4.- Sugammadex tanto a dosis de  $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  como  $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  revierte el BNM superficial más rápido y con menos EA que la neostigmina,
- 5.- Sugammadex, de acuerdo al análisis umbral desarrollado, es coste-efectivo en la reversión del BNM superficial respecto a neostigmina.
- 6.- El uso de sugammadex acorta la estancia del paciente en quirófano y en la Unidad de Reanimación, suponiendo un ahorro de tiempo que permitiría aumentar la programación quirúrgica.
- 7.- La utilización de fármacos coste-efectivos repercute en la gestión del presupuesto hospitalario sin mermar la calidad de la asistencia.

## 7. ANEXOS



## 7. ANEXOS

-Anexo 1: Documento de aprobación del estudio por el Comité de Ética e Investigación Clínica del HGUSL de Cartagena.

-Anexo 2: Hoja de consentimiento informado.

-Anexo 3: Hoja de recogida de datos.

-Anexo 4: Medical Research Council Scale.

-Anexo 5: PQRS modificada.

# ANEXO 1



Región de Murcia  
Consejería de Sanidad y Política Social



Dña. LALY GÓMEZ SANNICOLÁS, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Santa Lucía, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud,

## CERTIFICA:

Que tras revisar la documentación presentada por **D<sup>a</sup> Laura Isabel Ripoll Coronado**, Residente de 3<sup>o</sup> año la especialidad de Anestesiología y Reanimación, adscrita al servicio de ANR del Hospital Universitario Santa M<sup>a</sup> del Rosell sobre el proyecto de Tesis Doctoral: **"Análisis de los resultados obtenidos durante la práctica clínica habitual en la reversión del bloqueo neuromuscular superficial con sugammadex. Valoración de su impacto farmacoeconómico"**, da su Visto Bueno a la realización del mismo en el Servicio de Anestesiología del Hospital General Universitario Santa Lucía.

Y para que conste se expide el presente certificado en Cartagena a diez de septiembre de dos mil trece.



Fdo. D<sup>a</sup> Laly Gómez Sannicolás

Mod. I - 1/2 Int./Ext.

3<sup>o</sup> tit TI 13-07.doc



Hospital General Universitario "Santa Lucía": C/ Mezquita, s/n, Paraje los Arcos - 30202 Santa Lucía (Cartagena) - Telf. 968 12 86 00  
Hospital Universitario "Sta. M.<sup>a</sup> del Rosell": Paseo Alfonso XIII, 61 - 30203 Cartagena - Telf. 968 50 48 00

## **ANEXO 2: HOJA INFORMACIÓN PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

### **Objetivo**

El objetivo del estudio es comprobar la eficacia y seguridad de una dosis de sugammadex inferior a la recomendada para revertir el bloqueo neuromuscular superficial y valorar el impacto farmacoeconómico de la reversión del bloqueo neuromuscular con los fármacos disponibles.

### **Participación voluntaria**

Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio, y su decisión no influirá en la atención médica que recibirá.

### **Beneficios y riesgos esperados**

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de su participación en el estudio.

Al igual que todos los medicamentos, sugammadex puede producir EA, siendo el más frecuente el sabor metálico, o reacciones poco frecuentes como alergia al medicamento.

### **Confidencialidad**

Si usted decide participar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud los cuales serán incorporados a una base de datos informatizada sin su nombre.

Sus documentos médicos podrán ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente.

Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y exclusivamente su médico conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente. Durante la realización del estudio, usted podrá en todo momento ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición a sus datos ante el investigador, tal como establecen el Real Decreto 1720/2007 y Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999

## FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Análisis de los resultados obtenidos durante la práctica clínica habitual en la reversión del bloqueo neuromuscular superficial con Sugammadex. Valoración de su impacto farmacoeconómico”

Yo, \_\_\_\_\_ (Nombre y apellidos del paciente)

Declaro bajo mi responsabilidad que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo los objetivos del estudio así como las condiciones en las que se llevará a cabo.

He hablado con el Dr./a. \_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos posteriores.

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Firma paciente: \_\_\_\_\_

Firma investigador/a: \_\_\_\_\_

En Cartagena, a \_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

### REVOCACION(*el paciente*)

Yo, D<sup>o</sup>/D<sup>a</sup>..... con D.N.I. ...., revoco este consentimiento firmado anteriormente en fecha ...../...../....., y expreso mi deseo de no proseguir con el procedimiento, asumiendo toda responsabilidad y posibles consecuencias que esta decisión pudiera conllevar

Fdo. ....

En Cartagena, a \_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_

PEGATINA DE IDENTIFICACION

**GRUPO 1: REVERSION CON SUGAMMADEX 2 mg/kg**

PREMEDICACION	INDUCCION	MANTENIMIENTO	DESPERTAR
Hora llegada sala premedicacion: Hora llegada a qx:	Lavado de Nitrogeno : 3 min con O <sub>2</sub> a 8 l/m Hora de induccion:	Ventilación VCP-VG: FR _____ V <sub>Tidal</sub> _____ Mantener un CO <sub>2</sub> ET de 33 - 36.	Hora: Al terminar la intervención mantener el paciente en un bloqueo superficial con recobro de las cuatro respuestas, cuando el paciente alcance un TOF <sub>r</sub> 10%-40%
Midazolam: Fentanilo 1-3 mcg/kg: Lidocaina 2% 1 mg/kg: Analgesia: Profilaxis Náuseas-Vómitos:	Propofol 1-2.5 mg/kg Dosis total: Rocuronio 0.6 mg/kg Hora:	Sevoflurane (1 l aire + 1 l O <sub>2</sub> ) Mantener Sevo ET: 1-1.2 % Bolos rocuronio 0.1 mg/kg según TOF <sub>r</sub> Hora: Dosis total de rocuronio: Remifentanilo: TCI 3-4.7 ng/ml Infusión 0.1-0.3 mcg/kg/min Dosis total:	Sugammadex 2 mg/kg: Hora administración: Tiempo en alcanzar TOF <sub>r</sub> 90%:    seg. HORA TOF <sub>r</sub> 90%:

