



UNIVERSIDAD DE MURCIA

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, PEDIATRÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA**

Efecto de sugammadex sobre el intervalo QT/QTc
en la reversión profunda del bloqueo neuromuscular
inducido por rocuronio en pacientes
con y sin insuficiencia renal.

D. Mario Parreño Caparrós
2015

Efecto de sugammadex sobre el intervalo QT/QTc en la reversión profunda del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en pacientes con y sin insuficiencia renal.

Tesis Doctoral

Autor: D. Mario Parreño Caparrós

Directores:

Dr. Blas García Rojo

- Doctor en Medicina y Cirugía.
- Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.
- Especialista en Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor.

Dr. Luciano Consuegra Sánchez

- Doctor en Medicina y Cirugía.
- Especialista en Cardiología.
- Profesor Asociado de la Facultad de Medicina de la Universidad de Murcia.

DOCTORADO EN CIENCIAS CLÍNICAS EN MEDICINA

SERVICIO DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN Y TRATAMIENTO DEL DOLOR.

- Hospital Universitario St^a Lucía de Cartagena (Murcia).
- Hospital Do Rim de la Universidad Federal de São Paulo (Brasil).

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: ANESTESIA Y REANIMACION (ANESTESIA)

Universidad de Murcia
2015



D. Pascual Parrilla Paricio, Catedrático de Universidad del Área de Cirugía y **Director del Departamento*** Cirugía, Pediatría, Obstetricia y Ginecología, 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 "Efecto de sugamalex sobre el intervalo QT/QTc en reversión profunda del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en pacientes con y sin insuficiencia renal", realizada por D. MARIO PARREÑO CAPARRÓS, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. Blas García Rojo y D. Luciano Consuegra Sánchez, este Consejo de Departamento, en sesión celebrada en fecha 2 de septiembre de 2015, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 16 de septiembre de 2015

Doctorando: D. Mario Parreño Caparrós

Mod: T-40



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

Blas García Rojo, Doctor en Medicina y Cirugía, Adjunto del Servicio de Anestesia, Reanimación y Terapéutica del dolor, Profesor Asociado de la Universidad de Murcia.

AUTORIZO:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada “Efecto de sugammadex sobre el intervalo QT/QTc en la reversión profunda del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en pacientes con y sin insuficiencia renal”, realizada por D. Mario Parreño Caparrós bajo mi inmediata dirección y supervisión.

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

En Cartagena a 13 de Octubre de 2015.

Fdo. Dr. Blas García Rojo.



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

Luciano Consuegra Sánchez, Doctor en Medicina y Cirugía, Adjunto del
Servicio de Cardiología, Profesor asociado de la Universidad de Murcia.

AUTORIZO:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Efecto de sugammadex sobre el intervalo QT/QTc en la reversión profunda del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en pacientes con y sin insuficiencia renal", realizada por D. Mario Parreño Caparrós bajo mi inmediata dirección y supervisión.

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

En Cartagena a 13 de Octubre de 2015.

Fdo. Dr. Luciano Consuegra Sánchez.

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es un esfuerzo en el cual, directa o indirectamente, han participado varias personas de mi entorno y todas ellas han aportado algo con sus opiniones, correcciones, con sus ánimos y con su paciencia.

Al Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor del Hospital Universitario St^a Lucia por su ayuda a la hora de recoger los datos. Al Dr. Fabregat que me enseñó los secretos de los relajantes musculares. Al Dr. Álvarez Gómez por su interés y esfuerzo en que este trabajo saliera adelante y que me formara como buen Especialista en Anestesia. A la Dra. Estellés por su apoyo. A la Dra. Navarro por compartir el trabajo y por su compañía en Brasil.

A mis tutores los Drs. García Rojo y Consuegra Sánchez por el tiempo que me han dedicado.

A la Sección de arritmias del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario St^a Lucia por su colaboración, y en especial al Dr. Gil Ortega, Dra. Archondo Arce y a Verónica.

A la Dra. De Souza y al Dr. Mauricio por colaborar en el trabajo y por su hospitalidad en Brasil.

A mi familia por el tiempo que les he robado y por su comprensión, en especial a María, Carlos y Miguel. A mis padres Andrea y Wenceslao por su apoyo incondicional en mis estudios. A mis hermanos Elena y Miguel por los consejos y el ánimo brindado. Y a mis amigos que siempre están cuando se les necesita.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

1	INDICE.....	18
1.1	ABREVIATURAS.....	18
1.2	INDICE DE TABLAS.....	19
1.3	INDICE DE FIGURAS.....	21
2	RESUMEN	24
2.1	ABSTRACT.....	26
3	INTRODUCCION.	29
3.1	INTERVALO QT.....	30
3.1.1	Definición.	30
3.1.2	Medición del intervalo QT.....	31
3.1.3	Valores normales del intervalo QT.....	32
3.1.4	Corrección del intervalo QT.....	34
3.1.5	Intervalo QT alargado y <i>Torsade de Pointes</i>	35
3.1.6	Factores que afectan al intervalo QT.	36
3.1.6.1	Predisposición genética.	36
3.1.6.2	Factores fisiológicos y patológicos.....	37
3.1.6.3	Fármacos.....	40
3.1.6.4	Intervalo QT y fármacos anestésicos.	43
3.1.6.5	Intervalo QT en pacientes con enfermedad renal.	46
3.2	ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.	49
3.2.1	Introducción.	49
3.2.2	Definición.	51
3.2.3	Medida de la función renal.....	51
3.2.4	Clasificación.....	55
3.2.5	Factores de riesgo y etiología.....	57
3.2.6	Prevalencia.	59
3.2.7	Riesgo cardiovascular e insuficiencia renal.	60
3.2.8	Anestesia en el paciente con insuficiencia renal.	64
3.2.8.1	Valoración preanestésica.....	64
3.2.8.2	Monitorización.....	67
3.2.8.3	Fármacos.....	67
3.2.8.4	Anestésicos inhalatorios.	68
3.2.8.5	Opioides.....	69
3.2.8.6	Tiopental.....	70
3.2.8.7	Benzodiacepinas.	71
3.2.8.8	Propofol.....	71
3.2.8.9	Relajantes musculares.	72
3.2.8.10	Reversores neuromusculares.....	76
3.2.9	Manejo anestésico.	76
3.2.10	Trasplante renal.....	77
3.2.10.1	Técnica quirúrgica.....	77
3.3	SUGAMMADEX.	79
3.3.1	Estructura química.	79
3.3.2	Mecanismo de acción.....	83
3.3.3	Farmacocinética.	84
3.3.4	Eventos adversos.....	88
3.3.5	Interacciones con otros fármacos.	92

3.3.6	Sugammadex en el paciente con insuficiencia renal.....	93
3.4	SUGAMMADEX E INTERVALO QT.....	97
4	PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	102
4.1	Material y métodos.....	102
4.1.1	Diseño del estudio.....	102
4.1.2	Implicaciones éticas y de bioseguridad.....	102
4.1.3	Plan de trabajo.....	103
4.1.4	Grupo de pacientes.....	103
4.1.5	Criterios de selección de pacientes.....	103
4.1.5.1	Criterios de inclusión.....	103
4.1.5.2	Criterios de exclusión.....	104
4.1.6	Técnica anestésica utilizada.....	105
4.1.7	Procedimiento de medición del efecto cardiaco sobre el alargamiento del segmento QT.....	106
4.1.8	Variable principal y variable secundarias.....	107
4.2	Análisis estadístico.....	109
5	RESULTADOS.....	112
5.1	Resultados demográficos y antropométricos.....	112
5.2	Resultados analíticos.....	113
5.3	Resultados de la intervención quirúrgica y postoperatorio.....	114
5.4	Resultados de las mediciones del intervalo QTc.....	118
5.4.1	Valores basales del intervalo QTc.....	118
5.4.2	Relación de variables demográficas e intervalo QTc.....	119
5.4.3	Análisis del intervalo QT entre grupos.....	120
5.4.4	Análisis del intervalo QT respecto al basal.....	122
5.4.5	Correlación del intervalo QT y aclaramiento de creatinina.....	132
5.5	Resultados individualizados.....	133
6	DISCUSIÓN.....	202
6.1	Limitaciones.....	210
7	CONCLUSIONES.....	214
8	ANEXOS.....	216
9	BIBLIOGRAFÍA.....	224

1

ÍNDICE

1 INDICE

1.1 ABREVIATURAS

A_s- Albúmina sérica.

ASA- *American Society of Anesthesia*.

AzCERT- Centro de Arizona para la Educación e investigación en Terapéutica.

CEIC- Comité de Ensayos Clínicos e Investigación.

ClCr- Aclaramiento de creatinina.

Cr- Creatinina.

DS- Desviación estándar.

ECG- Electrocardiograma.

ERC- Enfermedad renal crónica.

ERCT- Enfermedad renal crónica terminal.

FDA- *Food and Drug Administration*.

FG- Filtrado glomerular.

Guía "ICH E14"- Guía "E14 para la evaluación clínica de la prolongación del intervalo QT/QTc y el potencial pro-arrítmico para todos los medicamentos no-antiarrítmicos".

HOPE- *Heart Outcomes and Prevention Evaluation*.

IDMS- Espectrometría de masas por dilución isotópica.

Intervalo QTc- Intervalo QT corregido.

K_a- Constante de asociación.

MDRD- *Modification of Diet in Renal Disease*.

NAG- N-acetil-β-glucosaminidasa.

N_u- Nitrógeno ureico.

PD- Farmacodinámico.

PK- Farmacocinético.

pK_a- Constante de disociación.

RNM ND- Relajantes musculares no despolarizantes

TdP- *Torsade de pointes*.

TOF- *Train of four*.

1.2 INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los valores del intervalo QTc (ms) según la Agencia Europea de Productos Médicos.

Tabla 2. Factores de riesgo de prolongación del intervalo QT y TdP.

Tabla 3. Fármacos con riesgo de TdP.

Tabla 4. Fármacos con posible riesgo de TdP.

Tabla 5. Fármacos con riesgo condicional de TdP.

Tabla 6. Principales funciones del riñón.

Tabla 7. Situaciones consideradas como daño renal para el diagnóstico de enfermedad renal crónica.

Tabla 8 Fórmulas para calcular el filtrado glomerular.

Tabla 9. Situaciones que limitan el uso de las fórmulas de filtrado glomerular.

Tabla 10. Clasificación de la enfermedad renal crónica en función del filtrado glomerular.

Tabla 11. Factores de riesgo para la enfermedad renal crónica.

Tabla 12. Datos sobre la prevalencia de la enfermedad renal crónica en los principales estudios en España.

Tabla 13. Riesgo relativo ajustado para muerte de cualquier causa, evento cardiovascular, y hospitalización según el filtrado glomerular.

Tabla 14. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica.

Tabla 15. Datos farmacocinéticos de los relajantes musculares en pacientes normales y pacientes anéfricos.

Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de rocuronio, sugammadex y el complejo sugammadex-rocuronio.

Tabla 17-1. Efectos secundarios en los principales estudios de sugammadex en comparación con neostigmina y placebo.

Tabla 17-2. Efectos secundarios en los principales estudios de sugammadex en comparación con neostigmina y placebo.

Tabla 18. Datos farmacocinéticos de sugammadex en pacientes sanos y con enfermedad renal.

Tabla 19. Resultados demográficos y antropométricos en la población total y en los distintos grupos.

Tabla 20. Resultados analíticos en la población total y en los distintos grupos.

Tabla 21-1. Resultados de la intervención quirúrgica y postoperatorio en la población total y en los distintos grupos.

Tabla 21-2. Resultados de la intervención quirúrgica y postoperatorio en la población total y en los distintos grupos.

Tabla 22. Valores basales del intervalo QTc (ms).

Tabla 23. Relación entre intervalo QTc (ms) y el sexo.

Tabla 24. Comparación del intervalo QTc (ms) entre los distintos grupos.

Tabla 25. Comparación del intervalo QTc (ms) entre sexos.

Tabla 26. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en la población total.

Tabla 27. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en mujeres.

Tabla 28. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en hombres.

Tabla 29. Comparación de las diferencias respecto al intervalo QTc (ms) entre hombres y mujeres.

Tabla 30. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en el grupo NoIR.

Tabla 31. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en el grupo IRLM.

Tabla 32. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en el grupo IRT.

Tabla 33. Comparación de las diferencias respecto al intervalo QTc (ms) entre los distintos grupos.

Tabla 34. Pacientes con intervalos QTc > 450 ms en hombres y > 470 ms en mujeres.

1.3 INDICE DE FIGURAS

Figura 1. Intervalo QT.

Figura 2. Registro electrocardiográfico mostrando taquicardia con “*Torsade de pointes*”.

Figura 3. Representación de las distintas fases del potencial de acción del musculo cardiaco.

Figura 4. Valores normales de filtrado glomerular para hombres y mujeres.

Figura 5. Cirugía del trasplante renal.

Figura 6. Estructura de sugammadex con sus ocho unidades de α -D-glucopiranosido y los enlaces α 1 \rightarrow 4.

Figura 7. Estructura tridimensional de sugammadex.

Figura 8. Proceso de encapsulación de la molécula de rocuronio en la molécula de sugammadex.

Figura 9. Porcentaje medio acumulado de dosis total de carbono 14 y dosis de sugammadex excretada en la orina durante 48 horas.

Figura 10. Representación esquemática del modelo de interacción farmacocinético-farmacodinámico de rocuronio y sugammadex.

Figura 11. Gráfico de regresión del aclaramiento total plasmático de sugammadex comparado con el aclaramiento de creatinina en pacientes control y pacientes con insuficiencia renal que no están en diálisis.

Figura 12. Grafica de evolución de sugammadex respecto al tiempo para pacientes con enfermedad renal crónica y pacientes control.

Figura 13. Relación entre el intervalo QTc (ms) y la edad (años).

Figura 14. Relación entre el tiempo y el intervalo QT en la población total (A), mujeres (B), hombres (C), grupo NoIR (D), grupo IRLM (E) y grupo IRT (F).

Figura 15. Evolución temporal del intervalo QTc (ms) según el sexo.

Figura 16. Evolución temporal del intervalo QTc (ms) según el grupo.

Figura 17. Relación entre el intervalo QTc (ms) y el aclaramiento renal (ml/min/1,73 m²) medido mediante la fórmula de MDRD4 IDMS.

2

RESUMEN

2 RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO: Sugammadex es una γ -ciclodextrina modificada hidrosoluble cuyo mecanismo de acción es antagonizar el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio mediante la encapsulación de las moléculas de este agente en el plasma originando un complejo sugammadex-rocuronio. Este complejo es filtrado a la orina por el glomérulo en función del filtrado glomerular y se excreta de forma inalterada sin ser metabolizado. En los pacientes con insuficiencia renal se modifican las características farmacocinéticas de estos fármacos, de tal manera que al administrar sugammadex en estos pacientes, el complejo sugammadex-rocuronio se filtra por el riñón en función del filtrado glomerular disminuido de ese paciente, y por tanto está más tiempo circulando por el torrente circulatorio, aumentando las probabilidades de efectos secundarios, hasta que es eliminado.

El intervalo QT coincide en el tiempo con la sístole ventricular, tanto del periodo de despolarización como de repolarización. El alargamiento de este segmento está relacionado con la aparición de *torsade de pointes*, la cual puede provocar síncope, fibrilación ventricular y, en la quinta parte de los casos, muerte súbita.

Nuestro objetivo fue estudiar si la administración de sugammadex a dosis de 4 mg/kg aumenta el intervalo QTc ≥ 10 ms respecto al basal en pacientes con y sin alteración de la función renal.

MÉTODO: Estudio cuasiexperimental tipo pre-post, prospectivo, consecutivo y multicéntrico. Se seleccionaron tres grupos de pacientes. Un grupo con función renal normal, un grupo con enfermedad renal leve o moderada y otro grupo con enfermedad renal terminal. La técnica anestésica realizada fue premedicación con midazolam y fentanilo, inducción y mantenimiento con propofol, remifentanilo y rocuronio.

Mediante un dispositivo Holter se registró el electrocardiograma durante los 120 minutos posteriores a la administración de sugammadex. También se recogieron los

datos de relajación muscular mediante el “*train of four*”, presión arterial media, frecuencia cardíaca, saturación de O₂ y diuresis.

RESULTADOS: Encontramos que el intervalo QTc no aumenta de manera significativa respecto al basal tras la administración de sugammadex, ya sea al analizar la población total como al analizar la población por subgrupos de acuerdo a su función renal. Encontramos que el intervalo QTc es mayor en las mujeres y en los pacientes que tienen alteración de la función renal terminal.

CONCLUSIÓN: Sugammadex no aumenta el intervalo QTc ≥ 10 ms respecto al basal en pacientes con o sin insuficiencia renal.

2.1 ABSTRACT

Sugammadex is a modified hydrosoluble gammadextrine which acts antagonizing the neuromuscular blockade induced by rocuronium encapsulating the molecules of this agent in plasma bringing about a rocuronium-sugammadex complex. This complex is filtered to the urine according to the glomerular filtering function and is excreted in an unaltered form without being metabolized. In patients with renal failure, the pharmacokinetic characteristics of these drugs are modified, in such way that while administering sugammadex in patients with renal failure the complex rocuronium-sugammadex is filtered through the kidney according to a decreased glomerular filtering function and thus, is circulating longer in the blood stream increasing the likelihood of secondary effects until their complete elimination.

The QT interval coincides in time with the ventricular systolic contraction, comprising both the despolarization and the repolarization periods. The lengthening of this interval is related to the apparition of the Torsade de Pointes, which can cause syncope, ventricular fibrillation and eventually, in a fifth part of the cases, sudden death.

Our objective in this study was to prove whether the administration of sugammadex, at a 4mg/kg doses lengthens the QT interval 10 ms or more respect to the basal interval in normal patients and in those with different degrees of renal failure.

METHOD: This is a multicentre, observational, prospective, consecutive study of coupled data. Three groups of patients were established. First, a group with a normal renal function; second, a group with mild or moderate renal failure; and third, a group with end-stage renal failure. The anesthetic technique was started with a premedication with midazolam and fentanyl, and induced and maintained with propofol, remifentanil and rocuronium.

By means of a Holter device, an electrocardiogram register was carried out over the 120 minutes following the sugammadex administration. Muscle relaxation index “Train of four” registers were also recorded as well as mean blood pressure, heartbeat rate, pulsioxymetry and diuresis.

RESULTS: We find that the QTc interval does not increase significantly, compared to the previous basal interval, after the administration of sugammadex, either in the total population or in each one of the different subgroups according to their renal function. We did find that the QTc interval is longer in women and in patients with an altered renal function. We found that there is an inverse correlation between the QTc interval and the renal clearance.

CONCLUSION: Sugammadex does not increase the QTc interval for 10 ms or more as compared to the basal interval in patients with or without renal failure.

3

INTRODUCCIÓN

3 INTRODUCCION.

3.1 INTERVALO QT.

3.1.1 Definición.

La actividad eléctrica del corazón consta de dos fases: despolarización y repolarización. La despolarización consiste en el paso de cargas positivas (sodio y calcio) a través de la membrana hacia el interior del miocito, lo que estimula la contracción cardiaca, quedando reflejada en el trazado electrocardiográfico por el intervalo QRS. La repolarización es el resultado de la salida de cargas positivas (potasio) a través de la membrana hacia el exterior celular, con lo cual el miocito queda en estado de reposo para ser nuevamente estimulado y esta situación coincide en el electrocardiograma (ECG) con el segmento ST y la onda T.

El intervalo QT se extiende desde el inicio del complejo QRS hasta el final de la onda T y coincide en el tiempo con la sístole ventricular, tanto del periodo de despolarización como de repolarización (figura 1).