<p>EN QUIRÓFANO</p> <p>→</p>	Al alcanzar TOF <sub>r</sub> 90%: -Nivel conciencia? (consciente y orientador?) -Mantiene cabeza elevada más de 5 segundos? -Existe efectividad de la tos? -Apertura ocular más de 5 seg?	Valorar fuerza muscular: Test de debilidad muscular: Medical Research Council Scale 0=no hay contracción movimiento 1=vestigio de contracción 2= movimiento activo, sin gravedad 3= movimiento activo contra gravedad 4= movimiento activo contra gravedad y resistencia 5= potencia muscular normal
------------------------------	---	--

HORA DE SALIDA DE QUIRÓFANO:

PEGATINA DE IDENTIFICACION

**GRUPO 2: REVERSION CON SUGAMMADEX 1 mg/kg**

PREMEDICACION	INDUCCION	MANTENIMIENTO	DESPERTAR
<p>Hora llegada sala premedicacion:</p> <p>Hora llegada a qx:</p>	<p>Lavado de Nitrogeno : 3 min con O<sub>2</sub> a 8 l/m</p> <p>Hora de induccion:</p>	<p>Ventilación VCP-VG: FR _____ V<sub>tid</sub> _____</p> <p>Mantener un CO<sub>2</sub>-ET de 33 - 36</p>	<p>Hora:</p>
<p>Midazolam:</p> <p>Fentanilo 1-3 mcg/kg:</p> <p>Lidocaina 2% 1 mg/kg:</p> <p>Analgesia:</p> <p>Profilaxis Náuseas-Vómitos:</p>	<p>Propofol 1-2.5 mg/kg Dosis total:</p> <p>Rocuronio 0.6 mg/kg Hora:</p>	<p>Sevoflurane (1 l aite + 1 l O<sub>2</sub>) Mantener Sevo ET: 1-1.2 %</p> <p>Bolos rocuronio 0.1 mg/kg según TOFr</p> <p>Hora: Dosis total de rocuronio:</p> <p>Remifentanilo: TCI 3-4.7 ng/ml Infusión 0.1-0.3 mcg/kg/min Dosis total:</p>	<p>Al terminar la intervención mantener el paciente en un bloqueo superficial con recobro de las cuatro respuestas, cuando el paciente alcance un TOFr 10%-40%</p> <p>Sugammadex 1mg/kg:</p> <p>Hora administración: Tiempo en alcanzar TOFr 90%: _____ seg. HORA TOFr 90%: _____ seg.</p> <p><i>Si a los 300 seg (5 min) no ha alcanzado TOFr ≥ 90% administrar segunda dosis de Sugammadex 1 mg/kg.</i></p> <p>Tiempo en alcanzar TOFr 90%: _____ seg. HORA TOFr 90%: _____ seg.</p>

EN QUIRÓFANO



<p>Al alcanzar TOFr 90%:</p> <p>-Nivel conciencia? (consciente y orientado?)</p> <p>-Mantiene cabeza elevada más de 5 segundos?</p> <p>-Existe efectividad de la tos?</p> <p>-Apertura ocular más de 5 seg?</p>	<p>Valorar fuerza muscular: Test de debilidad muscular: Medical Research Council Scale</p> <p>0=no hay contracción movimiento 1=vestigio de contracción 2= movimiento activo, sin gravedad 3= movimiento activo contra gravedad 4= movimiento activo contra gravedad y resistencia 5= potencia muscular normal</p>
---	--

HORA DE SALIDA DE QUIRÓFANO:

PEGATINA DE IDENTIFICACION

**GRUPO 3: REVERSION CON NEOSTIGMINA + ATROPINA**

PREMEDICACION	INDUCCION	MANTENIMIENTO	DESPERTAR
<p>Hora llegada sala premedicacion:</p> <p>Hora llegada a qx:</p> <p>Mildazolam:</p> <p>Fentanilo 1-3 mcg/kg:</p> <p>Lidocaina 2% 1 mg/kg:</p> <p>Analgesia:</p> <p>Profilaxis Náuseas-Vómitos:</p>	<p>Lavado de Nitrogeno : 3 min con O<sub>2</sub> a 8l/m</p> <p>Hora de inducción:</p> <p>Propofol 1-2.5 mg/kg Dosis total:</p> <p>Rocuronio 0.6 mg/kg Hora:</p>	<p>Ventilación VCP-VG: FR _____ V<sub>tidal</sub> _____</p> <p>Mantener un CO<sub>2</sub> ET de 35 - 38.</p> <p>Sevoflurane (1 litro + 1 l O<sub>2</sub>) Mantener Sevo ET: 1-1.2 %</p> <p>Bolos rocuronio 0.1 mg/kg según TOF Hora: Dosis total de rocuronio:</p> <p>Remifentanilo: TCI 3-4.7 ng/ml Infusión 0.1-0.3 mcg/kg/min Dosis total:</p>	<p>Hora:</p> <p>Al terminar la intervención mantener el paciente en un bloqueo superficial co- recbro de las cuatro respuestas, cuando el paciente alcance un TOF r10%- Neostigmina (0.030 mg/kg)+atropina (1/3 de la dosis de neostigmi Hora administración: Tiempo en alcanzar TOFrz 90%: _____ seg. HORA TOFrz 90%:</p> <p><i>Si a las 600 seg (10 min) TOFrz &lt; 40% administrar segunda dosis Neostigmina (0.030 mg/kg + atropina) Tiempo en alcanzar TOFrz 90%: _____ seg. HORA TOFrz 90%:</i></p>
	<p>Al alcanzar TOFrz90%:</p> <p>-Nivel conciencia? (consciente y orientado?)</p> <p>-Mantiene cabeza elevada más de 5 segundos?</p> <p>-Existe efectividad de la tos?</p> <p>-Apertura ocular más de 5 seg?</p>	<p>Valorar fuerza muscular: Test de debilidad muscular: Medical Research Council Scale</p> <p>0=no hay contracción movimiento 1=vestigio de contracción 2= movimiento activo, sin gravedad 3= movimiento activo contra gravedad 4= movimiento activo contra gravedad y resistencia 5= potencia muscular normal</p>	

EN QUIRÓFANO



HORA DE SALUDA DE QUIRÓFANO:

## HOJA DE RECOGIDA DE DATOS EN LA UNIDAD DE REANIMACIÓN

HORA DE LLEGADA:

HORA DE ALTA:

	LLEGADA A REA	A LOS 15 MIN	A LOS 30 MIN	AL ALTA
NIVEL DE CONCIENCIA (está consciente y orientado en espacio, tiempo y persona)				
MANTIENE LA CABEZA ELEVADA MÁS DE 5 SEGUNDOS				
EXISTE EFECTIVIDAD DE LA TOS				
APERTURA OCULAR MÁS DE 5 SEGUNDOS				
VALORACIÓN FUERZA MUSCULAR Test de debilidad muscular: Medical Research Council Scale  0=no hay contracción movimiento 1=vestigio de contracción 2= movimiento activo, sin gravedad 3= movimiento activo contra gravedad 4= movimiento activo contra gravedad y resistencia 5= potencia muscular normal				
PAM				
FC				
FR				
Sat O <sub>2</sub> Frecuencia de episodios de SatO <sub>2</sub> <90% Se requieren maniobras para mantener SatO <sub>2</sub> ≥ 90% Necesidad de reintubar				

EA

Efecto adverso	Si (añadir tratamiento)	No
Náuseas / vómitos		
Arritmias - QT largo - Torsade de Pointes - Parada cardiaca		
Reacción alérgica / anafiláctica		
Disgeusia / sabor metálico		
Hipersalivación		
Flushing		
Rigidez muscular		
Trismus		
Otros		



<b>Grados de fuerza muscular (Medical Research Council 1976)</b>	
<b>Grado</b>	<b>Actividad muscular</b>
0	No hay contracción
1	Contracción débil
2	Movimiento activo sin oposición de la gravedad
3	Movimiento activo contra la fuerza de la gravedad
4	Movimiento activo contra la fuerza de la gravedad y la resistencia del examinador
5	Fuerza normal

**ANEXO 5: PQRS** (post-operative quality recovery scale)<sup>122, 123</sup> modificada:

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 mmHg

1.b. FC → 3=45-100, 2=35-44 o 101-139, 1= <35 o ≥ 140 lpm.

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 O<sub>2</sub>:

3= oxígeno utilizado por protocolo o no utilizado

2= cualquier Sat O<sub>2</sub>< 95% que requiere oxígeno

1=cualquier Sat O<sub>2</sub><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. Conciencia:

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

2.1. 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)

2.2. Al enseñarle la escala con cinco caras, indique cual es de forma más segura la que describe su sensación de náuseas o vómito en este momento (1-5)

Puntuación segundo dominio: 10-2

3. -Factores emocionales

3.1. 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).

3.2. 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	<b>SCORE FINAL</b>
21-8	10-2	10-2	9-2	50-14