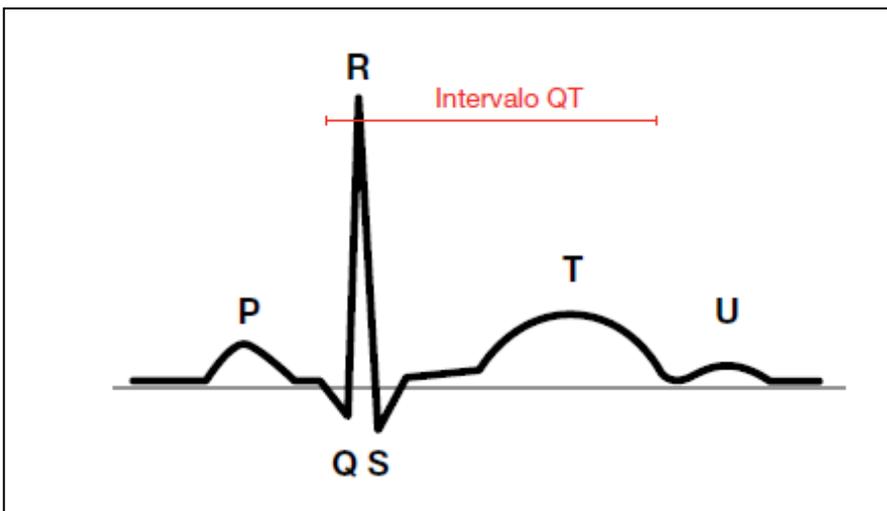


Figura 1. Intervalo QT.

3.1.2 Medición del intervalo QT.

Hay muchas formas de medir el intervalo QT, ya sea de forma manual o automática. Uno de los mayores problemas es definir el final de la onda T, debido a las alteraciones morfológicas que puede presentar.¹ Hay al menos tres métodos distintos para la medición del intervalo QT tanto para la forma manual como automática. El método más simple es identificar el punto donde la onda T vuelve a la línea isoeletrica de base². Otro método define el final de la onda T en el momento en que la línea del ECG vuelve al punto donde empezó esa onda³, siendo muy similar al anterior. El tercer método identifica el final de la onda T con el momento en el que la tangente del punto más vertical de dicha onda cruza con la línea isoeletrica. Este último método proporciona una medida del intervalo QT menor que los dos anteriores y es el que menos variabilidad entre observador tiene.^{3,4}

Respecto a las derivaciones utilizadas, la más usada es II, que presenta el intervalo QT más largo en un 60% de las ocasiones.^{1,3,5} Otras derivaciones que se pueden utilizar son I, V3, V4, V5 y V6, ya que es más probable encontrar un intervalo QT más fácilmente valorable que en el resto de derivaciones.^{2,3}

Debido a la dificultad para medir el intervalo QT se puede obtener una mayor precisión en la medida mediante la obtención de la mediana de los valores obtenidos en varias derivaciones.^{1,2} También se puede conseguir una mayor precisión midiendo el intervalo QT en varios latidos seguidos, entre 2 y 5, y obtener la media, de forma que reducimos la variabilidad que hay entre latidos distintos.⁶

Todas las medidas pueden ser hechas de forma manual, de tal manera que son más precisas en determinar el final de la onda T, con el inconveniente de que requiere mucho tiempo. También se puede hacer de forma automática mediante un programa informático específico, que nos va a ahorrar tiempo realizando muchas medidas de forma rápida, pero la medición del final de la onda T es menos precisa.⁷

La forma más utilizada, por su facilidad de realización y precisión y por ser un término medio de todas, es la medición del intervalo QT de forma manual, en la derivación II, en una tira de ECG a 25 mm/s, y en varios latidos consecutivos obteniendo la media de los valores hallados.⁶

3.1.3 Valores normales del intervalo QT.

No hay un valor exacto ni consensuado para la definición de intervalo QT normal o alargado. Están descritas diferencias entre géneros, siendo más largo en mujeres adultas que en varones adultos y dependiendo de la hora del día, siendo más largo poco después del despertar.⁸

Existen varios estudios al respecto que concluyen que unos valores del intervalo QT corregido (QTc) > 450 ms en hombres y > 470 ms en mujeres se pueden considerar como alargados y con riesgo de muerte súbita.⁹ Otros estudios sugieren unos valores menores, del intervalo QTc > 440 ms para hombres y > 460 ms para mujeres.^{8,10} Hay guías publicadas con recomendaciones con los valores del intervalo QT que se deben considerar como seguros cuando se realiza un estudio sobre la repercusión de un fármaco sobre dicho intervalo. La Agencia Europea de Evaluación de Productos Médicos recomienda en su guía una clasificación del intervalo QTc en tres apartados: normal, valor límite y alargado. (Tabla 1).¹¹

	Hombres	Mujeres
Normal	< 430	< 450
Límite	431-450	451-470
Alargado	> 450	> 470

Tabla 1. Clasificación de los valores de intervalo QTc (ms) según la Agencia Europea de Productos Médicos.¹¹

Esta guía además define que:

- Un valor del intervalo QTc o QT absoluto > 500 ms es considerado con riesgo potencial de inducir arritmia.
- Un aumento respecto al basal de < 30 ms es considerado de bajo riesgo para inducir arritmia.
- Un aumento de entre 30 y 60 ms es considerado de riesgo moderado de inducir arritmias.
- Un aumento > 60 ms es considerado de riesgo alto de inducir arritmia.

Algunos estudios consideran que la clasificación por sexo utiliza unos valores bajos y están de acuerdo en determinar un valor del intervalo QT absoluto o QTc > 500 ms tanto en hombres como en mujeres como riesgo significativo de arritmia y *Torsade de pointes* (TdP).^{12,13}

La *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos también elaboró en 2005 en la Conferencia Internacional para la armonización (ICH) la guía “E14 para la evaluación clínica de la prolongación del intervalo QT/QTc y el potencial pro-arritmico para todos los medicamentos no-antiarrítmicos” (ICH E14), con recomendaciones acerca de los estudios referentes al intervalo QT. En esta guía se establece un valor para el intervalo QTc > 500 ms o un aumento respecto al basal > 60 ms como límite para determinar el riesgo de provocar arritmia y muerte súbita. Además establece un valor de 10 ms como límite superior del intervalo de confianza del 95% de la diferencia del intervalo QTc respecto al basal como valor límite para considerar si un fármaco aumenta en intervalo QT, independientemente de si aumenta el riesgo de inducir arritmia.⁵

Al estudiar la repercusión de un fármaco sobre el intervalo QT, es difícil determinar los valores del intervalo QT absoluto o corregido que consideramos alargados, ya que hay cierta variabilidad entre los individuos además de que los valores considerados como alargados no están definidos de forma exacta en la literatura. En nuestro estudio definimos un QT/QTc alargado como aquel con un aumento respecto

al basal de 10 ms y para que se considere con riesgo de arritmia y TdP un valor de QT/QTc > 500 ms o un aumento respecto al basal de 60 ms.

3.1.4 Corrección del intervalo QT.

El intervalo QT está modificado por múltiples causas entre las que destaca la frecuencia cardiaca. Hay diversas fórmulas para su normalización en función del ritmo cardiaco presente en el momento de su medición. Las fórmulas más utilizadas son las de Bazett, Fridericia y Framingham. No se han comparado las tres fórmulas para determinar cuál es la más efectiva en predecir qué pacientes tienen más riesgo de padecer TdP.¹⁴

La fórmula habitualmente usada es la fórmula de Bazett, $QTc = QT/\sqrt{RR}$, donde RR es el intervalo desde el comienzo de un complejo QRS hasta el comienzo del siguiente complejo QRS, medido en segundos. A pesar de ser la más utilizada, carece de precisión sobrevalorando a frecuencias altas e infravalorando a frecuencias bajas, pudiendo enmascarar un aumento del intervalo QT¹. La fórmula de Fridericia, $QTc = QT/RR^{1/3}$ presenta una mayor precisión que la fórmula de Bazett sobre todo en los extremos fisiológicos de la frecuencia cardiaca.^{6,15} Desde el punto de vista epidemiológico, la fórmula de Framingham es el método más sólido, basado en datos empíricos obtenidos de grandes muestras poblacionales. El problema de las fórmulas universales es que aplican la corrección a todos los pacientes por igual, asumiendo que la relación entre el intervalo QT y la frecuencia cardiaca es fija para todos, sin tener en cuentas las individualidades de cada paciente ni las condiciones específicas en las que se está haciendo la medida. Por lo tanto no existe una fórmula ideal para poder corregir el intervalo QT. A pesar de que la fórmula de Bazett es la más utilizada algunos estudios siguieron que para valorar el aumento del intervalo QT tras la administración de un fármaco la fórmula de elección es la de Fridericia.^{16,17}

3.1.5 Intervalo QT alargado y *Torsade de Pointes*.

El intervalo QT representa la fase de despolarización y repolarización ventricular. Por ello, un aumento del intervalo QT refleja un aumento en la repolarización del potencial de acción ventricular. Puede llevar asociado o no una alteración en la onda T. Este aumento predispone a la aparición de arritmias malignas, entre las que destaca la TdP y la fibrilación ventricular que pueden terminar en muerte súbita.^{18,19}

La TdP es una taquicardia polimórfica ventricular que se caracteriza por la presencia de complejos QRS con cambio de eje (“retorcimiento de las puntas”), de amplitud variable, cuyos contornos ondulantes giran alrededor de la línea isoeléctrica de base. Este tipo de arritmia se desarrolla en el marco de un intervalo QT prolongado en el tiempo, el cual refleja que existe retraso en la repolarización ventricular y prolongación de la duración del potencial de acción cardiaco. Es poco frecuente y característicamente se asocia a un intervalo QT casi siempre mayor a 500 ms.

Los rasgos electrocardiográficos de la TdP son:

- Prolongación evidente del intervalo QT en el latido sinusal previo a comenzar la TdP.
- Progresivo retorcimiento de la polaridad de los complejos QRS alrededor de la línea isoeléctrica de base.
- Giro completo de 180 grados de los complejos QRS en 10-12 latidos.
- Cambio de amplitud de los complejos QRS en cada ciclo de modo sinusoidal.
- Frecuencia cardiaca entre 150 y 300 latidos por minuto.
- Intervalos RR irregulares.

El aumento del intervalo QT puede deberse a causas genéticas, factores fisiológicos y patológicos y a fármacos como veremos más adelante.²⁰



Figura 2. Registro electrocardiográfico mostrando taquicardia con “Torsade de pointes”.

3.1.6 Factores que afectan al intervalo QT.

3.1.6.1 Predisposición genética.

La presencia de mutaciones de los canales iónicos implicados en la despolarización y repolarización del miocito alteran estos procesos, creando un síndrome QT largo congénito, en el cual está favorecida la aparición de arritmias inducidas por fármacos. Estas mutaciones son muy poco frecuentes (1 cada 500 pacientes).¹² Hay otro tipo de mutación en estos canales que provoca una alteración en la repolarización más leve, por alteración del canal iónico implicado en el componente lento de la corriente rectificadora tardía. En este caso se crea un síndrome QT largo “subclínico” que consiste en que estos pacientes muestran un intervalo QT normal o ligeramente incrementado, pero son más susceptibles de presentar un alargamiento mayor por exposición a fármacos, ya que tendrían una reserva de repolarización disminuida.^{21,22} En estos casos la aplicación de fármacos que alargan el período QT provocaría un mayor riesgo de arritmia. Esta mutación silente se encuentra en un 15% de pacientes con síndrome QT largo adquirido.²³

Hay otras alteraciones genéticas que modifican la eliminación plasmática de los fármacos, dando lugar a niveles séricos mayores de éstos. La mayoría de los fármacos prolongan el intervalo QT de manera dosis dependiente, por lo cual un incremento de sus niveles séricos produciría un alargamiento mayor de la repolarización ventricular y un riesgo mayor de TdP.²⁴ La enzima citocromo P450 presenta un polimorfismo genético con las isoformas CYP2D6 y CYP2C. Para estas isoformas existe una población de metabolizadores rápidos, los cuales expresan una enzima con capacidad metabólica normal, y una población de metabolizadores lentos, que presentan una enzima aberrante. Estos pacientes, al tener una capacidad depuradora deficiente, presentan niveles plasmáticos elevados y un riesgo mayor de reacciones adversas dosis-dependientes al administrarle un fármaco que alargue el intervalo QT y que tenga que ser metabolizado por esas enzimas.²⁵

3.1.6.2 Factores fisiológicos y patológicos.

El intervalo QT está influenciado por factores tanto fisiológicos como patológicos. Estos mismos factores pueden favorecer una mayor susceptibilidad frente a algunos fármacos que alarguen el intervalo QT (tabla 2). Algunos de estos factores son la edad y el sexo. Las mujeres presentan un intervalo QT más largo que los varones, además de una susceptibilidad mayor al alargamiento inducido por fármacos. Dos tercios de los casos de TdP inducida por fármacos comunicados se observaron en mujeres.²⁶

La bradicardia favorece una prolongación del intervalo QT, por lo tanto el efecto de prolongación del intervalo inducido por fármacos estará acentuado en pacientes con una frecuencia cardiaca baja o con problemas de conducción aurículoventricular.²⁷

Las alteraciones electrolíticas también modifican el intervalo QT entre las que destacan la hipopotasemia²⁸ y la hipomagnesemia,²⁹ que favorecen un alargamiento mayor mediado por fármacos.

Todas las patologías que modifican estructuralmente el corazón como el infarto de miocardio, hipertrofia ventricular o la insuficiencia cardiaca alteran la repolarización ventricular por remodelación de las corrientes iónicas de potasio y calcio en las fibras de Purkinje produciendo un alargamiento exagerado de la repolarización en estas fibras con el consiguiente aumento de intervalo QT.^{30,31} Además todas las patologías que provocan disfunción cardiaca alteran el metabolismo de los fármacos al disminuir el flujo hepático y renal, favoreciendo una eliminación sistémica menor.

Otros factores que predisponen a un alargamiento del intervalo QT inducido por fármacos son la hipotermia, la diabetes mellitus, el hipotiroidismo, la terapia digitálica y la hemorragia subaracnoidea.³²

Factores de Riesgo	Observaciones
Sexo	Mayor en las mujeres 2-3:1
Bradicardia (enlentecimiento brusco de la frecuencia o enlentecimiento de la frecuencia tras taquicardia mantenida)	Con frecuencias cardiacas < 60 latidos/min
Hipocalcemia	
Hipopotasemia	Potasio sérico < 3,5 mg/dl
Hipomagnesemia	Magnesio sérico < 1,5 mg/dl
Cardioversión reciente de fibrilación auricular especialmente con medicamentos que prolongan el intervalo QT (antiarrítmicos)	Incidencia: 1-3%
Insuficiencia cardiaca congestiva	
Infarto de miocardio	
Hipertrofia ventricular izquierda	
Insuficiencia renal o hepática	
Síndrome QT largo subclínico	
Interacción farmacológica : <ul style="list-style-type: none"> • Fármacos que prolongan el intervalo QT. • Administración concomitante de un fármaco que prolonga el intervalo QT con un inhibidor de su metabolismo. 	
Administración de dosis altas y de infusiones rápidas de fármacos que prolongan el intervalo QT	Puede incrementar el intervalo QT 50 ms más que a las dosis estándar
Hipertiroidismo / hipotiroidismo	

Tabla 2. Factores de riesgo de de prolongación del intervalo QT y TdP.

3.1.6.3 Fármacos.

El mecanismo por el cual un fármaco provoca el aumento del intervalo QT es alterando el flujo normal de potasio a través de los canales iónicos cardiacos.³³ El potencial de acción cardiaco implica fundamentalmente las corrientes de sodio y calcio hacia el interior celular que provocan la fase de despolarización y mantenimiento de la fase *plateau*, y posteriormente una corriente de potasio a través de los canales iónicos hacia el exterior que provoca la repolarización. Los canales de potasio son de tres tipos: canales lentos (I_{Ks}), canales rápidos (I_{Kr}) y canales súper rápidos (I_{Kur}) (Figura 3). Estos fármacos alteran el flujo de potasio inhibiendo el canal I_{Kr} , de forma que la fase de repolarización se alarga y queda reflejado en el ECG como un aumento del intervalo QT.^{34,35}

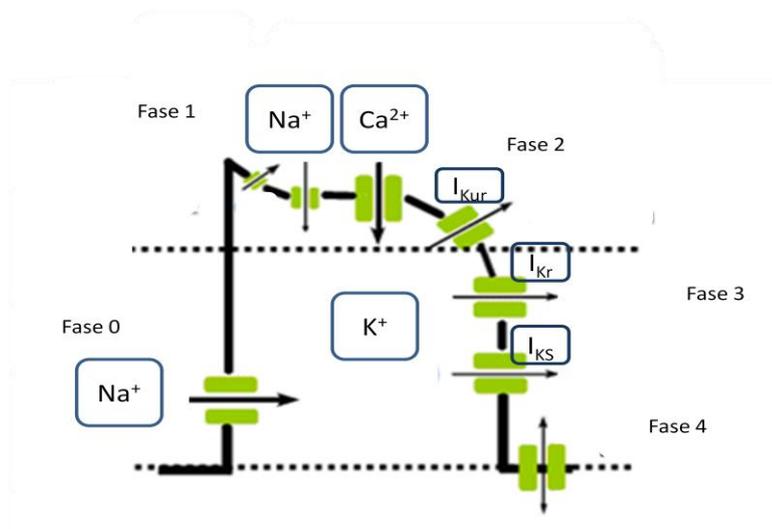


Figura 3. Representación de las distintas fases del potencial de acción del musculo cardiaco. Canales de potasio ultra rápidos (I_{kur}), canales de potasio rápidos (I_{kr}) y canales de potasio lentos (I_{ks}).

El riesgo aumenta cuando este tipo de fármacos se utilizan simultáneamente, o cuando se administran con otro fármaco que inhiba su eliminación sistémica, como los que inhiben el metabolismo enzimático del citocromo P450, fármacos que reduzcan los niveles de potasio y magnesio o fármacos con actividad simpaticomimética. La incidencia de la TdP producida por fármacos es baja, aunque no está claramente establecida.³⁶

Los fármacos más conocidos que prolongan el intervalo QT son los antiarrítmicos. Además existen otros fármacos que presentan este efecto secundario como algunos antihistamínicos, antibióticos, antivirales, antimicóticos, antieméticos, neurolépticos y antidepresivos entre otros. La prolongación del intervalo QT podría producirse a dosis superiores a las recomendadas o a las dosis recomendadas si se administran concomitantemente con fármacos que alteren su farmacodinamia.

Puesto que la prolongación del intervalo QT es un buen parámetro predictor de arritmia ventricular, la guía “ICH E14”⁵ da las recomendaciones generales para realizar los estudios que evalúan el impacto de un fármaco sobre el intervalo QT antes de su comercialización y posteriormente cuando hay alguna modificación en la indicación o algún hallazgo o dato no tenido en cuenta con anterioridad. Es un requisito imprescindible para el proceso de autorización de los nuevos medicamentos.³⁷

El AzCERT (Centro de Arizona para la Educación e Investigación en Terapéutica)³⁸ dispone de una página web www.azcert.org donde están disponibles los listados de medicamentos que prolongan el intervalo QT. Se actualizan periódicamente según la evidencia clínica disponible notificada por las agencias reguladoras o la publicada en PubMed. Los fármacos aparecen agrupados en tres grupos según el nivel de evidencia disponible de prolongación del intervalo QT y del riesgo de producir TdP.

a- Riesgo de TdP.

La evidencia disponible apoya la conclusión de que estos fármacos aumentan los intervalos QT y tienen un riesgo de TdP cuando se utiliza en las indicaciones autorizadas (tabla 3).

Amiodarona	Cisaprida	Eritromicina	Levometadyl	Propofol
Anagrelida	Citalopram	Escitalopram	Mesoridazina	Quinidina
Trióxido de arsénico	Claritromicina	Flecainida	Metadona	Sevoflurano
Astemizole	Cocaína	Fluconazol	Moxifloxacino	Sotalol
Azitromicina	Disopiramida	Grepafloxacina	Ondansetrón	Sparfloxacino
Bepiridil	Dofetilida	Halofantrina	Pentamidina	Sulpiride
Cloroquina	Domperidona	Haloperidol	Pimozida	Terfenadina
Clorpromazina	Dronedarona	Ibutilida	Probucof	Tioridazina
Ciprofloxacino	Droperidol	Levofloxacino	Procainamida	Vandetanib

Tabla 3. Fármacos con riesgo de TdP.

b- Posible riesgo de TdP.

La evidencia disponible apoya la conclusión de que estos fármacos pueden causar prolongación del intervalo QT, pero no hay pruebas suficientes de que los fármacos, cuando se utilizan en las indicaciones autorizadas, tengan un riesgo de causar TdP (tabla 4).