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

## 8. BIBLIOGRAFÍA.

- 
- <sup>1</sup> Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth* 2007; 99 (1): 132-138.
- <sup>2</sup> Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 1-10.
- <sup>3</sup> Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96 (1): 202 - 31.
- <sup>4</sup> Álvarez-Gómez JA, Ibañez Martí M, Martí Viaño JL, Candia Arana C. Transmisión neuromuscular. Capítulo 32. En: *Fisiología Aplicada a la Anestesiología 3ª Edición*. Committee for European Education in Anaesthesiology (C.E.E.A.) Edit Ergon Madrid. 2012:445-449.
- <sup>5</sup> Trontelj JV, Mihelin M, Khuraibet A. Safety margin at single neuromuscular junctions. *Muscle Nerve* 2002; 11: S21-7.
- <sup>6</sup> Meistelman C, Debaene B, Donati F. Farmacología de los curares. En: *Enciclopedia Médico-Quirúrgica, Anestesia-Reanimación*. Paris: Elsevier; 2005: 36-355-A-10.
- <sup>7</sup> Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med* 2002; 95(7):363-367.
- <sup>8</sup> Hunt R, Taveau R de M. On the physiological action of certain choline derivatives and new methods for detecting cholin. *Br Med J* 1906; 2: 1788-1791.
- <sup>9</sup> Naguib M, Lien CA. Farmacología de los BNM neuromusculares y sus antagonistas. En: Miller RD, Eriksson LI, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller Anestesia*. Barcelona: Elsevier; 2010: 625-77.
- <sup>10</sup> Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2): CD002788.
- <sup>11</sup> Naguib M, Lien CA, Aker J, Eliazo R. Posttetanic potentiation and fade in the response to tetanic and train-of-four stimulation during succinylcholine-induced block. *Anesth Analg* 2004; 98(6):1686-91.
- <sup>12</sup> Bevan DR. Succinylcholine. *Can J Anesth* 1994; 41: 465-8.
- <sup>13</sup> Pedersen SE, Cohen JB. D-Tubocurarine binding sites are located at alpha-gamma and alpha-delta subunit interfaces of the nicotinic acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87(7): 2785-2789.
- <sup>14</sup> González Miranda F, Solera Marín J. Relajantes musculares no depolarizantes. En: *Anestesia para la cirugía ambulatoria*. Carrasco MS, edit. Edika. Barcelona 1998.
- <sup>15</sup> Bevan DR, Bevan JC, Donati F. Nondepolarizing relaxants. En: *Muscle relaxants in clinical anesthesia*. Year Book. Chicago 1988.
- <sup>16</sup> Stelmanke JB, Waigh RD, Urwin GH, Dewar GH, Coker GG. Atracurium: conception and inception. *Br J Anaesth* 1983; 55: 87S-89S
- <sup>17</sup> Miller RD, Rupp SM, Fisher DM, Cronnelly R, Fahey MD, Sohn YJ. Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology* 1984; 61: 444-453.
- <sup>18</sup> Muir AW, Houston J, Green KL, Marshall RJ, Bowman WC, Marshall IG. Effects of a new neuromuscular blocking agent (ORG 9426) in anesthetized cats and pigs and in isolated nerve-muscle preparations. *Br J Anaesth* 1989; 63: 400-410.
- <sup>19</sup> Bowman WC, Rodger IW, Houston J, Marshall RJ, Mc Inderword I. Structure: Action relationships among some desacetoxy analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. *Anesthesiology* 1988; 69: 57-62.

- 
- <sup>20</sup> Wierda JM, Kleef UW, Lambalk LM, Kloppenburg WD, Agoston S. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 38:430-435.
- <sup>21</sup> Álvarez-Gómez JA. Rocuronio. En: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Álvarez Gómez JA y González Miranda F Eds. Ed. Ela. Madrid 1996: 419-430.
- <sup>22</sup> Álvarez-Gómez JA, Fabregat J, Estellés M<sup>a</sup>E, Brugger AJ, Aguilar R, Pérez F. Rapidez de intubación de un nuevo bloqueador neuromuscular: Bromuro de Rocuronio (ORG 9426). *Rev Esp Anestesiología Reanim* 1994; 41(1):3-6.
- <sup>23</sup> Álvarez-Gómez JA, Estellés M<sup>a</sup>E, Fabregat J, Pérez F, Brugger AJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients. *Eur J Anaesth* 1994; 11(9):53-56.
- <sup>24</sup> Proost JH, Eriksson LI, Mirakhur RK, Roest G, Wierda JM. Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. *Br J Anaesth* 2000; 85 (5): 717-23.
- <sup>25</sup> Wierda JMKH, Proost JH, Schiere S, Hommes DM. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of rocuronium bromide in humans. *Eur J Anaesth* 1994; 11(9): 66-74.
- <sup>26</sup> Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77: 899-904.
- <sup>27</sup> Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Eur J Anesth* 1994; 11(9): 85-86.
- <sup>28</sup> Hull CJ, Van Beem HBH, McLeod K, Sibbald A, Watson J. A pharmacodynamic model for pancuronium. *Br J Anesth* 1978; 50:1113-1123.
- <sup>29</sup> Sohn YJ, Bencini AF, Scaf AHJ, Kersten UW, Agoston S. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium and pancuronium in anesthetized patients. *Anesth Analg* 1986; 65: 233-9.
- <sup>30</sup> Álvarez-Gómez JA, Brugger Auban AJ. Modelo farmacocinético /farmacodinámico. Aplicación clínica al estudio comparativo del rocuronio y del vecuronio. En: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Álvarez-Gómez JA y González Miranda F. Eds. Ed. Ela. Madrid 1996:253-264.
- <sup>31</sup> Booth MG, Marsh B, Bryden FM, Robertson EN, Baird WL. A comparison of the pharmacodynamics of rocuronium and vecuronium during halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 1992; 47(10):832-834.
- <sup>32</sup> Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79(5): 913-918.
- <sup>33</sup> Álvarez-Gómez JA, Morales M<sup>a</sup>E, Acosta F, Martínez M<sup>a</sup>M, Estellés M<sup>a</sup>E, Fabregat J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) model of rocuronium in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1998;80(1):A439
- <sup>34</sup> Levy JH, Davis G, Duggan J, Szlam F. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (ORG 9426) when administered in increased doses under N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub>/sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 318-321.
- <sup>35</sup> Otero A. Controversias en broncoaspiración. Uso de relajantes neuromusculares en el paciente con estómago lleno. En: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Álvarez-Gómez JA y González Miranda F Eds. Ed. Ela. Madrid 1996:555-559.

- 
- <sup>36</sup> Estellés Montesinos ME, Fabregat López J, Álvarez-Gómez JA. Farmacocinética y farmacodinamia del Rocuronio. Abstracts V Jornadas Conjuntas de las Sociedades Catalana-Aragonesa-Levantina de Anestesiología-Reanimación y Terapia del Dolor. La Manga 21-23 septiembre 1995.
- <sup>37</sup> Robertson EN, Driessen JJ, Booij LH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22 (1): 4-10.
- <sup>38</sup> Engbaek, Viby – Mogensen JJ. Can rocuronium replace succinylcholine in a rapid -sequence induction of anaesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(1): 1-3.
- <sup>39</sup> Schultz P, Ibsen M, Ostergaard D, Skovgaard LT. Onset and duration of action of rocuronium from tracheal intubation, through intense block to complete recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(5): 612-7.
- <sup>40</sup> Amorós Arañó J, Solera Marín J, González Miranda F. Interacciones farmacológicas de los bloqueantes neuromusculares. En: Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva. Álvarez-Gómez JA y González Miranda F Eds. Ed. Ela. Madrid 1996. Capítulo 11. 165-186.
- <sup>41</sup> Pollard BJ. Interactions involving relaxants. En: Applied neuromuscular pharmacology, Pollard BJ (ed), Oxford University Press, New York, 1994; 283-300.
- <sup>42</sup> Haywood PT, Diverkar N, Karalliedde LD. Concurrent medication and the neuromuscular junction. *Eur J Anaesth* 1999; 16: 77-91.
- <sup>43</sup> Silverman DG, Mirakhur RK. Effects of other agents on nondepolarizing relaxants. En: Neuromuscular block in perioperative and intensive care, Silverman DG (ed), JB Lippincott, Philadelphia, 1994, 104-122.
- <sup>44</sup> Kopman AF, Kumar S, Klewicka MM, Neuman GG. The staircase phenomenon: implications for monitoring of neuromuscular transmission. *Anesthesiology* 2001; 95(2): 403-7.
- <sup>45</sup> Álvarez- Gómez JA, Ariño Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, Martínez Torrente F, Roige i Sole J, Gilsanz Rodríguez F. Empleo clínico de bloqueantes neuromusculares y su reversión. Recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad española de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009;56:616-627
- <sup>46</sup> Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84(3):301-303.
- <sup>47</sup> Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. En: Miller RD editor. *Anesthesia*, 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone: New York; 2000; 1351-1366.
- <sup>48</sup> Padmaja D, Mantha S. Monitoring neuromuscular junction. *Indian J Anaesth* 2002; 46: 279-88.
- <sup>49</sup> Lagneau F, Benayoun L, Plaud B, Bonnet F, Favier J, Marty J. The interpretation of train-of-four monitoring in intensive care: what about the muscle site and the current intensity. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1058-63.
- <sup>50</sup> Harper NJ, Greer R, Conway D. Neuromuscular monitoring in intensive care patients: milliamperage requirements for supra-maximal stimulation. *Br J Anaesth* 2001; 87: 625-7.
- <sup>51</sup> Braude N, Vyvyan HAL, Jordan MJ. Intraoperative assessment of atracurium-induced neuromuscular block using double burst stimulation. *Br J Anaesth* 1991; 67: 574-8.
- <sup>52</sup> Chamorro C, Silva JA. Monitorización del bloqueo neuromuscular. *Med Intensiva* 2008; 32 Supl 1:53-8.
- <sup>53</sup> Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT et al. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology* 1989; 70: 578-81.

- 
- <sup>54</sup> Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anaesth* 2007; 54 (1): 58-72.
- <sup>55</sup> Kelly PJ. Reversión de la relajación neuromuscular y medios de monitoreo. *Rev Arg Anest* 2000; 58 (4): 219-32
- <sup>56</sup> Duvaldestein P, Giraud A, Lejus C, Bourgain JL, Feiss P, Fischer M et al. Indications de la curarisation en anesthesia. *Ann Fr Anest Réanim* 2000; 19 (suppl 1): 337-472
- <sup>57</sup> Viby-Mongensen J, Engbaek J, Eriksson LJ, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRS) in pharmacodynamics studies with neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(1): 59-74
- <sup>58</sup> Hemmerling TM, Schurr C, Walter S, Dern S, Schmidt J, Braun GG. A new method of monitoring the effect of muscle relaxants on laryngeal muscles using surface laryngeal electromyography. *Anesth Analg* 2000; 90 (2): 494-7.
- <sup>59</sup> Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, Hanusa C, Siebzehnruebl E, Schmitt H. Intramuscular versus surface electromyography of the diaphragm for determining neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2001; 92 (1): 106-11.
- <sup>60</sup> Girling KJ, Mahajan RP. The effect of stabilization on the onset of neuromuscular block when assessed using accelerometry. *Anesth Analg* 1996; 82(6): 1257-60.
- <sup>61</sup> Mortensen CR, Berg H, el-Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 797-801.
- <sup>62</sup> Shorten GD, Merk H, Sieber T. Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anaesth* 1995; 42:711-5.
- <sup>63</sup> Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008; 109(3): 389-398.
- <sup>64</sup> Ortiz-Gómez JR, Fabregat J, Palacio J, Forent I, Pérez J, AriñoJJ et al. Monitorización del bloqueo neuromuscular. 2ª parte. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2010; 57: 161-172.
- <sup>65</sup> Hemmerling TM, Michaud G, Trager G, Deschamps S, Bbin 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.
- <sup>66</sup> 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.
- <sup>67</sup> Rodiera J, Serradell A, Álvarez-Gómez JA, Aliaga L. The cuff method: a pilot study of a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(10):1552-8.
- <sup>68</sup> Kopman AF, Chin WA. A dose- response study of rocuronium. Do acceleromyographic and electromyographic monitors produce the same results? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 323-27.
- <sup>69</sup> Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Vender JS et al. Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology* 2011; 115:946-954.
- <sup>70</sup> Ariño-Irujo J, Calbet A, De la Calle P, Velasco J, López F, Ortiz J et al. Monitorización del bloqueo neuromuscular. 1ª parte. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2010; 57: 153-60.