Alfuzosin	Dolasetron	Mifepristone	Perflutren	Tamoxifeno
Apomorfina	Eribulin	Mirabegron	Pipamperona	Telavancin
Aripiprazole	Famotidina	Mirtazapina	Prometazina	Telitromycina
Atazanavir	Felbamate	Moexipril	Quetiapina	Tetrabenazina
Bedaquilina	Fingolimod	Nicardipino	Ranolazina	Tizanidina
Bortezomib	Foscarnet	Nilotinib	Rilpivirina	Tolterodina
Bosutinib	Gatifloxacino	Norfloxacino	Risperidona	Toremifena
Clozapina	Gemifloxacino	Ofloxacino	Roxithromycin	Vardenafil
Crizotinib	Granisetron	Olanzapina	Saquinavir	Vemurafenib
Dabrafenib	Iloperidona	Oxytocin	Sertindol	Venlafaxina
Dasatinib	Isradipina	Paliperidona	Sorafenib	Vorinostat
Dexmedetomidina	Lapatinib	Pasireotida	Sunitinib	Ziprasidona
Dihydroartemisinín +piperarquina	Litio	Pazopanib	Tacrolimus	

Tabla 4. Fármacos con posible riesgo de TdP.

c- Riesgo condicional de TdP.

La evidencia disponible apoya la conclusión de que estos fármacos aumentan el intervalo QT y tienen un riesgo de desarrollar TdP, pero sólo cuando se dan concurrencia de factores de riesgo (tabla 5).

Amantadina	Doxepin	Imipramina	Nelfinavir	Solifenacino
Amisulpride	Fluoxetina	Indapamida	Nortriptilina	Telaprevir
Amitriptilina	Furosemida	Itraconazol	Pantoprazol	Trazodona
Amoxapina	Galantamina	Ivabradina	Paroxetina	Trimipramina
Hidrato de cloral	Hidroclorotiazida	Ketoconazol	Posaconazol	Voriconazol
Clomipramina	Hidroxicloroquina	Metoclopramida	Protriptilina	
Desipramina	Hidroxizina	Metronidazol	Sulfato de quinina	

Tabla 5. Fármacos con riesgo condicional de TdP.

Los fármacos que no están incluidos en estos grupos no deben considerarse como libres de riesgo de prolongación del intervalo QT o TdP, ya que no todos los fármacos han sido adecuadamente evaluados para medir este potencial riesgo.

3.1.6.4 Intervalo QT y fármacos anestésicos.

Cuando un paciente se somete a una intervención quirúrgica que necesita ser realizada bajo anestesia, se utilizan distintos fármacos, algunos de los cuales pueden alargar el intervalo QT. Varios estudios demuestran que los pacientes sometidos a anestesia general presentan un aumento del intervalo QT en el postoperatorio inmediato, debido sobre todo a las interacciones farmacológicas, pero también a otras causas como el estrés quirúrgico.^{39,40}

Hipnóticos.

Entre los fármacos usados en anestesia general que prolongan el intervalo QT está el propofol, con algunos estudios contradictorios. Varios estudios sugieren que

propofol disminuye el intervalo QT,^{41,42} incluso puede atenuar el aumento del intervalo QT que pueden provocar otros fármacos como el droperidol.⁴³ Otros estudios sugieren que propofol puede alargar el intervalo QT, como refleja el trabajo de Kim, aunque concluye que a pesar que ser un aumento estadísticamente significativo, este es pequeño y sin repercusión clínica.⁴⁴ El *Centro de Arizona para la Educación e Investigación en Terapéutica* lo cataloga como un fármaco de riesgo para inducir arritmia y TdP.³⁸ Su efecto puede ser mayor en pacientes con hipoalbuminemia⁴⁵ (el propofol se une en más de un 97% a albúmina), ya que encontraríamos mayor cantidad de fármaco libre en el plasma, o en pacientes con una alteración estructural cardíaca que puede modificar el correcto funcionamiento de las corrientes eléctricas en los miocitos, como en el caso de un infarto de miocardio.⁴⁶

El anestésico tiopental se ha asociado a un aumento significativo del intervalo QT tanto en niños como en adultos, aunque se considera un fármaco seguro.⁴⁷

El etomidato no tiene efecto sobre el intervalo QT y además proporciona estabilidad cardiovascular.

La ketamina provoca taquicardia y alteración en la repolarización cardíaca y aunque no hay estudios que lo asocien a que alarga el intervalo QT, es un fármaco que se debe evitar ante pacientes con riesgo de arritmia.

El sevoflurano es un gas anestésico utilizado ampliamente tanto para la inducción como para el mantenimiento. Muchos estudios confirman la relación entre sevoflurano y el aumento del intervalo QT, tanto en niños como en adultos.^{48,49} Cuando se utiliza tanto como inductor como en el mantenimiento de la anestesia en niños, el aumento del intervalo QT puede ser de hasta 55 ms y no es dosis dependiente. La técnica de inducción utilizada también influye siendo la inducción más gradual con varias respiraciones y aumento progresivo de la concentración de sevoflurano la que menos aumenta el intervalo QT frente a la técnica de una sola respiración a capacidad vital respirando sevoflurano al 8%. Esto quiere decir que cuanto más rápida sea la inducción y más rápido aumente la concentración del

fármaco en sangre, mayor es el aumento del intervalo QT.⁵⁰ En definitiva todos los estudios concluyen que sevoflurano alarga el intervalo QT, aún así sevoflurano no se ha asociado a la inducción de arritmias ni TdP, incluso puede tener cierta acción antiarrítmica a través de inhibir los canales de sodio y calcio cardiacos.⁵¹ Sin embargo el *Centro de Arizona para la Educación e Investigación en Terapéutica* lo cataloga como un fármaco de riesgo para inducir arritmia y TdP.³⁸

Opioides.

Respecto a los opioides, fentanilo no se asocia a un aumento de intervalo QT a dosis de hasta 2 µg/kg, incluso parece que atenúa el aumento secundario a la maniobra de intubación orotraqueal. A dosis de 5 µg/kg sí aumenta el intervalo QT aunque no hay muchos estudios al respecto.⁵² El remifentanilo no modifica o disminuye ligeramente el intervalo QT.

Relajantes musculares.

La succinilcolina se ha asociado a un aumento del intervalo QT en adultos, sobre todo si se administra junto a tiopental, con efecto dosis dependiente.^{40,47} Paradójicamente ha demostrado disminuir dicho intervalo en pacientes con un intervalo QT alargado previo, cuando se administra con propofol.⁵³

Los relajantes neuromusculares no despolarizantes no poseen efecto sobre el intervalo QT.^{54,55}

La combinación de neostigmina con atropina o glucopirrolato para revertir el bloqueo neuromuscular provoca un aumento significativo aunque transitorio del intervalo QT. Este efecto se puede potenciar al administrarse junto con otros fármacos que también alarguen el QT como el ondansetrón. Los anticolinérgicos por si solos se han asociado a TdP y fibrilación ventricular en pacientes con síndrome QT congénito. Por todo ello se debe evitar su administración en pacientes de riesgo o junto con otro fármaco que prolongue en intervalo QT.^{35,55}

Otros fármacos.

Respecto a ondansetrón utilizado como profilaxis de las náuseas y vómitos postoperatorios, la incidencia de alargamiento del intervalo QT parece estar relacionado con la dosis administrada⁵⁶ y la Agencia Española del Medicamento ha hecho una nota informativa en la que hace las siguientes recomendaciones:⁵⁷

- No deberá administrarse una dosis única superior a 16 mg de ondansetrón por vía intravenosa para la prevención de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia.
- No hay cambios en la dosis recomendada de ondansetrón cuando se administra por vía intravenosa para la prevención de náuseas y vómitos postoperatorios en adultos, cuando se administra por vía oral, o en cualquiera de las indicaciones para pacientes pediátricos.
- No se debe utilizar ondansetrón en pacientes con síndrome de QT largo congénito.
- Ondansetrón deberá administrarse con precaución en pacientes que presenten factores de riesgo de prolongación del intervalo QT o arritmias cardíacas. Entre dichos factores de riesgo se incluyen: alteraciones hidroelectrolíticas, insuficiencia cardíaca congestiva, bradiarritmias y la administración concomitante de otros fármacos que prolonguen el intervalo QT.

3.1.6.5 Intervalo QT en pacientes con enfermedad renal.

Distintos estudios han valorado el intervalo QT en pacientes con enfermedad renal crónica (ERC). Entre ellos, Stewart⁵⁸ estudia doscientos noventa y seis pacientes de los cuales cincuenta y cinco están en hemodiálisis, ciento ochenta y ocho tienen insuficiencia renal que no requiere trasplante y cincuenta y tres son trasplantados, sin

insuficiencia renal en el momento del estudio. Obtiene mediciones del intervalo QTc de 418 ± 24 ms (media \pm DS) en pacientes con deterioro leve de la función renal. No encuentra diferencias significativas respecto a pacientes con insuficiencia renal moderada o sin insuficiencia renal, pero sí encuentra que los pacientes con insuficiencia renal grave presentan unos valores significativamente mayores de intervalo QTc, con valores de 474 ± 34 ms. Al analizar los subgrupos encuentra que la hipertrofia de ventrículo izquierdo, que se empieza a desarrollar en los estadios iniciales de la enfermedad renal, se relaciona con intervalos QTc más largos. Finalmente describe un aumento del intervalo QTc en el sexo femenino y una relación inversa entre el intervalo QTc y el aclaramiento de creatinina, nivel de potasio y el índice de masa corporal.

Otro estudio realizado por Sherif⁵⁹ encuentra una relación significativa entre el nivel de aclaramiento renal y el valor del intervalo QTc de forma que conforme disminuye el aclaramiento renal, al avanzar la ERC, los pacientes presentan un intervalo QT más largo. Encuentra que hasta un 33% de los pacientes con ERC tienen un intervalo QT alargado. En este estudio se excluyeron los pacientes con hipertrofia de ventrículo izquierdo. Estos hallazgos sugieren que los pacientes con ERC, independientemente de que esta provoque afectación cardiaca, tienen una alteración en la repolarización cardiaca que puede incrementar las posibilidades de muerte súbita y aumentar la susceptibilidad ante fármacos que prolonguen el QT.

Raizada⁶⁰ describe otra posible causa del aumento del intervalo QTc en los pacientes renales. Estudió cuarenta y tres pacientes con enfermedad renal terminal o en diálisis y encontró que el polimorfismo de los genes de la enzima convertidora de angiotensina y el receptor-A1166C de la angiotensina tipo 1, contribuyen a la prolongación del intervalo QTc mediante la intensificación de la actividad del sistema renina-angiotensina, de manera que los pacientes portadores de estos genes tienen un mayor riesgo de arritmia y muerte súbita.

Estos hallazgos sugieren que el deterioro de la función renal lleva aparejado un aumento del intervalo QTc, ya desde el inicio de la enfermedad renal, siendo más

evidente cuando la función renal está más deteriorada. A este aumento del QTc contribuye la hipertrofia de ventrículo izquierdo que se produce en estos pacientes desde los estadios iniciales de la enfermedad.⁶¹

3.2 ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA.

3.2.1 Introducción.

Los riñones son esenciales para el correcto funcionamiento del cuerpo humano. Si se deterioran y dejan de realizar sus funciones disminuye la filtración glomerular y la producción de orina, con importantes efectos deletéreos sobre múltiples sistemas y aparatos de todo el organismo.

Se encargan de los procesos de ajuste de los volúmenes del líquido corporal, composición electrolítica, equilibrio ácido-base y la concentración de hemoglobina (tabla 6). El peso combinado de ambos riñones es de 300 g aproximadamente, reciben el 25% del gasto cardíaco filtrando esa sangre y extrayendo las toxinas y fármacos circulantes. Reciben el aporte sanguíneo de las arterias renales ramas de la aorta. La inervación depende de fibras simpáticas, con efecto vasoconstrictor y sin efecto vasodilatador, y sin inervación parasimpática. La inervación dolorosa se dirige a la médula a través de los nervios espláncnicos. El riñón presenta tres partes: médula interna, médula externa y cortex, recibiendo este último el 80% del flujo sanguíneo renal. La unidad funcional del riñón son las nefronas, que se clasifican en superficiales o también llamadas corticales (85%) y yuxtamedulares (15%), dependiendo de su localización y de la longitud de los túbulos.

- Regulación y composición del volumen líquido corporal.
- Metabolismo y excreción de las sustancias no esenciales, incluidos los fármacos.
- Elaboración de la renina, que está relacionada con mecanismos de regulación extrarrenal.
- Funciones endocrina y metabólica, como la secreción de eritropoyetina, conversión de vitamina D y homeostasis del calcio y fosforo.

Tabla 6. Principales funciones del riñón.

La filtración por parte de los glomérulos produce 180 litros aproximadamente de líquido glomerular al día. Esto es la tasa de filtración glomerular, que es de 125 ml/min para un individuo sano. De todo este líquido filtrado solo se excreta alrededor de 1 litro de orina al día, ya que su composición y volumen se va alterando mediante el transporte activo y pasivo de sustancias, quedando solo las sustancias que se van a eliminar.⁶²

El flujo sanguíneo renal es de 1200 ml/min y se mantiene autorregulado en un rango de presión arterial de 80-180 mmHg. Se distribuye entre el cortex que recibe el 80% y la médula externa que recibe el 15% del flujo sanguíneo renal, quedando la médula interna con un porcentaje mínimo. El flujo sanguíneo renal se mantiene constante mediante factores hormonales y neuronales extrínsecos e intrínsecos para mantenerlo constante. En condiciones normales el tono simpático basal es bajo, pero ante situaciones de estrés aumenta el tono simpático y se produce vasoconstricción disminuyendo el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular. El eje renina-angiotensina-aldosterona actúa sobre el flujo sanguíneo renal de forma que cuando se activa provoca vasoconstricción y disminución de este. Por otro lado, las prostaglandinas provocan vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo renal.⁶²

3.2.2 Definición.

La enfermedad renal crónica es actualmente un problema de salud pública importante con una alta prevalencia y costes socio sanitarios muy elevados. Se define como la disminución de la función renal, ya sea por un filtrado glomerular (FG) < 60 ml/min/1,73m² (reducción de más del 50% del valor normal) o por la presencia de daño renal estructural o funcional (Tabla 7) de forma persistente durante al menos 3 meses.⁶³

Daño renal diagnosticado por método directo:

- Alteraciones histológicas en la biopsia renal.

Daño renal diagnosticado de forma indirecta, por marcadores:

- Albuminuria o proteinuria elevadas.
- Alteraciones en el sedimento urinario.
- Alteraciones en las pruebas de imagen.

Tabla 7. Situaciones consideradas como daño renal para el diagnóstico de enfermedad renal crónica.⁶⁴

3.2.3 Medida de la función renal.

El parámetro que mejor representa la función renal es el filtrado glomerular,^{63,64,65} siendo una medida directa de la función renal y un reflejo de la masa renal funcionante. El valor del FG para un individuo sano es de 125 ml/min. Los aspectos principales de esta medida son:

- 1) La reducción del FG se correlaciona con la gravedad de las alteraciones estructurales, como la fibrosis tubulointersticial y con la aparición de síntomas cuando disminuye por debajo de 60 ml/min.

2) La monitorización de las variaciones del FG delimita la progresión de la enfermedad renal, siendo un potente predictor del tiempo hasta que se inicia el fallo renal y de las complicaciones de la nefropatía crónica.

3) El cálculo del FG permite la dosificación apropiada de los fármacos excretados por el glomérulo.

El estándar para el cálculo del FG es el aclaramiento de inulina. Sin embargo, es una técnica compleja y prácticamente imposible de llevar a cabo en los laboratorios habituales, por lo que solo se utiliza como herramienta de investigación. La técnica más utilizada en la actualidad por su sencillez y rapidez para obtener el FG es calcular el aclaramiento de creatinina a partir de su concentración plasmática. Ya que la excreción urinaria de creatinina se ve modificada por distintos factores, siendo los más importantes la edad, sexo y peso, se han desarrollado diversas fórmulas que tienen en cuenta estos parámetros, junto con algunos niveles séricos de otras sustancias. La fórmula más simple y utilizada es la de Cockcroft-Gault.⁶⁶ Esta fórmula presenta buena correlación con el FG calculado con iotalamato y con ⁹⁹Tc-DTPA, aunque sobrestima el FG en los valores bajos y presenta gran dispersión de los datos. Además de sobrestimar el FG hasta en un 23%, el cálculo mediante la fórmula de Cockcroft-Gault presenta una alta variabilidad.^{66,67} Es especialmente imprecisa en pacientes mayores, pacientes con más peso y creatinina normal o baja.

Otra fórmula muy utilizada es la desarrollada basándose en datos del estudio MDRD (*Modification of Diet in Renal Disease*) a partir de una combinación de variables demográficas (edad, sexo, raza) y bioquímicas (creatinina, albúmina, nitrógeno ureico en sangre y orina). En dicho estudio la técnica de medida del FG de referencia fue el aclaramiento urinario de Iodo-125. Es la fórmula MDRD7. Derivada de este estudio, Levey⁶⁸ desarrolló una fórmula abreviada que precisa sólo la edad, la raza, el sexo y la creatinina plasmática para estimar el FG, denominada MDRD4 o MDRD abreviada o modificada. Este mismo autor desarrolló en 2005 una nueva modificación de esta

fórmula basándose en el método de espectrometría de masas por dilución isotópica (IDMS), es la fórmula MDRD4 IDMS, que presenta una mayor exactitud.⁶⁹ (Tabla 8)

Hay diversos estudios respecto a cuál es la mejor fórmula para estimar el FG, pero no hay datos concluyentes. Las fórmulas tienden a sobreestimar los valores inferiores a 15 ml/min/1,73m², presentando una mayor exactitud diagnóstica cuando los valores oscilan entre 15 y 60 ml/min/1,73m², y para valores superiores a 60 ml/min/1,73m² infraestiman el valor real del FG. Por ello las ecuaciones predictivas aconsejan dar el resultado numérico sólo si el FG es inferior a 60 ml/min/1,72m², pero no si es superior.

<p>Cockcroft-Gault (ml/min)</p> $\frac{[(140 - \text{Edad (años)}) \times \text{Peso (kg)}]}{[\text{Cr plasmática (mg/dl)} \times 72]} \times 0,85 \text{ en mujeres}$
<p>MDRD7 (ml/min/1,73m²)</p> $170 \times [\text{Cr (mg/dl)}]^{-0,999} \times (\text{edad})^{-0,176} \times [\text{N}_u \text{ (mg/dl)}]^{-0,170} \times [\text{A}_s \text{ (g/dl)}]^{+0,318} \times (0,762 \text{ si mujer}) \times (1,18 \text{ si raza negra})$
<p>MDRD4 (ml/min/1,73m²)</p> $186 \times (\text{Cr (mg/dl)})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si raza negra})$
<p>MDRD4 IDMS (ml/min/1,73m²)</p> $175 \times (\text{Cr (mg/dl)})^{-1,154} \times (\text{edad})^{-0,203} \times (0,742 \text{ si mujer}) \times (1,21 \text{ si raza negra})$

Tabla 8. Fórmulas para calcular el filtrado glomerular.

Cr: Creatinina plasmática. N_u: Nitrógeno ureico. A_s: Albumina sérica.

Estas fórmulas tienen una serie de limitaciones y no son adecuadas en determinadas circunstancias (tabla 9) ya que no dan un valor de FG fiable. En estos casos es recomendable la utilización de otros métodos para estimar el FG, como el aclaramiento de creatinina convencional (orina de 24 horas) o métodos isotópicos.⁶⁴

Peso corporal extremo: índice de masa corporal < a 19 kg/m ² o > a 35 kg/m ² .
Alteraciones importantes en la masa muscular: Amputaciones, pérdida de masa muscular, enfermedades musculares o parálisis.
Insuficiencia renal aguda.
Embarazo.
Hepatopatía grave, edema generalizado o ascitis.
Dietas especiales: vegetarianas, ricas en creatina.
Fármacos que bloquean la secreción de creatinina (cimetidina, trimetoprim).

Tabla 9. Situaciones que limitan el uso de las fórmulas de filtrado glomerular.

Otras formas de valorar la función renal son:

- Cociente proteínas/creatinina en una muestra de orina. Presenta buena correlación con la proteinuria de 24 horas independientemente de la enfermedad causante, del sexo, de la edad del paciente, de la cuantía de la proteinuria o del grado de función renal.
- Cociente albúmina/creatinina en orina. Se correlaciona adecuadamente con la albuminuria de 24 horas, con buena sensibilidad y especificidad para detectar micro o macroalbuminuria y sus variaciones a lo largo del tiempo.
- Tiras reactivas para proteínas o albúmina. Son rápidas y fáciles de usar, con una alta especificidad pero una baja sensibilidad.