- 
- <sup>71</sup> Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a metaanalysis. *Br J Anaesth* 2007; 98(3): 302-16.
- <sup>72</sup> Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-771.
- <sup>73</sup> Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW. Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia* 2001; 56(12):1141-1153.
- <sup>74</sup> Harrison GG. Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967-1976). *Br J Anaesth* 1978; 50: 1041-6.
- <sup>75</sup> Cooper AL, Leigh JM, Tring IC. Admissions to the intensive care unit after complications of anaesthetic techniques over 10 years. *Anaesthesia* 1989;44:953-8
- <sup>76</sup> Fisher DM, Castagnoli K, Miller RD. Vecuronium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children, *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 402-6.
- <sup>77</sup> Haynes SR, Morton NS. Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in neonate with renal failure. *Anaesthesia* 1990; 45: 743-5.
- <sup>78</sup> Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975; 47:570-4.
- <sup>79</sup> Bevan DR. Monitoring, new drugs, and reversal of neuromuscular blocking drugs. *Can J Anaesth* 1991; 38: R89-R53.
- <sup>80</sup> Kopman AF, Kopman DJ, Ng J, Zank LM. Antagonism of profound cisatracurium and rocuronium block: the role of objective assessment of neuromuscular function. *J Clin Anesth* 2005; 17:30-5.
- <sup>81</sup> Kopman AF. Recovery times following edrophonium and neostigmine reversal of pancuronium, atracurium and vecuronium steady-state infusions. *Anesthesiology* 1986; 65: 572-578.
- <sup>82</sup> Brull S, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010; 111: 129-140.
- <sup>83</sup> Plaud B, Debeane B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010; 112: 1013-22.
- <sup>84</sup> Naguib M, Abdulatif M, al-Ghamdi. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 71: 709-714.
- <sup>85</sup> Baurain MJ, Dernovoi BS, d'Hollander AA, Barvais L. The influence of atropine dose on recovery from vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992; 77: 17-20.
- <sup>86</sup> Raiger LK, Naithani U, Vijay BS, Gupta P, Bhargava V. Non-cardiogenic pulmonary oedema after neostigmine given for reversal: A report of two cases. *Indian J Anaesth* 2010 Jul; 54 (4): 338-41.
- <sup>87</sup> Fields AM, Vadivelu N. Sugammadex: a novel neuromuscular blocker binding agent. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20:307-10.
- <sup>88</sup> 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.
- <sup>89</sup> 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.

- 
- <sup>90</sup> Kovac AL. Sugammadex: the first selective binding reversal agent for neuromuscular block. *J Clin Anesth* 2009; 21(6): 444-53.
- <sup>91</sup> 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.
- <sup>92</sup> Suy K, Morias K, Cammu G, Pol H, van Duijnhoven WG, Heeringa M et al. Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anaesthesiology* 2007; 106: 283-8.
- <sup>93</sup> Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010;111(1):120-8.
- <sup>94</sup> Menéndez-Ozcoidi L, Ortiz-Gómez JR, Olaguibel-Ribero JM, Salvador-Bravo MJ. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia* 2011; 66(3): 217-9.
- <sup>95</sup> Soria A, Motamed C, Gaouar H, Chemam S, Amsler E, Francès C. Severe reaction following sugammadex injection: hypersensitivity? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22(5): 382.
- <sup>96</sup> Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, et al. Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reaction. *Br J Anaesth* 2012; 109 (2): 216-218.
- <sup>97</sup> Kokki M, Ali M, Turunen M, Kokki H. Suspected unexpected adverse effect of sugammadex: hypotension. *Eur J ClinPharmacol* 2012; 68 (5): 899-900.
- <sup>98</sup> Autor Meeting of the Anesthetic and Life Support Drugs. Silver Springs, MD. Sugammadex NDA 22-225. Presentations by Schering-Plough and the FDA. FDA Advisory Committee, March 11, 2008
- <sup>99</sup> 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.
- <sup>100</sup> 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.
- <sup>101</sup> Sacristán JA, Badía X, Rovira J. Farmacoeconomía: evaluación económica de medicamentos. Editores Médicos SA. Madrid; 1995.
- <sup>102</sup> Badía X, Rovira J. Introducción a la evaluación económica de medicamentos y otras tecnologías sanitarias. Ed. Luzán, S.A. Madrid 1995.
- <sup>103</sup> Drummond MF, O'Brien B, Stoddart GL. Methods for the economic evaluation of health care programmes. 2ª Ed. Oxford Medical Publications, Oxford; 1997.
- <sup>104</sup> Smith A, Kurpad R, Lal A, Nielsen M, Wallen EM, Pruthi RS. Cost analysis of robotic versus open radical cystectomy for bladder cancer. *J Urol* 2010; 183: 505-9.
- <sup>105</sup> Propp DA. Fixed vs variable costs of hospital cares. *JAMA* 1999; 282: 630.
- <sup>106</sup> Finkler SA, Ward DM. Cost accounting for Health Care Organizations: Concepts and Applications. 2nd ed. New York: Aspen Publishers; 1999.
- <sup>107</sup> Gimeno JA, Rubio S, Tamayo P. Economía de la salud: Instrumentos. Manuales de dirección médica y gestión clínica. Madrid. Ed. Díaz de Santos, 2006.
- <sup>108</sup> Macario A, Vitez T, Dunn B. What does perioperative care really cost? Analysis of hospital costs and charges for inpatient surgical care. *Anesthesiology* 1995; 83: 1138-1144.