3.2.4 Clasificación.

En función del FG se definen varios estadios evolutivos de la ERC:^{64,65,70} (Tabla 10)

Estadio 1: daño renal con FG normal o aumentado ($FG \geq 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$). La ERC se establece por la presencia de datos de daño renal estructural o funcional (Tabla 7). En este estadio se incluyen los casos con microalbuminuria o proteinuria persistente con FG normal o aumentado o el hallazgo ecográfico de una enfermedad poliquística con FG normal o aumentado.

Estadio 2: daño renal acompañado de una reducción ligera del FG (FG entre 60 y $89 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Prácticamente un 75% de los individuos mayores de 70 años presentaron un FG estimado $< 90 \text{ ml/min/1,73m}^2$ (figura 4). El hallazgo de un FG levemente reducido debe llevar a descartar datos de daño renal, fundamentalmente microalbuminuria o proteinuria mediante la realización del cociente albúmina/creatinina en una muestra aislada de orina y alteraciones en el sedimento urinario mediante el análisis sistemático clásico. También se valorará la existencia de situaciones de riesgo de ERC, fundamentalmente hipertensión arterial y diabetes mellitus.

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

Estadio 3: disminución moderada del FG (FG entre $30\text{-}59 \text{ ml/min/1,73m}^2$). Los datos de daño renal pueden estar ausentes o presentes pues ya no se consideran en parámetros necesarios para el diagnóstico de este estadio. En este estadio se observa un riesgo claramente aumentado de progresión de la ERC y de complicaciones cardiovasculares y pueden aparecer las complicaciones clásicas de la insuficiencia renal como la anemia o las alteraciones del metabolismo fosforo-cálcico. Los pacientes

con ERC en estadio 3 deben ser evaluados de forma global desde el punto de vista cardiovascular y renal. Deben recibir tratamiento adecuado para la prevención a ambos niveles y, en su caso, para las complicaciones que se detecten.

Estadio 4: disminución grave del FG (FG entre 15 y 29 ml/min/1,73m²). Tanto el riesgo de progresión de la insuficiencia renal al estadio 5, como el riesgo de que aparezcan complicaciones cardiovasculares son muy elevados.

Estadio 5: presentan un FG < 15 ml/min/1,73m² y se denomina también fallo renal. La valoración de la indicación del tratamiento renal sustitutivo no se debe demorar, especialmente cuando se presentan síntomas o signos urémicos.

Estadio	FG(ml/min/1,73 m ²)	Descripción
1	> 90	Daño renal con FG normal.
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del FG.
3	30-59	Descenso moderado del FG.
4	15-29	Descenso grave del FG.
5	< 15 ó diálisis	Prediálisis/diálisis.

Tabla 10. Clasificación de la enfermedad renal crónica en función del filtrado glomerular (FG). Los estadios 3-5 constituyen lo que se conoce habitualmente como Insuficiencia Renal. Estas alteraciones deben confirmarse durante al menos 3 meses.

Sólo una pequeña parte de los pacientes con ERC evoluciona a enfermedad renal crónica terminal (ERCT), con necesidad de tratamiento sustitutivo y las complicaciones asociadas. La evolución es lenta y progresiva, con un ritmo de deterioro variable en función de la etiología de la enfermedad renal y el propio paciente. La actuación precoz sobre sus principales causas es uno de los pilares básicos del tratamiento.⁷⁰

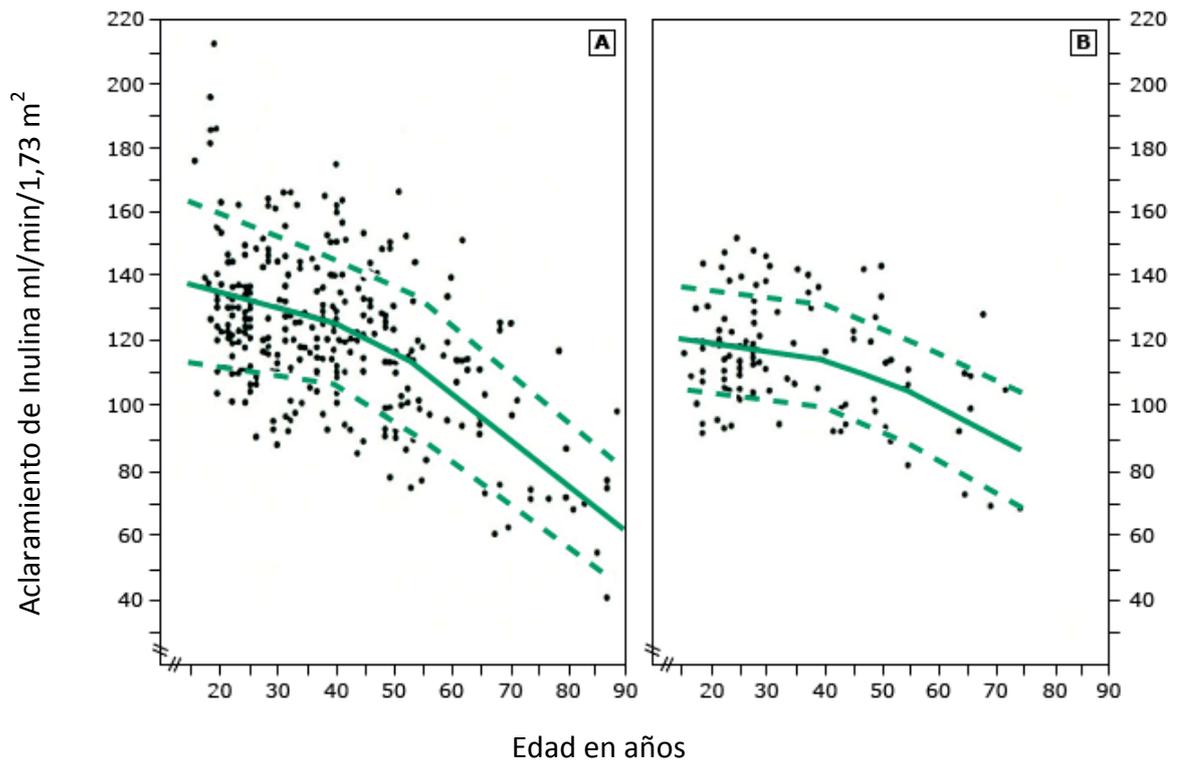


Figura 4. Valores normales de filtrado glomerular (FG) para hombres y mujeres. Valores normales de FG medido como aclaramiento urinario de inulina para hombres (panel A) y mujeres (panel B) según la edad. Un FG < 60 ml/min/1.73m² se considera el límite para definir la insuficiencia renal. Las líneas continuas representan el valor medio de FG por década de edad, y las líneas discontinuas representan el valor de 1 desviación estándar desde el valor medio de FG por década de edad.⁷¹

3.2.5 Factores de riesgo y etiología

Son muchas las situaciones que se asocian a la ERC. Podemos decir que hay unos factores de riesgo o susceptibilidad de desarrollar la ERC, unos factores que inician la enfermedad y otros factores que favorecen la progresión. (Tabla 11)

<p>Factores de Susceptibilidad</p>	<p>Factores que aumentan el riesgo de desarrollar enfermedad renal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Edad ≥ 60 años.</i> - <i>Historia familiar de enfermedad renal.</i> - <i>Masa renal disminuida.</i> - <i>Bajo peso al nacer.</i> - <i>Raza afroamericana.</i> - <i>Diabetes mellitus.</i> - <i>Hipertensión arterial.</i> - <i>Nivel socioeconómico bajo.</i> - <i>Obesidad, dislipemia.</i> - <i>Tabaquismo.</i> - <i>Trasplante renal.</i>
<p>Factores iniciadores</p>	<p>Factores implicados en el inicio del daño renal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Enfermedades autoinmunes.</i> - <i>Infecciones urinarias.</i> - <i>Fármacos nefrotóxicos.</i> - <i>Diabetes mellitus.</i> - <i>Hipertensión arterial.</i> - <i>Litiasis urinaria.</i> - <i>Enfermedad obstructiva del tracto urinario.</i>
<p>Factores de progresión</p>	<p>Factores que determinan la progresión de la enfermedad renal</p>	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Proteinuria persistente.</i> - <i>Hipertensión arterial mal controlada.</i> - <i>Diabetes mellitus con mal control.</i> - <i>Tabaco.</i> - <i>Dislipemia.</i> - <i>Anemia.</i> - <i>Enfermedad cardiovascular asociada.</i> - <i>Diferir el envío al especialista de Nefrología.</i>

Tabla 11. Factores de riesgo para la enfermedad renal crónica.

Hay distintos niveles de responsabilidad de estas y otras situaciones en cuanto a su capacidad de facilitar, iniciar o empeorar la ERC, según las guías de la *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative*⁶³. En Estados Unidos las principales causas son: diabetes mellitus (30%), hipertensión arterial (24%) y glomerulonefritis (17%). La enfermedad renal poliquística constituye el 6% y la pielonefritis crónica el 5%. Otras causas son el lupus eritematoso sistémico y el Síndrome de Alport. En un 20% de los casos la etiología es desconocida.⁷² En estudios recientes se ha analizado el papel de los factores de riesgo cardiovascular clásicos en la aparición y desarrollo de la ERC. Según un análisis del *Framingham Heart Study*⁷³ los factores de riesgo cardiovascular clásicos, especialmente la edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, HDL-colesterol bajo y el consumo de tabaco fueron predictores de aparición de ERC durante el seguimiento de 18,5 años de duración de una cohorte de base poblacional de individuos sin ERC en el inicio de la observación.⁷⁴ En un análisis del estudio HOPE (*Heart Outcomes and Prevention Evaluation*), que incluyó pacientes de alto riesgo cardiovascular establecido por la presencia de una enfermedad cardiovascular previa o de diabetes mellitus asociada a otros factores de riesgo, la presencia de éstos predijo la aparición de microalbuminuria y el empeoramiento de una ERC previa evaluada como paso de microalbuminuria a proteinuria.⁷⁵ De estos datos podemos concluir que los factores de riesgo cardiovascular son a su vez factores de riesgo de enfermedad renal crónica. Por lo tanto, las medidas cardioprotectoras como son el control de la presión arterial bloqueando el sistema renina-angiotensina o el uso de β -bloqueantes son utilizados como tratamiento de la enfermedad renal crónica.

3.2.6 Prevalencia.

La incidencia actual en Estados Unidos de pacientes con ERCT en tratamiento renal sustitutivo se sitúa en 404 casos por millón de habitantes para varones y en 280 casos por millón de habitantes para mujeres. La previsión es que la prevalencia de ERCT en tratamiento sustitutivo se duplicará en los últimos años.⁷² En Europa la incidencia de ERCT es inferior a la de Estados Unidos, pero en los últimos años se ha producido un incremento anual del 5% de pacientes en diálisis o con un trasplante

renal.⁷⁶ En nuestro país la incidencia de ERCT en tratamiento sustitutivo es de 126 casos por millón de habitantes, observándose también la especial repercusión de la edad avanzada, la hipertensión arterial, la enfermedad vascular y la diabetes mellitus.⁷⁷ Respecto a estadios anteriores la prevalencia de la ERC en población adulta no institucionalizada en Estados Unidos fue del 11%, estimándose que por cada caso de ERCT puede haber 100 individuos con ERC en estadios anteriores.⁷² La prevalencia de ERC en España en función de bases de datos poblacionales indican que la prevalencia de ERC estadios 3, 4 y 5 (función renal < 60 ml/min/1,73m²) puede estar, según el método utilizado para la estimación de la función renal, entre el 7,5% y el 17,8% en el conjunto de la población adulta y puede alcanzar cifras del 45% en ancianos.^{78,79,80}(Tabla 12)

Primer autor, año	N	Prevalencia (%) de FG < 60 ml/min/1,73 m ²	Prevalencia (%) de ClCr < 60 ml/min
Otero, 2003 ⁷⁸	1.059	13,1	17,8
Simal, 2004 ⁷⁹	476	7,5	8,5
Gorostidi, 2004 ⁸⁰	343	18,4	30,7

ClCr, aclaramiento de creatinina estimado por la fórmula de Cockcroft-Gault.
FG, filtrado glomerular estimado por la fórmula MDRD4.

Tabla 12. Datos sobre prevalencias de los principales estudios en España.

3.2.7 Riesgo cardiovascular e insuficiencia renal.

Los pacientes con enfermedad renal crónica tienen un riesgo aumentado de enfermedad cardiovascular,^{81,82} ya que ambas comparten los factores de riesgo y los mecanismos de progresión. Se observa una relación directa entre el deterioro de la función renal y el aumento los factores de riesgo cardiovascular, siendo la enfermedad cardiovascular una causa importante de morbi-mortalidad en los pacientes con enfermedad renal crónica, ya desde los primeros estadios del deterioro del filtrado glomerular.^{83,84} (Tabla 13). Según Manjunath por cada 10 ml/min/1,73m² que

desciende el FG, se incrementa de forma importante el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes de 45 a 64 años.⁸⁵

FG estimado	Muerte por cualquier causa	Evento cardiovascular	Hospitalización de cualquier tipo
≥ 60 ml/min/1.73m ² †	1	1	1
45-59 ml/min/1.73m ²	1,2 (1,1-1,2)	1,4 (1,4-1,5)	1,1 (1,1-1,1)
30-44 ml/min/1.73m ²	1,8 (1,7-1,9)	2,0 (1,9-2,1)	1,5 (1,5-1,5)
15-29 ml/min/1.73m ²	3,2 (3,1-3,4)	2,8 (2,6-2,9)	2,1 (2,0-2,2)
<15 ml/min/1.73m ²	5,9 (5,4-6,5)	3,4 (3,1-3,8)	3,1 (3,0-3,3)

Tabla 13. Riesgo relativo ajustado para muerte de cualquier causa, evento cardiovascular y hospitalización según el filtrado glomerular.⁸³

FG: Filtrado glomerular.

† Grupo de referencia.

En Estados Unidos⁸⁶, al inicio de la diálisis los pacientes presentan enfermedad cardiovascular entre un 40% y un 75%. En los estadios más avanzados de ERC, la mortalidad llega hasta un 20% al año, siendo la mitad de esta atribuible a la enfermedad cardiovascular. El 42% de los pacientes en diálisis mueren de enfermedad cardiovascular, estando el 25% de ellas relacionadas con arritmias y el resto debidas a infarto de miocardio, parada cardiaca de etiología desconocida y miocardiopatía.

Las causas de esta mayor morbi-mortalidad son atribuibles a que por un lado presentan factores de riesgo cardiovascular clásicos conocidos, según la escala de riesgo cardiovascular de Framingham⁷³, incluso muchos de estos pacientes presentan enfermedad cardiovascular previa al deterioro de la función renal.

Y por otro lado, en estos pacientes con ERC también se ha objetivado la presencia de marcadores de riesgo cardiovascular entre los que se encuentran unos niveles altos de reactantes inflamatorios, anemia, niveles anormales de apolipoproteína, niveles plasmáticos altos de homocisteína, alteraciones de la coagulación, aumento de la calcificación arterial, disfunción endotelial y rigidez

arterial. Estos factores se pueden considerar como factores no clásicos de riesgo cardiovascular para este tipo de pacientes.⁸⁷ (Tabla 14).

Factores de riesgo tradicionales	Factores de riesgo No tradicionales
Edad avanzada	Albuminuria
Sexo masculino	Hiperhomocisteína
Hipertensión arterial	Aumento de lipoproteína
	Disminución de apolipoproteína
Colesterol LDL alto	Anemia
Colesterol HDL bajo	Metabolismo del calcio/fósforo anormal
Diabetes mellitus	Sobrecarga de volumen extracelular
Fumador	Estrés oxidativo
Sedentarismo	Alteración electrolítica
Menopausia	Proteína C inflamatoria
Historia familiar de enfermedad cardiovascular	Malnutrición
Hipertrofia ventrículo izquierdo	Alteraciones del sueño
	Factores trombogénicos
	Alteración del balance endotelial de óxido nítrico

Tabla 14. Factores de riesgo cardiovascular en pacientes con enfermedad renal crónica.

Además el filtrado glomerular parece ser un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares, siendo la asociación mucho mayor conforme disminuye la función renal. Existe una relación no lineal entre el FG y el riesgo de muerte, eventos cardiovasculares u hospitalización, como factor independiente de los factores clásicos de riesgo cardiovascular, en los pacientes con un FG menor de 60 ml/min/1.73m², que aumenta bruscamente cuando el FG es menor de 45 ml/min/1.73m².^{84,88} (Tabla 13)

Sarnack⁸⁹ objetivó en estos pacientes un aumento en la enfermedad arterial coronaria, isquemia de miocardio silente, arritmias ventriculares, fibrilación auricular, hipertrofia de ventrículo izquierdo y calcificación de la válvula mitral y aórtica. Parfrey⁹⁰ ya describe en 1996 la cardiopatía urémica como hipertrofia de ventrículo izquierdo, cardiomiopatía dilatada y disfunción sistólica debido al acúmulo de toxinas urémicas y de ácidos metabólicos. Esteward⁹¹ confirma que la hipertrofia de ventrículo izquierdo está claramente asociada a la progresión de la insuficiencia renal. Respecto a

la presencia de arritmias, estas aumentan conforme empeora la función renal. En pacientes con ERCT, Bozbas⁹² encuentra extrasístoles ventriculares en el 85% de los pacientes, de los cuales el 37% fue clasificado como arritmia ventricular compleja, un 56% presentaron extrasístoles auriculares y un 16% arritmia supraventricular, siendo el 100% de estas fibrilación auricular. Estas arritmias se deben a la neuropatía autonómica, la alteración estructural y funcional del ventrículo con hipertrofia de los miocitos y la calcificación y fibrosis del miocardio.

En la insuficiencia renal se acelera el proceso de la aterosclerosis, sobre todo en la circulación coronaria, contribuyendo a un mayor riesgo de cardiopatía. La uremia produce alteraciones del metabolismo de los lípidos con elevación de las concentraciones de los triglicéridos séricos y disminución de las lipoproteínas de alta densidad protectoras.

En estos pacientes también se produce hipertensión arterial secundaria debido a una alteración del control renal del sodio y los líquidos, con un aumento de volumen, y a alteración de la concentración de sustancias vasoactivas causantes de cambios locales del tono arterial.

Debido a los factores de riesgo tradicionales, que pueden estar potenciados, y a los factores de riesgo no tradicionales anteriormente descritos, junto con la disminución del filtrado glomerular como factor de riesgo independiente, aumenta de forma considerable la morbi-mortalidad cardiovascular en estos pacientes. Estos hallazgos nos obligan a realizar un tratamiento desde el inicio de la enfermedad renal y un tratamiento preventivo sobre los factores de riesgo cardiovascular.⁹³

3.2.8 Anestesia en el paciente con insuficiencia renal.

Los pacientes con alteración de la función renal tienen un manejo perioperatorio complejo ya que presentan un mayor riesgo de complicaciones debido a la patología renal y a la patología médica asociada. Durante el proceso anestésico debemos evitar el deterioro de la función renal, ajustando los fármacos administrados y manteniendo un correcto equilibrio hidroelectrolítico y hemodinámico.

3.2.8.1 Valoración preanestésica.

El objetivo es estimar las posibles complicaciones que producen en el perioperatorio para proporcionar un perfil de riesgo clínico que nos permita intervenir en la morbi-mortalidad perioperatoria.⁶²

Se debe realizar una historia clínica cuidadosa. Hay que determinar el tipo y grado de la alteración renal. En el caso de que el paciente esté en diálisis hay que ver el tipo y cuando se realizó la última diálisis. Hay que valorar las alteraciones asociadas a la enfermedad renal siendo las más frecuentes: la hipertensión arterial, la enfermedad cardiovascular y los trastornos hidroelectrolíticos. La enfermedad renal es un factor de riesgo significativo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

El objetivo terapéutico de la hipertensión arterial es 130/80 mmHg manteniendo una buena hidratación del paciente. Estos pacientes pueden estar en tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y con bloqueantes del sistema renina-angiotensina. Ambos tratamientos pueden empeorar la función renal durante los estados de hipoperfusión.

Debemos valorar enfermedades cardíacas activas, como infarto agudo de miocardio activo o reciente, insuficiencia cardíaca descompensada, enfermedad valvular severa o arritmias complicadas. También puede haber pericarditis y derrames

pericárdicos. En los pacientes con fístula arteriovenosa podemos encontrar hipertensión pulmonar y aumento del gasto cardíaco.

El trastorno electrolítico encontrado con más frecuencia es la hiperpotasemia. Los pacientes con deterioro importante de la función renal pueden tener acidosis metabólica crónica, aunque suele ser leve y compensada con una hiperventilación crónica. La hipocalcemia es frecuente en pacientes sometidos a diálisis.

Los pacientes con ERC pueden tener disfunción plaquetaria y alteración de la coagulación a pesar de tener un adecuado número de plaquetas o con tiempos de trombina y tromboplastina parcial activado normales.

Debemos tener un control riguroso de la glucemia preoperatoria ya que estos pacientes pueden presentar neuropatías autónoma y periférica.

La anemia es frecuente en estos pacientes por disminución de la producción de eritropoyetina por parte de los riñones. Debe ser tratada con eritropoyetina y hierro para mantener una hemoglobina ≥ 11 g/dl. También se deben valorar las enfermedades del aparato respiratorio concomitantes asociadas a la ERC (derrame pleural, pleuritis, hipertensión pulmonar, apnea obstructiva del sueño).

Los pacientes con riesgo de insuficiencia renal perioperatoria son los que presentan una insuficiencia renal previa que se someten a procedimientos que implican la administración de contrastes, especialmente si además padecen diabetes mellitus. Es importante identificar a estos pacientes con el objetivo de mantener una correcta hidratación y evitar la hipovolemia, administrar bicarbonato sódico y evitar en lo posible el contraste.

En el caso de que el paciente esté en diálisis es importante saber cuándo se realizó la última diálisis. El paciente se debe dializar al menos 24 horas antes de la cirugía.

Muchos fármacos son metabolizados o eliminados por el riñón, como es el caso de las heparinas y además estas no son eliminadas por la diálisis, por lo que hay que ser cuidadoso con su administración.

Aparte de la historia clínica debemos valorar una analítica con hemograma, coagulación y bioquímica con electrolitos (sodio, potasio, cloro, calcio, fosforo), glucemia, albúmina, nitrógeno ureico y creatinina, análisis de orina y electrocardiograma. Este puede presentar alteraciones como hipertrofia ventricular, pericarditis urémica u otros trastornos inespecíficos. En ciertos pacientes puede estar indicada la radiografía de tórax, como el caso de infección o sobrecarga de volumen. Si el paciente presenta insuficiencia cardiaca o valvulopatía puede ser útil tener una ecocardiografía. Los pacientes sometidos a diálisis y que van a ser sometidos a cirugía de riesgo moderado o alto deben tener un control de electrolitos y coagulación 2 horas después de la sesión de diálisis.⁹⁴

Posterior a la cirugía hay que programar la diálisis en las 24 horas siguientes pero no de forma inmediata debido a la pérdida de aguda de volumen y las alteraciones hidroelectrolíticas postoperatorias.

Los factores preoperatorios predictores de disfunción renal postoperatoria son:

- 1- Incremento de la creatinina o historia de disfunción renal.
- 2- Disfunción ventricular izquierda.
- 3- Edad avanzada.
- 4- Ictericia.
- 5- Diabetes mellitus.

3.2.8.2 Monitorización.

La monitorización básica estándar es suficiente en este tipo de pacientes. Incluye pulsioximetría, presión arterial no invasiva (en función del deterioro renal puede ser recomendable la presión arterial invasiva), electrocardiograma, capnografía, temperatura y bloqueo neuromuscular. Este se debe realizar con estimulación eléctrica de un nervio periférico, medido mediante aceleromiografía. Esta es la única manera de asegurar una reversión completa del bloqueo al terminar la anestesia al objetivar un TOF > 90%.⁶²

No es preciso pero también se puede utilizar una vía venosa central, con el fin de medir el balance hídrico por su correlación con la presión venosa central. Los pacientes de alto riesgo o que van a ser sometidos a trasplante renal sí pueden verse beneficiados de la monitorización de la presión venosa central y la presión arterial invasiva.

Se deben realizar controles seriados de glucemia, electrolitos y gasometría arterial.

3.2.8.3 Fármacos.

La mayoría de los fármacos que utilizamos en anestesia y que tienen una actividad importante sobre el sistema nervioso central y periférico son electrolitos débiles, que no se disocian con facilidad, y liposolubles al no estar ionizados. Entre estos fármacos incluimos los narcóticos, barbitúricos, fenotiazidas, derivados de las butirofenonas, benzodiazepinas, ketamina y los anestésicos locales.

Cuando estos fármacos circulan por el torrente sanguíneo y llegan al riñón son excretados y reabsorbidos prácticamente en su totalidad por las células tubulares renales. Así la finalización de su efecto no depende de su excreción renal, sino de su

redistribución y metabolismo por el organismo. Después de su metabolismo y biotransformación, en formas polares e hidrosolubles, son excretados por la orina.

Hay otro tipo de fármacos que por sus características biológicas si pueden tener modificada su duración de acción en pacientes con disminución de la función renal, entre ellos los relajantes musculares, inhibidores de la colinesterasa, algunos antibióticos y diuréticos tiazídicos entre otros.

A la hora de elegir el fármaco en un paciente con ERC hay que tener en cuenta el aclaramiento de ese fármaco, la posible acumulación de productos tóxicos o activos, y evitar el uso de fármacos nefrotóxicos.

3.2.8.4 Anestésicos inhalatorios.

Los agentes inhalatorios son metabolizados en parte por el hígado, produciendo metabolitos hidrosolubles no volátiles que son eliminados por la orina. El efecto sobre el sistema nervioso central del agente inhalatorio depende de su eliminación pulmonar, no de la renal, por lo que la alteración en la función renal no va a modificar la respuesta del organismo antes estos agentes.

En el caso del halotano aproximadamente un 25% se metaboliza a ácido trifluoroacético, que es eliminado por la orina, sin que se altere su efecto a pesar de estar deteriorada la función renal, y siendo las dosis eliminadas mínimas y sin efectos nefrotóxicos.

Lo mismo sucede con enflurano e isoflurano. Las concentraciones plasmáticas de fluoruro inorgánico tras su metabolismo hepático son mínimas, sin llegar al umbral nefrotóxico de 50 μM incluso en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.⁹⁵

El desflorano es considerado uno de los agentes inhalados más seguros para pacientes con insuficiencia renal. No es degradado ni por la cal sodada ni por el hígado. La concentración de flúor inorgánico tras su metabolismo es mínima y varios estudios demuestran que no altera los parámetros de daño renal.

El sevofluorano es más inestable con la cal sodada y sufre un mayor metabolismo hepático, con concentraciones de flúor inorgánico que rondan el límite de seguridad de 50 μM . Cuando se utilizan flujos bajos de gas fresco el compuesto A (uno de sus metabolitos) se puede acumular dentro del circuito de anestesia. Este compuesto A ha demostrado toxicidad renal en ratones, pero no en humanos.⁹⁶ La utilización de sevofluorano a bajos flujos no causa daño renal, no hay alteración de la creatinina ni del aclaramiento de creatinina, se considera seguro en este tipo de pacientes y no se ha observado relación entre en compuesto A y la insuficiencia renal. Además se han demostrado efectos antiinflamatorios del sevofluorano que protegen contra el daño de la isquemia-reperfusión.⁹⁷

En general se considera que los anestésicos inhalados disminuyen el filtrado glomerular, la diuresis, la excreción renal de sodio y el flujo sanguíneo renal aunque respecto a esto último hay datos contradictorios. Estas alteraciones probablemente son debidas a la pérdida de la autorregulación renal y factores neurohumorales. Podemos considerar que todos los anestésicos inhalados son adecuados en pacientes con deterioro de la función renal ya que la reversión de sus efectos depende de su eliminación pulmonar.⁹⁸

3.2.8.5 Opioides.

Morfina: Ésta es metabolizada por conjugación en el hígado produciéndose glucurónidos hidrosolubles que son eliminados a través de la orina. Además el riñón también interviene en un 40% en su conjugación. En los pacientes con insuficiencia renal se produce un acúmulo de metabolitos activos como la morfina-6-glucurónido, con riesgo potencial de depresión respiratoria. Por lo tanto la morfina no se considera

-----Introducción. Insuficiencia renal crónica
como tratamiento de elección en pacientes con insuficiencia renal, y si se utiliza hay que hacerlo con vigilancia constante de la función ventilatoria.⁹⁹

Meperidina: Igual que la morfina, la meperidina tiene metabolitos activos que son eliminados vía renal. Entre ellos destaca la normeperidina, con efectos analgésicos y excitadores sobre el sistema nervioso central. No se considera de elección en pacientes con insuficiencia renal, debiendo tener las mismas precauciones que con la morfina en caso de utilizarla.

Fentanilo y derivados: Estos fármacos no ven modificada su función en pacientes con insuficiencia renal. En el caso del alfa-fentanilo puede verse ligeramente modificada por una disminución de la unión a proteínas con una mayor fracción de fármaco libre y una disminución del volumen de distribución inicial, aunque los efectos son mínimos.⁹⁹ En el caso del remifentanilo no hay ningún tipo de alteración.

Hidromorfona: Uno de sus metabolitos activos, la hidromorfona-3-glucurónido se acumula en pacientes con filtrado glomerular menor de 30 ml/min, por lo que debe utilizarse con precaución.

3.2.8.6 Tiopental.

Es metabolizado en el hígado, y la reversión de su efecto se debe a su redistribución. Circula unido a proteínas en un 75% y su constante de disociación (pK_a) está en el rango fisiológico. Los pacientes con insuficiencia renal tienen una disminución de proteínas circulantes y acidosis; ambos hacen que el fármaco circule en su forma no ionizada, y por lo tanto no unida y activa entre un 15% y un 28% más que en un paciente con función renal normal. En estos pacientes hay que reducir la dosis administrada teniendo en cuenta estas alteraciones. El metohexital se comporta de la misma manera.

3.2.8.7 Benzodiazepinas.

Son metabolizadas en el hígado mediante oxidación microsomal y conjugación con ácido glucurónico. Estos metabolitos son activos y son eliminados por el riñón. Por lo tanto, los pacientes con un deterioro de la función renal pueden sufrir acumulación de estos metabolitos. En el caso del midazolam, su principal metabolito activo es el α -hidroximidazolam, con una potencia estimada de un 20-30% la del midazolam, y su acúmulo puede producir sedación profunda. El diazepam tiene dos metabolitos activos, el oxacepam y el desmetildiazepam, que al acumularse provocan un aumento del tiempo de efecto del fármaco. El loracepam tiene cinco metabolitos, siendo el principal inactivo, por lo que el acúmulo de estos tiene menor importancia que con las anteriores benzodiazepinas. El flumazenilo también es metabolizado en el hígado y tiene un rápido aclaramiento plasmático. Sus metabolitos son inactivos y excretados por el riñón, pero al ser estos inactivos no se va a modificar su efecto en pacientes con disminución de la función renal.¹⁰⁰

3.2.8.8 Propofol.

Es metabolizado por el hígado por conjugación con ácido glucurónico y sulfato, obteniéndose metabolitos inactivos que se eliminan por la orina. Además hay un metabolismo extrahepático que se realiza a nivel renal e intestinal, donde los microsomas de estos tejidos forman glucurónido de propofol, y también se metaboliza a nivel pulmonar, donde disminuye su concentración plasmática un 20-30% tras su paso por los pulmones. Menos del 1% se excreta sin modificar por la orina y el 2% por las heces. Podemos decir que el propofol se puede emplear con seguridad en pacientes con deterioro de la función renal. En pacientes sometidos a trasplante renal se demostró que necesitaron una dosis un 40-60% mayor para la inducción, sin que se conozca el motivo exacto de esto.¹⁰¹ Por otro lado el propofol no afecta a la función renal, en casos de infusión prolongada puede provocar que el color de la orina adopte un tono verdoso debido al acúmulo de fenoles en la orina, sin que esto afecte a la función renal. También puede provocar un aumento de la excreción de uratos por la

-----Introducción. Insuficiencia renal crónica
orina, manifestándose como orina turbia.¹⁰² Se considera un fármaco seguro para inducción y mantenimiento en pacientes con ERC.

3.2.8.9 Relajantes musculares.

A-Relajantes musculares despolarizantes: Succinilcolina.

Es un relajante muscular despolarizante metabolizado por pseudocolinesteras plasmáticas, dando ácido succínico y colina, que son inactivos. Uno de los metabolitos intermedios es la succinilmonocolina que es excretado por el riñón, por lo que no es recomendable la administración de grandes dosis, como la infusión continuada, en pacientes con deterioro de la función renal. Por otro lado, en los pacientes con disfunción renal y uremia la concentración de pseudocolinesteras está reducida, pero esto no es significativo y no tiene repercusión sobre el efecto de la succinilcolina.¹⁰³ Hay que prestar atención a la concentración de los niveles plasmáticos de potasio ya que aumentan de forma rápida y transitoria 0,5 mEq/l tras la administración de succinilcolina. Los niveles de potasio vuelven a sus valores de inicio tras 10-15 minutos.¹⁰⁴ La hiperpotasemia puede producir graves alteraciones cardiovasculares, y ya que los pacientes con deterioro de la función renal pueden tener los niveles plasmáticos de potasio altos, deberemos evitar su uso si este es el caso. Cuando los niveles de potasio sean normales se pueden utilizar con seguridad. En los pacientes en hemodiálisis se puede utilizar si el paciente se ha dializado en las 24 horas previas a la operación o tiene el potasio sérico normal.

No es un fármaco de elección en pacientes con ERC, pero en el caso de posibilidad de vía aérea difícil y si los niveles de potasio son normales puede utilizarse con precaución.

B-Relajantes musculares no despolarizantes.

La insuficiencia renal provoca una disminución de la eliminación del fármaco o sus metabolitos activos por el riñón y disminución de las enzimas que metabolizan el fármaco. Esto afecta sobre todo cuando se administran dosis altas o repetidas, con un aumento de la duración de acción ya que el fármaco se acumula provocando un mayor tiempo de bloqueo neuromuscular al estar disminuida su eliminación. En el caso de dosis única la mayor duración de su efecto no es tan relevante, ya que a pesar de que por un lado se altera su eliminación, la mayor parte de la disminución de la concentración plasmática se debe a un proceso de redistribución del compartimento efecto a los tejidos. (Tabla 15).

El **pancuronio** se elimina en un 15-20% vía hepática, siendo su principal vía de eliminación la renal. Su metabolito más importante, el 3-hidroxi pancuronio, es activo y tiene una farmacocinética y duración de acción similares al pancuronio. En los pacientes con alteración de la función renal el pancuronio tiene un aclaramiento disminuido y una duración de acción prolongada.¹⁰⁵

El **vecuronio** es metabolizado en su mayor parte por el hígado, aunque también es eliminado por el riñón en un 30%, incluyendo su principal metabolito el 3-desacetilvecuronio, con actividad bloqueante neuromuscular. En los pacientes con deterioro de la función renal sufre un aumento de la semivida de eliminación y una menor eliminación plasmática, con una prolongación de su efecto.^{106,107}

El **rocuronio** es eliminado por el hígado principalmente y menos de un 10% se excreta por la orina sin metabolizar. En este caso no hay metabolitos activos. En los pacientes con insuficiencia renal presenta una mayor duración de acción y se observa una disminución en el aclaramiento de un 39%, un aumento del volumen de distribución en un 123% y un aumento del tiempo medio de estancia un 84% respecto a los pacientes sin alteración de la función renal. A pesar de que la mayor parte del metabolismo del rocuronio es por vía hepática, los pacientes con alteración de la

función renal tienen alterada la farmacocinética y farmacodinamia y por lo tanto pueden tenerlo un mayor tiempo circulando por el plasma aumentando su duración de acción. Se cree que puede haber otras posibles causas que contribuyen a este efecto, como una alteración en la sensibilidad de los receptores de rocuronio o a la saturación de sitios de unión no específicos por moléculas endógenas debidas a la hiperuricemia o a las alteraciones electrolíticas y que provocan un aumento en la concentración plasmática limitando la redistribución de la molécula de rocuronio.¹⁰⁸

El **atracurio** es metabolizado por la vía de Hofmann y por hidrólisis enzimática del éster. Los productos de la degradación son eliminados por el riñón y el hígado pero son inactivos, por lo que este fármaco no va a alterar la semivida de eliminación plasmática ni ningún otro parámetro de su acción y puede utilizarse en pacientes con insuficiencia renal. Presenta el mismo tiempo de inicio de acción, duración y recuperación en los pacientes con o sin alteración de la función renal. Solo uno de sus metabolitos, la laudanosina, es activo y se elimina parcialmente por el riñón, por lo que puede aumentar su vida media con ligeros efectos cardiovasculares y estimulantes del sistema nervioso central, siendo estos efectos mínimos. Es un fármaco que puede ser útil en pacientes con alteración de la función renal.^{109,110}

El **cisatracurio** es el isómero IR *cis*-1'R del atracurio. Es metabolizado por la vía de Hofmann en un 77%, y el resto se elimina por excreción renal. Como la excreción renal supone únicamente el 16% de la eliminación del cisatracurio, en los pacientes con deterioro de la función renal el efecto sobre su duración de acción es mínimo.¹¹¹ El cisatracurio puede ser un relajante muscular útil en pacientes con ERC.¹¹²

El **mivacurio** es metabolizado por la pseudocolinesterasa en el plasma mediante hidrólisis por la butirilcolinesterasa a un monoéster y un amino alcohol que se excretan por la orina y la bilis y menos del 5% de la molécula se excreta sin metabolizar por la orina. En los pacientes con insuficiencia renal terminal presenta una duración de acción mayor, de unos 10-15 minutos en relación con el descenso de pseudocolinesterasas plasmáticas debidas a la uremia y a la hemodiálisis.¹¹³

Fármaco	Metabolismo	Eliminación		Metabolito	Paciente estudiado	Semivida de eliminación (horas)	Eliminación (mg/Kg/min)	Volumen de distribución (l/Kg)
		Riñón (%)	Hígado (%)					
Vecuronio	Hígado (30-40%)	40-50%	50-60%	3-OH vecuronio	Normales	0,9	5,3	0,20
					Anéfricos	1,4	3,1	0,24
Atracurio	Vía de Hofmann e hidrólisis de ésteres inespecífica (60-90%)	10-40%	Ninguna	Laudanosina, acrilatos, alcoholes y ácidos	Normales	0,3	6,1	0,18
					Anéfricos	0,4	6,7	0,22
Pancuronio	Hígado (10-20%)	85%	15%	3-OH pancuronio	Normales	1,7	1	0,14
					Anéfricos	8,2	0,3	0,14
Rocuronio	Ninguno	10-25%	>70%	Ninguno	Normales	0,71	2,9	0,207
					Anéfricos	0,97	2,9	0,264
Cisatracurio	Eliminación de Hofmann (77%)	16%	Ninguna	Laudanosina y acrilatos	Normales	--	5,2	0,031
					Anéfricos	--	--	--
Mivacurio	Butirilcolinesterasa (95-99%)	<5%	Ninguna	Monoéster y alcohol cuaternario	Normales	0,03	106	0,278
					Anéfricos	0,06	80	0,475

Tabla 15. Datos farmacocinéticos de los relajantes musculares en pacientes normales y pacientes anéfricos.^{62,114}

3.2.8.10 Reversores neuromusculares.

Anticolinesterásicos.

La inhibición de la acetilcolinesterasa en la unión neuromuscular prolonga la vida media de la acetilcolina y potencia su acción en los receptores nicotínicos, superando de esta manera el efecto antagonista competitivo residual de los relajantes musculares. Sin embargo, la inhibición de la acetilcolinesterasa también da lugar a efectos muscarínicos tales como bradicardia, vómitos y broncoconstricción. Los anticolinesterásicos se combinan con agentes antimuscarínicos como atropina o glicopirrolato para contrarrestar estos efectos. El uso de glicopirrolato tiene mejor control de las secreciones y menores incidencias de arritmias que la atropina.¹¹⁵

La neostigmina sufre degradación por esterases plasmáticas y también sufre aclaramiento plasmático en un 50%,¹¹⁶ por lo tanto tiene una vida media prolongada y una disminución del aclaramiento en pacientes con fallo renal. Puede desencadenar bradicardia o bloqueo auriculoventricular, especialmente cuando se combina con atropina.