- 
- <sup>109</sup> Macario A. What does one minute of operating room time cost? *Journal of Clinical Anesthesia* 2010; 22: 233-236.
- <sup>110</sup> Aslet BA. Cost of anesthesia. *BMJ* 1982; 285: 189-191.
- <sup>111</sup> Torsher L, Martineau RJ, Jerney M, Hopkins HS, Miller DR. A survey of anaesthetic drug expenditures. *Can J Anaesth* 1992; 39: A113.
- <sup>112</sup> Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27(7):592-597.
- <sup>113</sup> 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.
- <sup>114</sup> Murillo GG. La fórmula de Cockcroft-Gault. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2005; 43(1):69-70.
- <sup>115</sup> Kocabas S, Yedicocuklu D, Askar FZ. The neuromuscular effects of 0.6 mg kg<sup>-1</sup> rocuronium in elderly and young adults with or without renal failure. *Eur J Anaesthesiol* 2008; 25(11):940-946.
- <sup>116</sup> Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993; 77(6):1193-1197
- <sup>117</sup> Adamus M, Hrabalek L, Wanek T. Influence of age and gender on the pharmacodynamic parameters of rocuronium during total intravenous anesthesia. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2011; 155(4):347-353.
- <sup>118</sup> Steinberg D. Influence of gender on the potency and course of action of rocuronium bromide. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009; 56(10):604-611.
- <sup>119</sup> Ingrande J, Hendrikus MS, Lemmens JM. Anesthetic Pharmacology and the Morbidly Obese Patient. *Curr Anesthesiol Rep* 2013 March 1; 3(1): 10–17.
- <sup>120</sup> Sanfilippo M, Alessandri F, Cutolo A. Sugammadex and Ideal BodyWeight in Bariatric Surgery. *Anesthesiol Res Prac* 2013.
- <sup>121</sup> Medical Research Council (1943) *Aids to the Evaluation of Peripheral Nerve Injuries* (Her Majesty's Stationery Office, London), 11–46.
- <sup>122</sup> Roisi C, Newman S, Chung F, Stygall JM, McKay R, Boldt J, et al. Development and feasibility of a scale to assess postoperative recovery: the post-operative quality recovery scale. *Anesthesiology* 2010; 113(4): 892-905.
- <sup>123</sup> Lagarto F, Gomes F, Esteves S, Bismark A, Rodrigues N, Nogueira M, Amorim P. Quality of recovery assessed by the PQRS after elective surgery using neostigmine or sugammadex as reversal agents. *Anesthesiology* 2013; A 2126.
- <sup>124</sup> Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or Sevoflurane. *Anesth Analg* 2007; 104(3):563-568.
- <sup>125</sup> Dodd LE, Pepe MS. Partial AUC Estimation and Regression. *Biometrics* 2003; 59: 614–623.
- <sup>126</sup> <http://www.ema.europa.eu>. Ficha técnica de Sugammadex.