El edrofonio y la piridostigmina también tienen aclaramiento renal del 70%, por lo que en estos pacientes su vida media de eliminación es significativamente prolongada.¹¹⁷ La excreción renal tiene mucha importancia para la eliminación de los tres fármacos y está retrasada en pacientes con deterioro de la función renal en un grado igual o tal vez ligeramente mayor que la eliminación de los relajantes musculares.

3.2.9 Manejo anestésico.

El manejo anestésico de los pacientes con insuficiencia renal requiere un adecuado estado de hidratación que nos asegure una buena perfusión renal y gasto cardiaco. Los objetivos son evitar el deterioro de la función renal, evitar la

sobredosificación farmacológica y mantener el equilibrio hemodinámico e hidroelectrolítico.

Respecto a la elección de la técnica anestésica entre general o regional no hay diferencias significativas entre ambas técnicas.¹¹⁸ La anestesia general disminuye temporalmente el filtrado glomerular y la excreción de electrolitos. El deterioro renal suele ser de corta duración y reversible. La anestesia intradural y epidural también disminuyen la función renal, aunque en menor medida, no siendo una diferencia significativa respecto a la anestesia general.

El manejo hidroelectrolítico debe ser optimizado al máximo. La reposición se suele hacer con Suero Salino Fisiológico 0´9%, por su menor aporte de potasio. Por esa razón debemos evitar las soluciones tipo Ringer Lactato. Las soluciones Coloides se deben utilizar en pacientes con déficit severo de volumen, ya que van a permanecer más tiempo en el espacio intravascular. La Albumina se considera una segunda opción para cuando los Coloides están contraindicados. Las Gelatinas y Dextranos tienen efectos adversos sobre el riñón.

El control del dolor postoperatorio es fundamental para evitar la taquicardia y la hipertensión entre otras complicaciones. Se puede utilizar la analgesia epidural o analgesia controlada por el paciente o en perfusión con opioides como fentanilo, y con precaución, morfina o hidromorfona. Se deben evitar los antiinflamatorios no esteroideos e inhibidores de la ciclooxigenasa-2¹¹⁹ ya que son nefrotóxicos, y evitar el paracetamol.¹²⁰

3.2.10 Trasplante renal.

3.2.10.1 Técnica quirúrgica.

La implantación del riñón trasplantado se realiza a nivel de la fosa iliaca tanto izquierda como derecha. Se realiza una incisión de 20-25 cm desde la línea media de la

sínfisis del pubis hasta un punto situado a 2-3 cm supero medial a la espina iliaca antero superior. La anastomosis vascular se realiza sobre la arteria y vena iliaca externa, aunque puede realizarse sobre otros vasos. Se realiza anastomosis término-lateral (figura 5). El periodo de isquemia caliente es de 15-30 minutos aproximadamente. Posteriormente se rellena la vejiga mediante una sonda de Foley para facilitar la implantación del uréter. Una vez realizadas las anastomosis hay que prestar atención a la diuresis para detectar posibles compromisos uretrales o vasculares.¹¹⁸

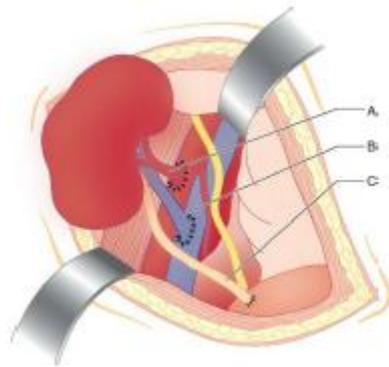


Figura 5. Cirugía del trasplante renal. A, Anastomosis termino-lateral entre arteria renal y arteria iliaca externa. B, Anastomosis termino-lateral entre la vena renal y vena iliaca externa. C, Anastomosis del uréter a la mucosa de la vejiga.¹²¹

3.3 SUGAMMADEX.

3.3.1 Estructura química.

Sugammadex es un nuevo agente sintetizado como reversor selectivo y específico de la relajación muscular producida por rocuronio. Es la molécula Org 25969, desarrollada por Organon International Schering-Plough y su nombre intentan describir su estructura de la siguiente manera: su= sugar, gamma y dex = ciclodextrina. Se utilizó por primera vez en humanos en el Hospital Stuivenberg de Amberes (Bélgica) en veintinueve voluntarios con dosis de 0,1 a 8 mg/Kg. Los resultados fueron comunicados en el Congreso Anual de la American Society of Anesthesiologists (ASA) celebrado en Orlando en 2002¹²², presentados y publicados en 2005.¹²³

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos formados por unidades de D-glucopiranososa producidos por la degradación enzimática del almidón. Según el número de unidades de glucosa que forman la ciclodextrina esta se nombra con una letra griega diferente, las más utilizadas son α -Ciclodextrina, β -Ciclodextrina, γ -Ciclodextrina y δ -Ciclodextrina, con 6, 7, 8 y 9 moléculas de glucosa respectivamente. El enlace entre las subunidades es de tipo α entre los carbonos 1 y 4 de los ciclos de la glucosa. Por la disposición tridimensional de las ciclodextrinas son receptores de otras moléculas, con una superficie externa hidrofílica y una cavidad hidrofóbica central, siendo en dicha cavidad donde se une a otra molécula hidrofóbica, que permite la formación de complejos de inclusión con una gran variedad de compuestos orgánicos e inorgánicos. Los complejos formados son hidrosolubles y altamente estables. Como las ciclodextrinas no tienen receptores específicos en el organismo, la probabilidad de provocar efectos secundarios es escasa. Se excretan por vía renal sin metabolizar, por lo tanto tienen una alta tolerancia biológica.¹²⁴

Estos complejos se han utilizado en la industria farmacéutica debido a sus múltiples aplicaciones, tales como aumentar la solubilidad de drogas insolubles o poco solubles en agua, aumentando su biodisponibilidad, evitar incompatibilidades entre

fármacos, mejorar la estabilidad térmica de principios activos lábiles y crear formulaciones con liberación controlada, entre otros. En el campo de la Anestesia se han utilizado en concreto para vehiculizar fármacos como el propofol, etomidato, ketoprofeno, bupivacaina espinal o midazolam nasal entre otros.^{125,126}

La molécula de sugammadex se consigue mediante la sustitución de cada sexto carbono de un grupo hidroxilo por un carboxilo tioeter y la sustitución de los grupos hidroxilo en el segundo, tercero y sexto carbonos por grupos lipofílicos en los átomos de glucosa de base, quedando con la estructura Ciclooctakis-(1→4)-[6-S-(2-carboxietil)-6-tio- α -D-glucopiranosil], con peso molecular de 2178 daltones.¹²⁷ La solución acuosa de sugammadex tiene un pH de 7.5 y una osmolaridad que oscila entre 300 y 500 mOsmol/kg. Estas modificaciones permiten, como veremos más adelante, una mejor encapsulación y unión con la molécula de rocuronio.¹²⁸ (Figura 6 y 7)

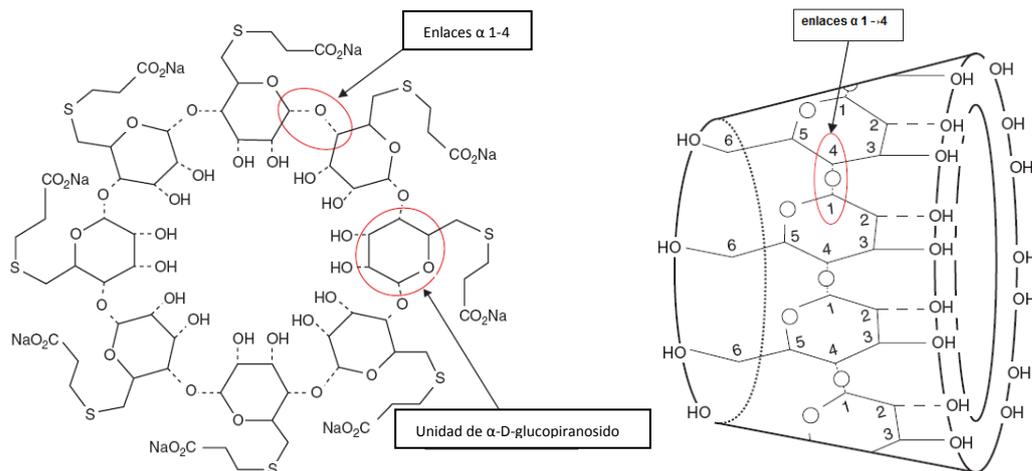


Figura 6. Estructura de sugammadex con sus ocho unidades de α -D-glucopiranosido y los enlaces α 1→4.¹²⁸

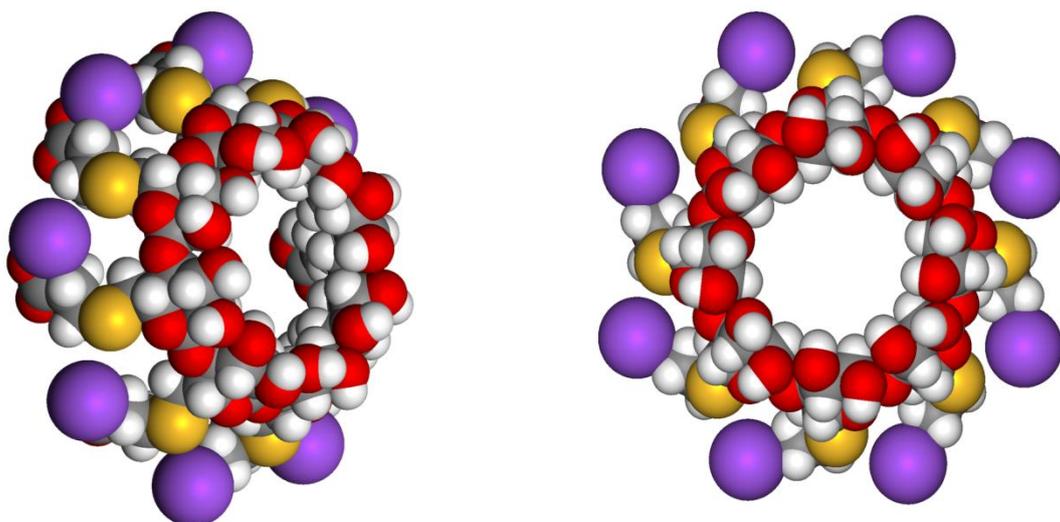


Figura 7. Estructura tridimensional de sugammadex.

Sugammadex se ha desarrollado específicamente para encapsular a las moléculas de relajantes musculares no despolarizantes (RNM ND) esteroideos, en concreto el rocuronio.¹²⁹ Este tiene en su estructura un grupo amino que es un nitrógeno cuaternario cargado positivamente. Todos los RNM ND de los que disponemos son compuestos de amonio cuaternario con al menos un átomo de nitrógeno cargado. Como antes dijimos, la γ -ciclodextrina tiene una cavidad interior lipofílica, siendo el exterior hidrofílico, debido a los iones cargados negativamente que hay en su superficie. Estas cargas iónicas negativas de la superficie de sugammadex atraen las cargas positivas del amonio cuaternario del RNM ND, atrayendo la molécula a la cavidad central de la ciclodextrina, donde queda atrapada formando un complejo de inclusión, que es estable y duradero debido a la modificación que incluye en su estructura interior ocho grupos carboxilo cargados negativamente, que van a aumentar la afinidad por rocuronio mediante la interacción electrostática. Además, al realizar esta modificación la repulsión electrostática entre grupos con la misma carga, va a ayudar a aumentar la cavidad y mantener abierta la zona de entrada al interior de la molécula, al contrario de lo que sucedía con las cadenas hidrofóbicas antes de la sustitución.^{127,129} Por lo tanto la unión de la molécula huésped con el interior de la ciclodextrina se debe a fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofóbicas y electrostáticas. De tal manera que los cuatro anillos hidrofóbicos del relajante esteroideo se fijan perfectamente al interior de la estructura de la ciclodextrina,

confirmado mediante la calorimetría y cristalografía de Rayos X.^{130,131,132} Una vez encapsulada la molécula de rocuronio, queda atrapada en el interior de la ciclodextrina.(Figura 8) La constante de asociación de esta unión es $2,5 \times 10^7 \text{ M}^{-1}$, esto quiere decir que por cada 25 millones de complejos sugammadex-rocuronio, únicamente uno se va a disociar, por lo que la efectividad de esta molécula es dosis dependiente.^{132,133} Se han intentado desarrollar otras ciclodextrinas que se unan al rocuronio, pero ninguna es tan eficaz como la molécula de sugammadex.

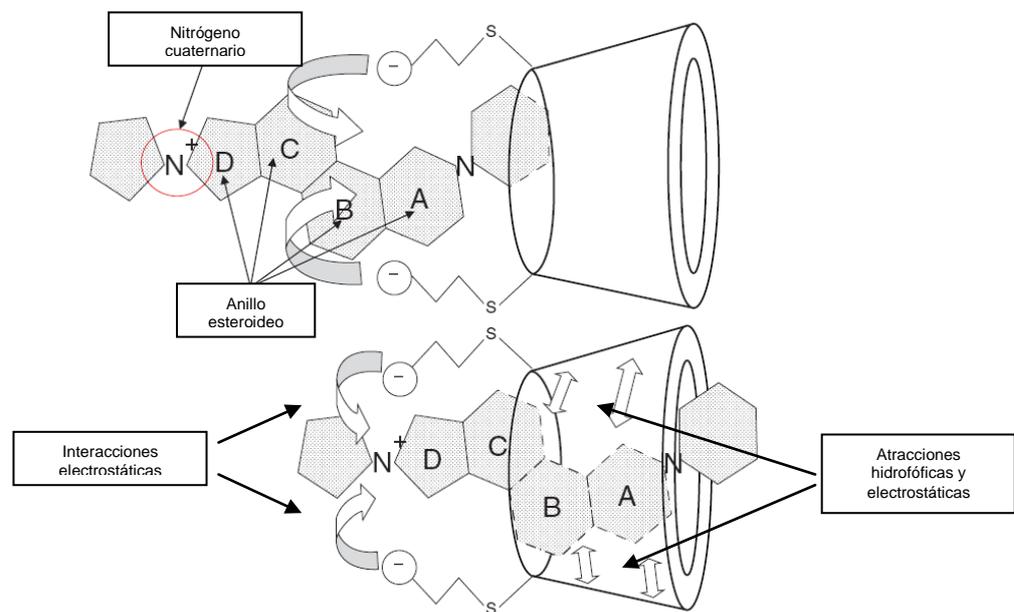


Figura 8. Proceso de encapsulación: los grupos carboxilo de sugammadex interactúan con los anillos esteroideos A, B, C y D de la molécula de RNM ND aminoesteroideo atrapándolos dentro de la cavidad de la ciclodextrina por atracciones hidrofóbicas y termodinámicas y es fortalecido por interacciones adicionales electrostáticas con el grupo carboxilo.¹³⁴

Por lo tanto sugammadex tendrá afinidad por los RMN ND aminoesteroideos, que poseen ese grupo amino, siendo más fuerte por rocuronio, y un poco más débil por vecuronio y por pancuronio, en este orden. No tendrá afinidad por los RNM ND del tipo benzilisoquinolinas como cisatracurio, atracurio o mivacurio ni por succinilcolina.¹³⁵

3.3.2 Mecanismo de acción.

Tras la administración intravenosa de sugammadex, se produce la formación del complejo sugammadex-rocuronio en una proporción 1:1, tras la interacción de las dos moléculas en el plasma. Esto hace que la concentración de rocuronio libre en plasma disminuya rápidamente, mientras que la concentración de rocuronio ligado a sugammadex aumenta, aunque este rocuronio está inactivo. El descenso del rocuronio libre en el plasma hace que se produzca un gradiente de concentración, con una difusión pasiva desde el receptor nicotínico postsináptico en la placa motora hasta valores inferiores al umbral necesario para conseguir una ocupación efectiva de los receptores, restaurando completamente la función neuromuscular. No hay disociación de este complejo en el plasma, y por lo tanto la concentración de rocuronio libre siempre disminuye. Al contrario que en una reacción enzimática, no hay reversibilidad del proceso. El complejo formado es de alta afinidad, tiene una muy baja tasa de disociación y no interactúa con el receptor de acetilcolina ni con la acetilcolinesterasa.^{136,137}

Mediante este mecanismo sugammadex revierte el bloqueo muscular, ya sea leve, moderado o profundo inducido por los RNM ND esteroideos. Esto nos ofrece la posibilidad de revertir el bloqueo neuromuscular desde el mismo instante en que se administra el relajante, con todas las ventajas que esto conlleva.^{138,139}

Sugammadex está aprobado en varios países, entre los que se encuentra España, para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio, en adultos, con dosis recomendadas entre 2-16 mg/Kg, dependiendo del nivel del bloqueo en el momento de su administración e independientemente de la técnica anestésica utilizada.¹⁴⁰ Para un bloqueo neuromuscular profundo se recomienda una dosis de 4 mg/kg, con un tiempo medio de reaparición de T_4/T_1 a 0,9 de 2,7 min. Para un bloqueo neuromuscular moderado se recomienda una dosis de 2 mg/kg, con un tiempo medio de reaparición de T_4/T_1 a 0,9 de 1,4 min. Para la reversión inmediata, entendida como la reversión tras 3 min de la administración de 1,2 mg/kg de rocuronio, a dosis de 16

mg/kg, el tiempo medio de reaparición de T_4/T_1 a 0,9 es de 4,2 min.^{141,142} Además se ha aprobado su uso para pacientes pediátricos a una dosis de 2 mg/Kg.^{143,144}

3.3.3 Farmacocinética.

Sugammadex es una molécula hidrosoluble. Su volumen de distribución es de 10-15 litros, igual al volumen extracelular, y el tiempo medio de eliminación ($t_{1/2\beta}$) es de 2,2 horas. Su aclaramiento es de 120 ml/min², similar a la tasa de filtrado glomerular. Algunos estudios han encontrado un aclaramiento menor, entre 84 y 93 ml/min para el complejo sugammadex-rocuronio.^{123,145} Esta disminución en el aclarado puede ser debida a una posible reabsorción en el túbulo renal o por la unión a alguna proteína en el plasma. (Tabla 16)

	Rocuronio	Sugammadex	Sugammadex + rocuronio
Aclaramiento (l/min)	0,353 (17)	0,109 (4,3)	0,109 (4,3)
Volumen de distribución central V1 (l)	3,58 (17)	3,470 (10)	3,47 (10)
Aclaramiento intercompartmental 1-2 Q2 (l/min)	0,565 (19)	0,879 (14)	0,427 (17)
Volumen de distribución periférico V2 (l)	3,260 (4,0)	4,750 (14)	2,30 (17)
Aclaramiento intercompartmental 2-3 Q3 (l/min)	0,134 (6,0)	0,0876 (12)	0,21 (25)
Volumen de distribución periférico V3 (l)	7,640 (23)	5,860 (9,5)	8,93 (32)
Constante de disociación (K_{e0}) (1/min)			0,00216 (16)

Tabla 16. Parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de rocuronio, sugammadex y el complejo sugammadex-rocuronio.¹⁴⁶

Datos como: valor (%).

La farmacocinética de sugammadex cuando se administra solo y sin anestesia o si es administrado en presencia de rocuronio es distinta¹⁴⁶, con una concentración en plasma de sugammadex más alta en caso de ser administrado con rocuronio en el contexto de una anestesia (tabla 16). Esta diferencia se refleja en un valor un 50% menor del volumen de distribución periférico (V2), además de un valor 2,4 veces más alto para el aclaramiento intercompartimental entre el volumen de distribución periférico 2 y 3 y un 52% más bajo para el volumen de distribución periférico (V3) para el complejo sugammadex-rocuronio, comparado con sugammadex solo.¹⁴⁶ A pesar de que la formación del complejo no se puede excluir como causa de esa diferencia farmacocinética, las diferencias pueden ser debidas al efecto de la anestesia, ya que esta modifica los flujos sanguíneos regionales pudiendo explicar las diferencias en los parámetros de distribución, sin que conlleve una repercusión clínica.

Sugammadex no es metabolizado y se excreta por la orina, independientemente de la dosis administrada.^{145,147} Su excreción renal en 24 horas es de 48-86%, con un 70% en las primeras 6 horas y un 90% en las primeras 24 horas. Se elimina de forma inalterada por el riñón (figura 9). Menos del 0,02% se excreta por heces o por el aire exhalado (medido mediante radiactividad).¹⁴⁷ De esta manera, la excreción renal de rocuronio está aumentada al utilizar sugammadex, pasando a ser similar a la de esta última, ya que se excreta como parte del complejo sugammadex-rocuronio. La excreción media de rocuronio en orina a las 24 horas aumenta de un 26% a un 58-74% al administrar sugammadex en dosis de 4-8 mg/kg, ya que el rocuronio encapsulado por sugammadex no sufre excreción biliar.¹⁴⁵

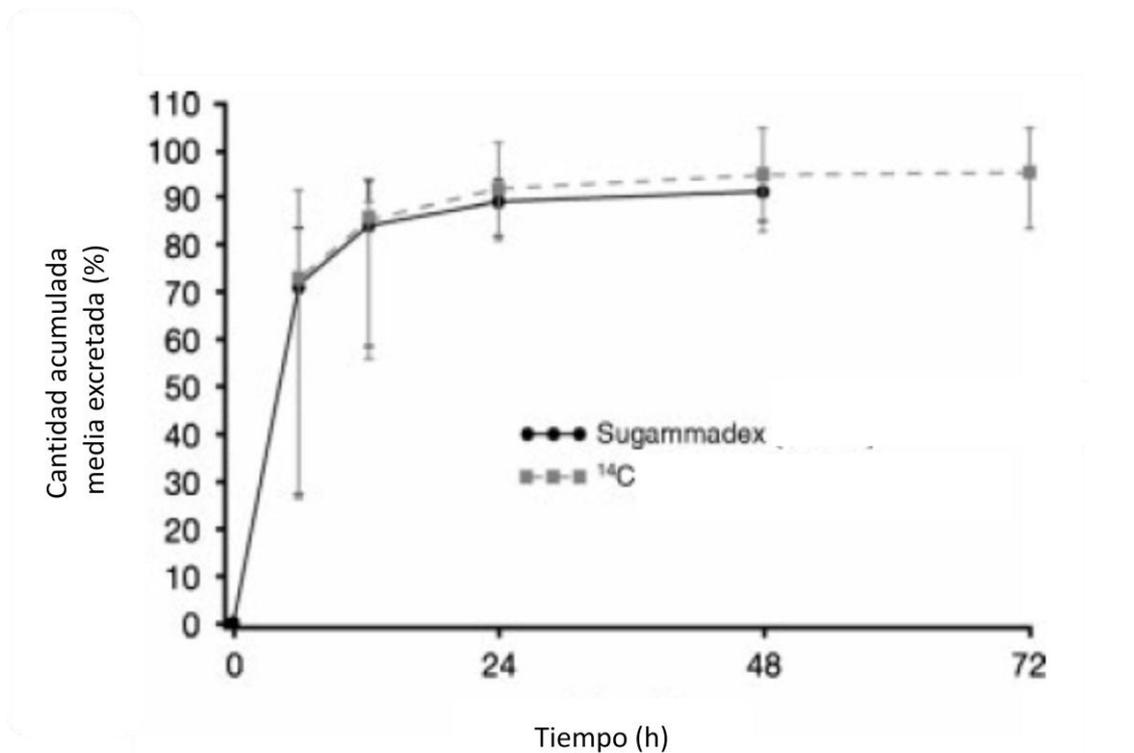


Figura 9. Porcentaje medio acumulado de dosis total de C^{14} (carbono 14) y dosis de Sugammadex excretada en la orina durante 48 horas.¹⁴⁷

Sugammadex tiene una baja unión a proteínas, una mínima penetración de la barrera hemato-encefálica (<3% en ratas), y un mínimo paso transplacentario (<6% en ratones y conejos).¹⁴⁸

Tanto sugammadex como rocuronio tienen unos modelos farmacocinéticos de tres compartimentos (figura 10). El complejo sugammadex-rocuronio se comporta como la molécula de sugammadex sola, con tres fases formándose el complejo en el compartimento central:¹⁴⁶

- Sugammadex libre.
- Rocuronio libre.
- Complejo sugammadex-rocuronio.

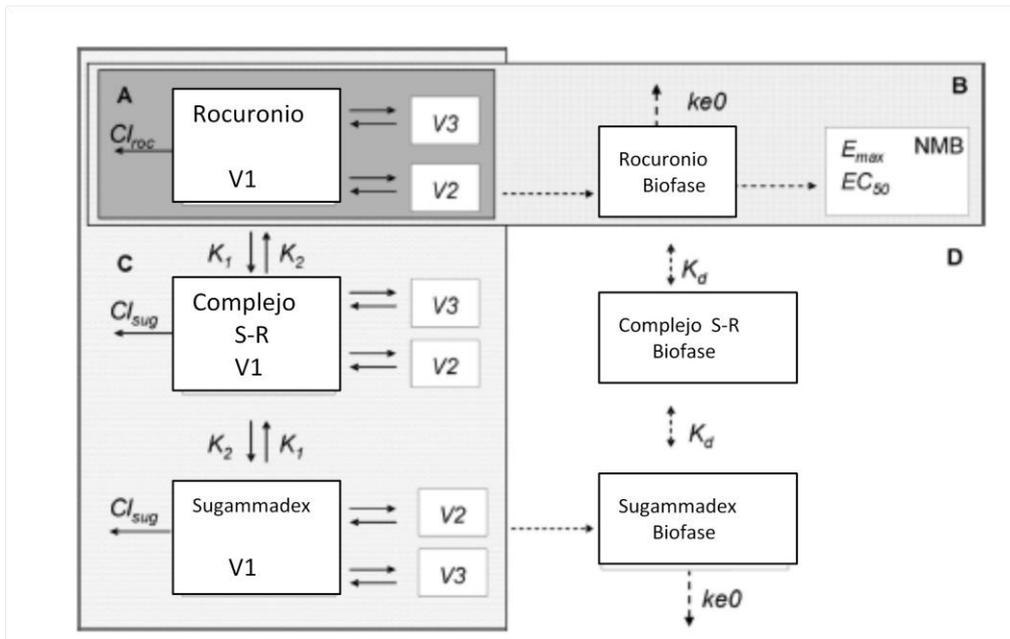


Figura 10. Representación esquemática del modelo de interacción farmacocinético-farmacodinámico (PK-PD) de rocuronio y sugammadex. (A) Modelo PK para rocuronio solo; (B) modelo PK-PD para rocuronio solo; (C) Modelo PK de interacción; (D) modelo PK-PD de interacción; Cl_{roc} = Aclaramiento de rocuronio; Cl_{sug} = Aclaramiento de sugammadex; EC_{50} = concentración al 50% de máximo efecto; E_{max} = máximo efecto; K_1 = Constante de asociación; K_2 = Constante de disociación. K_d = Constante de equilibrio; ke_0 = Constante de distribución entre el primer compartimento periférico y el compartimento biofase; NMB= bloqueo neuromuscular; V1= Volumen del compartimento central; V2= volumen del primer compartimento periférico; V3= volumen del segundo compartimento periférico.¹⁴⁶

Este modelo de interacción farmacocinética¹⁴⁶ asume que la unión de sugammadex y rocuronio se produce en el compartimento central de forma rápida y puede predecir el aumento del complejo que se observa en el compartimento central. Produce una disminución de rocuronio libre en el plasma de tal forma que por difusión al plasma disminuye el rocuronio libre en el compartimento efecto que en este caso es la placa neuromuscular. Esto coincide con el mecanismo de acción propuesto para sugammadex.

3.3.4 Eventos adversos

Los datos acerca del uso de sugammadex en los ensayos clínicos demuestran que es bien tolerado y seguro, al igual que el resto de ciclodextrinas.¹²⁸ Los efectos adversos comunicados tras su uso son náuseas, vómitos, cefalea, pirexia, escalofríos, dolor y/o sequedad faríngea y laríngea, tos, dolor de espalda, taquicardia, bradicardia, eritema leve e hipertensión arterial, siendo los más frecuentes ($\geq 2\%$) hipotensión leve, estreñimiento, hiperactividad y disgeusia.¹⁴⁸ (Tablas 17-1 y 17-2)

Varios estudios han objetivado un aumento en la orina de creatinina, $\beta 2$ microglobulina, microalbúmina y N-acetil- β -glucosaminidasa (NAG). Las células de epitelio proximal de la nefrona tienen una alta actividad metabólica y una gran susceptibilidad a la hipoxia. La NAG es una enzima que se encuentra en estas células y su aumento en la orina se relaciona con un daño tubular por isquemia. Los valores de estos compuestos vuelven a la normalidad en 24 horas, y no se han objetivado secuelas a largo plazo.^{136,149}

Se han descrito dos casos de broncoespasmo en el momento de la extubación tras la administración de sugammadex, que se resolvieron con la administración de terbutalina y albuterol, respectivamente.¹⁵⁰

Hay descritos 6 casos de una posible reacción alérgica a sugammadex, en estudios con voluntarios sanos, estando uno confirmado mediante un test de piel positivo.¹³⁵ Se comunicó un caso de reacción de hipersensibilidad en un paciente sano voluntario que recibió dosis de 32 mg/kg de sugammadex sin administración de relajante muscular.¹⁴⁸

Sugammadex se ha asociado a un aumento en el tiempo de tromboplastina parcial activa y en el tiempo de tromboplastina relacionado con la dosis administrada, aunque no ha tenido relevancia clínica.¹⁵¹ Hasta ahora se han realizado poco estudios

al respecto pero según lo publicado por Raft¹⁵² y Rahe-Meyer¹⁵³ no hay alteración de la coagulación cuando se utilizan dosis de sugammadex de 2 y 4 mg/kg.

El perfil de seguridad es similar al del resto de ciclodextrinas utilizadas como agentes encapsuladores de fármacos. Los efectos adversos encontrados no parecen estar en relación con la dosis administrada. En la literatura hay descrito un caso de administración de una dosis errónea de sugammadex de 40 mg/kg sin ningún efecto cardiovascular.¹⁵⁴ Peeters estudió la tolerabilidad de sugammadex a dosis altas encontrando la disgeusia como el efecto secundario más común, y demostrando la seguridad de sugammadex con dosis de hasta 96 mg/kg.¹⁵⁵

Estudio. Año	Número de pacientes	Efectos secundarios severos Número de pacientes. Dosis	Efectos secundarios. Pacientes afectados (%)
Amao. 2007 ¹⁵⁰	77	Broncoespasmo 2 pacientes. 4 mg/Kg	<ul style="list-style-type: none"> No específica
Dahl. 2007 ¹⁵⁶	76	Alargamiento del QTc 2 pacientes. 2.0 mg/Kg y 4.0 mg/Kg	<ul style="list-style-type: none"> No específica
De Boer. 2009 ¹⁵⁷	36	0	<ul style="list-style-type: none"> Diarrea. 1 (2.8%) Signos de insuficiente profundidad de la anestesia. 1 (2.8%)
Flockton. 2008 ¹⁴⁹	34	0	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones en el análisis de orina. 2 (5.9%) Alteración de la sensibilidad facial. 1 (2.9%) Nauseas. 1 (2.9%) Rigidez. 1 (2.9%) Temblor. 1 (2.9%)
Groudine. 2007 ¹⁵⁸	50	0	<ul style="list-style-type: none"> Signos de insuficiente profundidad anestésica (tos y movimiento) 1 (2.0%) Mareo moderado. 1 (2.0%) Bradicardia. 1 (2.0%) Alteración en el análisis de orina (B2 microglobulina). 1 (2.0%)
Puhringer. 2008 ¹⁵⁹	157	Alargamiento del intervalo QTc 1 paciente. 4.0 mg/Kg	<ul style="list-style-type: none"> Signos de insuficiente profundidad anestésica (tos y movimiento) 6 (3.8%) Nauseas 6 (3.8%) Vómitos 6 (3.8%)
Shield.2006 ¹⁶⁰	30	Fibrilación auricular e insuficiencia respiratoria 1 paciente. 0.5 mg/Kg	<ul style="list-style-type: none"> Nauseas. 2 (6.6%) Vómitos. 1 (3.3%) Rigidez. 1 (3.3%) Pirosis. 1 (3.3%) Boca seca. 1 (3.3%) Agitación. 1 (3.3%) Poliuria y retención urinaria. 1 (3.3%) Disnea. 1 (3.3%)

Tabla 17-1. Efectos secundarios en los principales estudios de sugammadex en comparación con neostigmina y placebo.

Estudio	Número de pacientes	Efectos secundarios severos Número de pacientes. Dosis	Efectos secundarios. Pacientes afectados (%)
Sorgenfrei 2006 ¹³⁶	22	Hipotensión. 1 paciente. 3 mg/Kg	<ul style="list-style-type: none"> Alteraciones en la orina (Albuminuria). 6 (27.0%) Signos de insuficiente profundidad anestésica (tos y movimiento). 3 (13.6%) Hipotensión. 2 (9.0%) Vómitos. 2 (9.0%) Sensación distérmica. 1 (4.5%) Vértigo y náusea. 1 (4.5%) Rinitis. 1 (4.5%) Parosmia. 1 (4.5%)
Sparr. 2007 ¹⁴⁵	98	0	<ul style="list-style-type: none"> Signos de insuficiente profundidad de la anestesia. 18 (20.5%). Mueca de dolor. 1 (1.36%) Chupeteo. 2 (2.27%) Alteración en la entropía. 4 (4.5%) Movimientos. 7 (7.9%) Tos. 10 (11.4%)
Gijsenberg.2005 ¹²³	29	0	<ul style="list-style-type: none"> Tos. 1(3%) Boca seca. 3 (9%) Alteración de la temperatura. 1 (3%) Disgeusia.2 (6%) Parosmia.1 (3%) Parestesias.1(3%)
Suy. 2007 ¹⁶¹	80	0	<ul style="list-style-type: none"> Molestia abdominal leve. Eritema leve. Retardo en el despertar.
Rex. 2005 ¹⁶²	87	0	<ul style="list-style-type: none"> Prolongación del intervalo QTc.

Tabla 17-2. Efectos secundarios en los principales estudios de sugammadex en comparación con neostigmina y placebo.

Sugammadex no ha demostrado toxicidad ni teratogenicidad reproducible en animales. No tiene actividad farmacológica intrínseca, aunque es necesario evaluar sus efectos potenciales por su unión a sustancias esteroideas. Aunque sugammadex se une a tejidos mineralizados como hueso o diente de rata, tiene un amplio margen de seguridad en humanos.^{135, 148}

3.3.5 Interacciones con otros fármacos.

El complejo formado por sugammadex rocuronio es de alta afinidad. Además sugammadex se puede unir a otras moléculas esteroideas y no esteroideas como la cortisona, hidrocortisona, aldosterona, atropina y verapamilo con las que forma complejos, pero éstos son 120 a 700 veces más débiles que el complejo formado con rocuronio debido a que no existen interacciones electrostáticas con los grupos carboxílicos de sus moléculas.¹²⁹ La interacción del sugammadex con otros relajantes neuromusculares como la succinilcolina y los derivados benzilquinolínicos (atracurio, cis-atracurio y mivacurio) y anestésicos como propofol y sevoflurano es mucho más baja o inexistente respecto a los relajantes musculares no despolarizantes aminoesteroideos.¹⁶³

Sugammadex puede presentar interacciones con otros fármacos si este se une a ellos y desplaza al relajante muscular, como por ejemplo con toremifeno, flucloxacilina o ácido fusídico. El toremifeno es un fármaco que se emplea en el tratamiento del cáncer de mama por su acción antiestrogénica. El ácido fusídico es un inhibidor de la síntesis proteica bacteriana que se emplea como agente bacteriostático. Ambos tienen una afinidad relativamente alta por sugammadex, por lo que pueden interferir en la recuperación del bloqueo neuromuscular hasta un TOF de 0,9, retrasando el tiempo habitual de la recuperación de la relajación muscular, o incluso puede presentarse la recurarización del paciente. Hay que tener la precaución de administrar el ácido fusídico y la flucoxacilina pasadas 6 horas del postoperatorio en caso de ser necesarias.¹⁴⁸

Otra posibilidad de interacción es que el sugammadex disminuya la dosis efectiva de anticonceptivos hormonales, provocando el mismo efecto que si se hubiera tomado la dosis diaria con 12 horas de retraso. En este caso se deben tomar las mismas precauciones que si no se estuviera tomando el anticonceptivo.^{128, 164, 165}

De los fármacos utilizados en anestesia, la constante de afinidad más alta es la del remifentanilo, que tiene el 0,2% de la constante de afinidad de sugammadex con rocuronio. Se necesitan más estudios acerca de las posibles interacciones medicamentosas con sugammadex.¹³⁵

En definitiva no hay descrita ninguna interacción de los fármacos anestésicos utilizados habitualmente.

3.3.6 Sugammadex en el paciente con insuficiencia renal.

Sugammadex es una molécula hidrosoluble que se elimina sin metabolizar por el riñón¹²³ por lo tanto en estos pacientes tienen una farmacocinética distinta.

Los primeros estudios al respecto en animales se realizaron en gatos, donde se ligaron las arterias renales para inutilizar los riñones, y se observó que sugammadex era capaz de revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio de una manera rápida y eficaz.^{166,167} Posteriormente Staals¹⁶⁸ analizó dos grupos de pacientes, uno con aclaramiento renal < 30 ml/min y otro control, y observó que sugammadex revierte el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, con tiempo tras administración de sugammadex hasta un TOF ratio de 0,9 de 1,65 min y 2,0 min respectivamente, concluyendo que sugammadex revierte el bloqueo neuromuscular de manera similar en pacientes sanos y pacientes con ERC.

	Pacientes con insuficiencia renal	Pacientes control
Área bajo la curva (µg/min/ml)	27500 (114)	1730 (34.8)*
Rango	6480-147000	1060-3330
Aclaramiento (ml/min)	5.5 (108)	95.2 (22.1)*
Rango	1.15–18.1	58.3–138
Volumen de distribución (litros)	16.0 (35.5)	13.8(20.5)
Tiempo ½ β (h)	35.7 (121)	2.3 (44.4)*

Tabla 18. Datos farmacocinéticos del complejo sugammadex-rocuronio en pacientes sanos y con enfermedad renal.¹⁶⁹

* Estadísticamente significativo P<0.05

Los datos se presentan como media geométrica (coeficiente de variación geométrico %).