- 
- <sup>127</sup> Paton F, Paulden M, Chambers D. Sugammadex compared with neostigmina/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth* 2010; 105: 558-67.
- <sup>128</sup> Shaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmina dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010; 113: 1054-60.
- <sup>129</sup> Pongrácz A, Szatmári S, Nemes R, Fülesdi B, Tassonyi E. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology* 2013; 119 (1): 36-42.
- <sup>130</sup> Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmina during sevoflurane anaesthesia: results of a randomized, controlled trial. *Eur J Anaesth* 2010; 27: 874-81.
- <sup>131</sup> 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.
- <sup>132</sup> Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816-24
- <sup>133</sup> Le Corre F, Nejmeddine S, Fatahine C, Tayar C, Marty J, Plaud B. Recurarization after sugammadex reversal in an obese patient. *Can J Anaesth* 2011; 58(10): 944-947
- <sup>134</sup> Akha 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
- <sup>135</sup> Donati F. Residual paralysis: a real problem or did we invent a new disease? *Can J Anesth* 2013; 60:714-729
- <sup>136</sup> Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, López A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *AnesthAnalg* 2010; 111: 110-9.
- <sup>137</sup> Kopman AF: Neostigmine versus sugammadex: Which, when and how much? *Anesthesiology* 2010; 113: 1010-1.
- <sup>138</sup> Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE: Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002; 96: 45-50.
- <sup>139</sup> Kaufhold N, Fink H, Schaller S, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose finding study for reversal of residual neuromuscular blockade at a train of four ratio of 0,2 (SUNDRO20-STUDY)
- <sup>140</sup> Fabregat López J, Porta López G, Martín-Flores M. Reversal of moderate and intense neuromuscular block induced by rocuronium with low doses of Sugammadex for intraoperative facial nerve monitoring. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2013; 60: 465-8.
- <sup>141</sup> Pongrácz A, Szatmári S, Nemes R, Fülesdi B, Tassonyi E. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology* 2013; 119 (1): 36-42.
- <sup>142</sup> Carron M. Sugammadex after the reappearance of four twitches during train of four stimulation: monitoring and dose considerations. *Anesthesiology* 2014; 120 (1): 508.
- <sup>143</sup> Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Bo Larssen P, Prins ME et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008;109:188-97.

- 
- <sup>144</sup> Bom A, Hope F, Rutherford S, Thomson K: Preclinical pharmacology of sugammadex. *J Crit Care* 2009; 24: 29-35.
- <sup>145</sup> Peeters PA, van den Heuvel MW, van Heumen E. Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg/kg) in healthy adult subjects: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centrestudy. *Clin Drug Investig* 2010; 30 (12): 867-874.
- <sup>146</sup> Basaranoglu G1, Bakan M, Umutoglu T. Does sugammadex increase the susceptibility of opioid induced chest wallrigidity? *Minerva Anesthesiol* 2013 Sep; 79(9):1099. Epub 2013 Mar 19.
- <sup>147</sup> Apfel CC, Kranke P, Katz MH. Volatile anaesthetics may be the main cause of early but not delayed postoperative vomiting: A randomized controlled trial of factorial design. *Br J Anaesth* 2002; 88: 659-668.
- <sup>148</sup> Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg* 2014; 118: 85-113.
- <sup>149</sup> 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.
- <sup>150</sup> De Kam PJ, van Kuijk J, Smeets J, Thomsen T, Peeters P. Sugammadex is not associated with QT/QTc prolongation: methodology aspects of an intravenous moxifloxacin-controlled through QT study. *Int J ClinPharmacol Ther* 2012; 50(8): 595-604.
- <sup>151</sup> Cammu G, De Kam PJ, Demeyer I. Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2008; 100(3): 373-79.
- <sup>152</sup> Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blobner M. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26(10): 874-884.
- <sup>153</sup> White PF. Facilitating recovery from anesthesia: assessing the costs and benefits of anesthetic drugs. *Anesth Analg* 2010; 110 (2):273-5.
- <sup>154</sup> Chambers D, Paulden M, Paton F, Heirs M, Duffy S, Craig D, et al. Sugammadex for the reversal of muscle relaxation in general anaesthesia: a systematic review and economic assessment. *Health Technol Assess* 2010; 14 (39).
- <sup>155</sup> Ledowski T, Hillyard S, Kozman A, Johnston F, Gillies E, Greenaway M et al. Unrestricted access to sugammadex: impact on neuromuscular blocking agent choice, reversal practice and associated healthcare costs. *Anaesth Intensive Care* 2012; 40: 340-3.
- <sup>156</sup> Fuschs-Buder, Meistelman C, Schreiber JU. Is sugammadex economically viable for routine use. *Curr Opin Anaesthesiol* 2012; 25(2) 217-20.
- <sup>157</sup> Meteroja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Pediatric Anesthesia* 2010, 20: 591-604.
- <sup>158</sup> Chambers C, Paulden M, Paton F, Heirs M, Duffy S, Hunter JM et al. Sugammadex for reversal of neuromuscular block after rapid sequence intubation: a systematic review and economic assessment. *Br J Anaesth* 2010; 105: 568-75.
- <sup>159</sup> Mandim BL, Fonseca NM. Economic evaluation of the use of sugammadex in procedures under general anesthesia in Brazil. *American Society of Anesthesiologist Annual Meeting* 2011: A 121.
- <sup>160</sup> Ozdemir O, Bahar M, Aypar U, Askar F, Gura M. Cost-effectiveness analysis comparing Bridion® (Sugammadex) with neostigmine and spontaneous recovery in the reversal of neuromuscular blockade

---

induced by rocuronium/vecuronium. ISPOR 13th European Meeting International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Annual European Congress, Nov 6-9-2010 Prague, Czech Republic. Value in Health 2010 Abstract PND22.

<sup>161</sup> Grintescu I, Mirea L, Ologoiu D, Ungureanu R, Mekauvar S, Vasilescu M. Comparison of the cost-effectiveness of sugammadex and neostigmine during general anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesthesia* 103 (6): 917. 2009.

<sup>162</sup> Sabater FJ, Aguilera L, Canet J, Echevaria M, Lora-Tamayo JI, Poveda JL, Sabate A, Lopez-Belmonte JL. Budget impact and cost-effectiveness of sugammadex in the reversal of patients with neuromuscular block. *Value in Health* 12 (7) A366-A366 2009.