Este mismo autor¹⁶⁹ realizó posteriormente un estudio farmacocinético en pacientes con enfermedad renal con aclaramiento de creatinina < 30 ml/min y describió que en estos pacientes, el complejo sugammadex-rocuronio tiene un aclaramiento disminuido (17 veces menor) y un tiempo de vida media unas 16 veces mayor, sin que esto repercuta en su correcto funcionamiento (tabla 18). Observó que la excreción renal del complejo sugammadex-rocuronio está disminuida en estos pacientes. Encontró una correlación entre el nivel de insuficiencia renal y el aclaramiento de sugammadex ($p < 0,0001$), aunque no está clara que esta sea una relación lineal. (Figura 11)

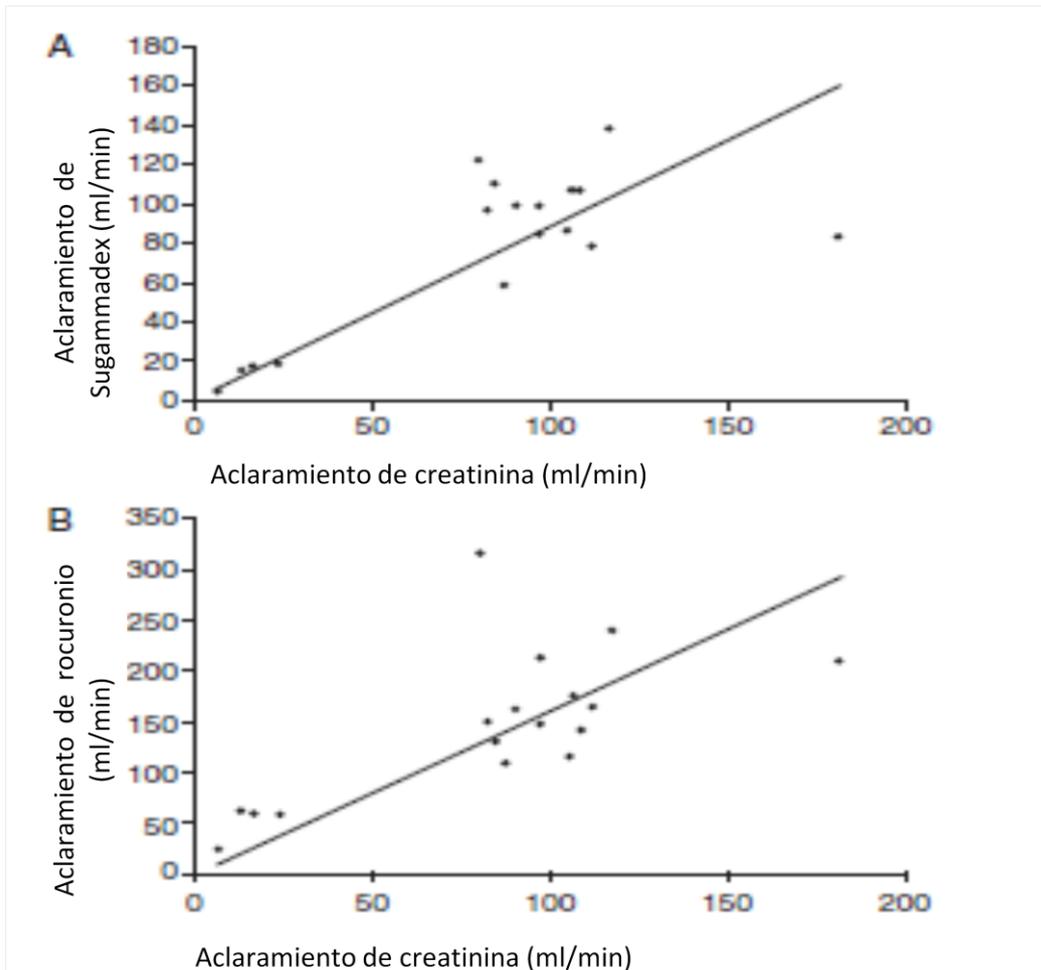


Figura 11. Gráfico de regresión del aclaramiento total plasmático de sugammadex (CL_S) y aclaramiento total plasmático de rocuronio (CL_R) comparado con el aclaramiento de creatinina (CL_{CR}) en pacientes control y pacientes con insuficiencia renal que no están en diálisis. A- Gráfico de regresión de sugammadex CL_S vs CL_{CR} (p=0,72) B- rocuronio CL_R vs CL_{CR} (p=0,60).¹⁶⁹

Como se observa en las gráficas de la figura 12 que comparan la concentración plasmática de sugammadex en pacientes con ERC y sin disfunción renal, al no haber otra ruta de eliminación o metabolización, sugammadex permanece mucho más tiempo circulando antes de ser eliminado por el riñón, con una relación directa con el aclaramiento renal. Por otro lado la molécula de rocuronio, al estar unida a sugammadex no se puede metabolizar o eliminar por otra vía que no sea la del complejo sugammadex-rocuronio. Durante la primera hora los niveles plasmáticos son iguales en ambos grupos, es a partir de aquí cuando la concentración disminuye en los pacientes con función renal normal, mientras que lo hace de forma mucho más lenta en los pacientes con ERC.¹⁶⁹

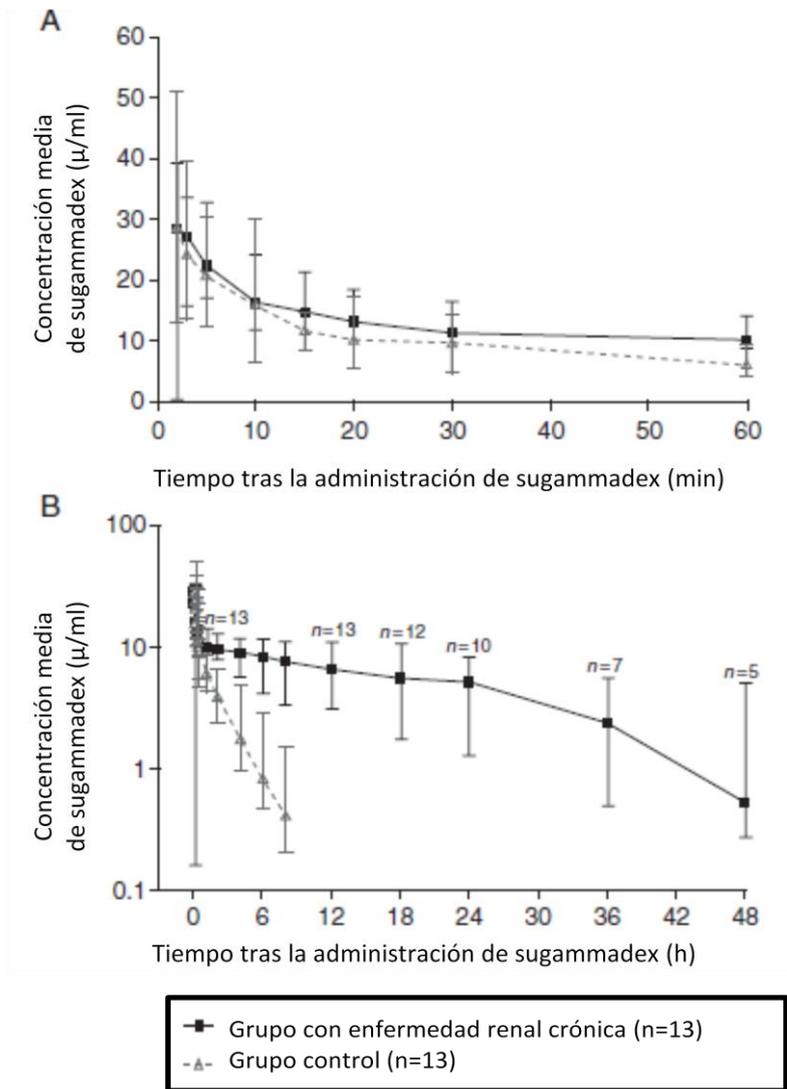


Figura 12. Grafica de evolución de sugammadex respecto al tiempo para pacientes con enfermedad renal crónica y pacientes control. A- Concentración media de sugammadex ($\mu\text{g/ml}$) respecto al tiempo (min) durante 60 minutos. B- Concentración media de sugammadex ($\mu\text{g/ml}$) respecto al tiempo (h) durante 48 horas.¹⁶⁹

Estos datos nos muestran que cuando el aclaramiento renal está disminuido el complejo sugammadex-rocuronio permanece circulando en el plasma durante más tiempo en los pacientes con ERC con diferencias farmacocinéticas evidentes respecto a los pacientes con función renal normal.

Por un lado aumenta el riesgo de efectos secundarios, aunque en los estudios realizados hasta el momento no hay descrito una mayor incidencia de estos.¹⁶⁸

Por otro lado cabría considerar la hipótesis de que el complejo deje de ser estable y se liberen moléculas de rocuronio de nuevo al compartimento efecto provocando una recurarización. En su estudio, Staals¹⁶⁸ realizó un estrecho control de estos pacientes durante 48 horas, sin observar ningún síntoma de recurarización.

En pacientes con ERCT el complejo permanece en plasma sin provocar efectos secundarios o episodios de recurarización. En estos pacientes el complejo es eliminado durante el proceso de diálisis. Según los datos recogidos por Cammu¹⁷⁰ la diálisis de alto flujo y con una duración de 6 horas, disminuyó en un 69% y un 75% la concentración plasmática de sugammadex y rocuronio tras la primera sesión y de un 50% en las posteriores sesiones.

Múltiples estudios demuestran que el complejo sugammadex-rocuronio es altamente estable,^{130,131,132} independientemente de su eliminación renal y aunque el complejo permanezca circulando por el plasma. Por lo tanto, sugammadex es efectivo en pacientes con insuficiencia renal, aunque se necesitan más estudios para afianzar estos hechos.

3.4 SUGAMMADEX E INTERVALO QT.

Varios estudios han descrito alteraciones en el intervalo QT tras la administración de sugammadex, aunque ninguno ha evidenciado alteraciones de la conducción cardíaca. Gijzenbergh¹²³ ya encuentra alargamiento del intervalo QT tras administrar sugammadex, aunque no es significativo. Posteriormente otros autores también describen episodios de aumento del intervalo QT tras la administración de sugammadex, aunque no tienen mayor repercusión y no está clara su relación con sugammadex.^{156,159,162}

Vanacker¹⁷¹ informa de un aumento del intervalo QTc tras sugammadex. Observó en el grupo con anestesia general con sevoflurano un aumento del intervalo QTc tras la administración de sugammadex 2 mg/kg en el minuto 2 y 30, mientras que en el grupo con anestesia general con propofol no encontró un aumento significativo del intervalo QTc. Este estudio no estaba diseñado específicamente para la valoración del intervalo QT; por otro lado está descrito que el intervalo QT puede ser alterado tanto por sevoflurano como por propofol. Aun así sugiere un posible aumento de QT tras administración inmediata de sugammadex.

Dahl¹⁵⁶ estudia el efecto de Sugammadex en pacientes con cardiopatía. Estudia ciento dieciséis pacientes para cirugía no cardíaca comparando sugammadex a 2 y 4 mg/kg frente a placebo. Se utilizó propofol en la inducción y mantenimiento de la anestesia. No encuentra alargamiento significativo de intervalo QT, pero si encuentra dos pacientes con ligero aumento del QT en el grupo en el que se administró sugammadex.

En el 2010 Pieter-Jam de Kam¹⁷² estudia el impacto sobre el intervalo QT de sugammadex a dosis de 4 y 32 mg/kg, asociado o no a rocuronio y vecuronio. En este caso no se observó aumento del intervalo QT. En el 2012¹⁷³ realiza otro estudio con sesenta y dos pacientes donde de nuevo evalúa el intervalo QT tras la administración de sugammadex a dosis de 4 y 32 mg/Kg. Los dos estudios se realizaron según las recomendaciones de de la guía "ICH E14" (para la evaluación clínica de la prolongación del intervalo QT/QTc y potencial proarrítmico de fármacos no antiarrítmicos). Ambos presentan particularidades, como el hecho de estudiar pacientes despiertos y no intubados, fuera del contexto de un proceso anestésico general, con las alteraciones fisiológicas que este provoca y las interacciones con los fármacos administrados.

En 2013, este mismo autor¹⁷⁴ evaluó el intervalo QT tras la administración de sugammadex a dosis de 4 mg/kg, en pacientes sometidos a anestesia general, usando como hipnótico sevoflurano o propofol. En este caso tampoco encontró alteraciones en el QT, tanto en el grupo de propofol como en el grupo de sevoflurano, a diferencia

de lo descrito por Vanacker. En este estudio se administró sugammadex en pacientes sometidos a anestesia general, aunque no se administró bloqueante neuromuscular, con lo que tampoco consigue reproducir fielmente las condiciones anestésicas en las que se administra el sugammadex.

La mayoría de los estudios concluyen que sugammadex no alarga el intervalo QT y puede utilizarse con seguridad, aunque pocos estudios están diseñados específicamente para la valoración del intervalo QT tras administración de sugammadex en pacientes bajo anestesia general y con relajación neuromuscular, y ninguno de ellos lo ha hecho en pacientes con alteración de la función renal.

4

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

4 PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.

4.1 Material y métodos.

4.1.1 Diseño del estudio.

Estudio cuasiexperimental tipo pre-post, prospectivo, consecutivo y multicéntrico.

Hipótesis principal.

Nuestra hipótesis de trabajo es que sugammadex prolonga el intervalo QT/QTc ≤ 10 ms, mientras que nuestra hipótesis alternativa es que sugammadex prolonga el intervalo QT/QTc > 10 ms.

Estimación del tamaño muestral.

Para el cálculo del tamaño muestral y tomando como referencia estudios previos en pacientes sin insuficiencia renal (Pieter-Jam de Kam¹⁷¹) y considerando una potencia del 80%, un error tipo 1 del 5%, un coeficiente promediado (entre los diferentes puntos de tiempo) de correlación entre las medidas del intervalo QTc de 0,80, con una desviación típica de 15 ms y una diferencia basal frente a QTc máximo de 5 ms, se precisaría reclutar un total de veintinueve pacientes.

4.1.2 Implicaciones éticas y de bioseguridad.

Este trabajo se realiza dentro del estudio “Eficacia de sugammadex en la reversión profunda del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en pacientes con enfermedad renal terminal sometidos a trasplante renal” con un protocolo aprobado por los Comités de Ensayos Clínicos e Investigación (CEIC) del Hospital

Universitario St^a Lucía de Cartagena (España) (*Anexo 1*) y del Hospital Do Rim de la Universidad Federal de São Paulo (Brasil) (*Anexo 2*), para el cual se obtendrá el consentimiento informado de los pacientes (*Anexo 3, 4, 5 y 6*). Presentado en parte en Euroanesthesia 2012¹⁷⁵ y publicado en European Journal of Anesthesiology en 2015.¹⁷⁶

4.1.3 Plan de trabajo.

Medios para lograr los objetivos propuestos:

Área Quirúrgica del Hospital Universitario St^a Lucía de Cartagena (España) y del Hospital Do Rim de la Universidad Federal de São Paulo (Brasil).

4.1.4 Grupo de pacientes.

Grupo con Función Renal normal (NoIR).

Grupo con Insuficiencia Renal Leve o Moderada (IRLM).

Grupo con Insuficiencia Renal Terminal (IRT).

4.1.5 Criterios de selección de pacientes.

4.1.5.1 Criterios de inclusión:

- Grupo NoIR:

Edad comprendida entre 18-80 años, ambos sexos, ASA I-III. Función renal normal (Cl Cr > 60 ml/min estimada según la fórmula MDRD4 IDMS). Programados para cualquier tipo de intervención quirúrgica con una duración mayor de treinta

minutos bajo anestesia general y pacientes colocados en decúbito supino. Que otorguen el consentimiento informado firmado para participar en el estudio.

-Grupo IRML:

Edad comprendida entre 18-80 años, ambos sexos, ASA I-III. Función renal normal (Cl Cr entre 20 y 60 ml/min estimada según la fórmula MDRD4 IDMS). Programados para cualquier tipo de intervención quirúrgica con una duración mayor de treinta minutos bajo anestesia general y pacientes colocados en decúbito supino. Que otorguen el consentimiento informado firmado para participar en el estudio.

- Grupo IRT:

Edad comprendida entre 18-80 años, ambos sexos, ASA III. Diagnosticados de ERC terminal (Cl Cr < 20 ml/min estimada según la fórmula MDRD4 IDMS), sometidos a hemodiálisis al menos los tres meses previos. Incluidos en lista de espera para trasplante de donante cadáver por el centro trasplantador, seleccionado y programado por éste para trasplante bajo anestesia general y pacientes colocados en decúbito supino. Que otorguen el consentimiento informado firmado para participar en el estudio.

4.1.5.2 Criterios de exclusión:

- No firmar el consentimiento informado.
- Vía aérea difícil anticipada.
- Enfermedad neuromuscular.
- Insuficiencia hepática.
- Antecedentes personales de hipertermia maligna.
- Reacción alérgica previa a cualquier anestésico.
- Embarazo o lactancia.

- En tratamiento en el momento al realizar el estudio con: aminoglucósidos, magnesio, anticonvulsivantes.
- Contraindicación para el trasplante renal: infección activa, enfermedad cardiopulmonar grave, neoplasia, arterioesclerosis generalizada, glomerulonefritis, vasculitis activa, enfermedad psiquiátrica grave, obesidad mórbida, drogadicción intravenosa y prueba cruzada para linfocitos T positiva.
- Uso de medicación que alargue el intervalo QT.
- Factores de riesgo de TdP (ej. Insuficiencia cardíaca, hipopotasemia, historia familiar de Síndrome de QT largo).

4.1.6 Técnica anestésica utilizada.

Todos los pacientes tras canalización venosa se premedicaron con midazolam 1-2 mg y fentanilo 2-5 µg/kg previa monitorización de saturación de oxígeno (Sat O₂), presión arterial no invasiva, ECG y BIS (BIS® Aspect Medical System).

La inducción y mantenimiento de la anestesia se llevó a cabo con propofol (Target Controlled Infusion-TCI) con una concentración diana inicial de 4 µg/ml a conseguir en 2 minutos y remifentanilo 0.1-0.3 µg/kg/min. (Alaris PK® Cardinal Health. Switzerland). La relajación muscular se obtuvo con un bolo inicial de rocuronio de 0,6 mg/Kg seguido de bolos de 1/6 de la dosis inicial o infusión continua a partir de los 5 minutos de la dosis inicial, comenzando con una dosis de 0.4 mg/kg/h y ajustando la velocidad de infusión, en ambos casos para mantener un bloqueo neuromuscular profundo (PTC < 2 respuestas) durante toda la intervención. La reversión del bloqueo neuromuscular se realizó con una dosis de sugammadex de 4 mg/kg.

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

Además de la monitorización hemodinámica habitual, se colocaron previamente a la inducción anestésica, otros tres electrodos torácicos para registro de ECG durante 2 horas tras la administración de Sugammadex, mediante el dispositivo Holter SEER Light Hookup® y Spiderflash, para su posterior análisis mediante el programa informático MARS® Holter Analysis Workstation Premier GE, versión 11.0. El intervalo QT fue medido por dos cardiólogos electrofisiólogos que desconocen el grupo al que pertenece el paciente (de forma “ciega”). Las mediciones de cada paciente fueron medidas por el mismo cardiólogo. El intervalo QT se midió y se corrigió en función de la frecuencia cardiaca, cada registro obtenido es la media de tres intervalos QT consecutivos. Se compararon los datos obtenidos en los tiempos 2, 5, 15, 30, 60 y 120 minutos después de la administración de sugammadex con los datos obtenidos en el tiempo basal en toda la población a estudio. También se realizaron la misma comparación dentro de cada grupo. Y posteriormente se compararon los datos obtenidos en los distintos grupos entre sí.

La función neuromuscular se monitorizó mediante aceleromiografía (TOF-Watch® SX MSD), colocando el brazo izquierdo con un ángulo de 90° con respecto al eje longitudinal del cuerpo. Previa limpieza de la piel, los electrodos se colocaron en la trayectoria del nervio cubital con pasta conductora, situando el acelerómetro en la superficie volar del dedo pulgar y el termistor de temperatura en la eminencia tenar. Mediante medios físicos (manta térmica) se mantuvo la temperatura por encima de 32°C. Tras la inducción anestésica, y una vez alcanzados valores de BIS menores de 60, se inició el período de calibración y medición, registrándose los datos “insílico” en un ordenador por medio de un programa informático específico (TOF-Watch vs 3.1). Una vez que se inició el registro aceleromiográfico se administró rocuronio a 0,6 mg/kg, intubando al paciente 1 minuto después.

A todos los pacientes que recibieron un trasplante renal durante la intervención se les administraron de manera intravenosa ranitidina 50 mg, metilprednisolona 1 g, como profilaxis antibiótica cefazolina 2 g, manitol 20% 0.5 g/kg y furosemida 1 mg/kg después de la revascularización del injerto, como antiemético ondansetrón 8 mg y como analgesia de rescate postoperatoria, 30 minutos antes de finalizar la cirugía, dipirona 30 mg/kg y morfina 0.1 mg/kg.

Al resto de pacientes se les administraron de manera intravenosa ranitidina 50 mg, metilprednisolona 1 g, profilaxis antibiótica según el protocolo de cada intervención, como antiemético ondansetrón 4 mg y como analgesia de rescate postoperatoria 30 minutos antes de finalizar la cirugía, paracetamol 1 g, metamizol 2g y morfina 0.1 mg/kg si precisa.

Una vez finalizada la intervención y tras interrumpir la perfusión de rocuronio, en el momento del cierre de la piel, se administró sugammadex a 4 mg/kg.

Tras interrumpir las perfusiones de propofol y remifentanilo, una vez alcanzado un TOF \geq 100%, se extubó del paciente.

4.1.8 Variable principal y variable secundarias.

Variables principales:

-Medición del intervalo QT basal (ms) en el electrocardiograma en cada paciente y en los minutos 2, 5, 15, 30, 60 y 120.

-Diferencia, en ms, entre la medición del intervalo QT en los minutos 2, 5, 15, 30, 60 y 120, respecto al basal tras la administración de sugammadex.

VARIABLES SECUNDARIAS:

- Nombre, historia clínica, edad, género y fecha de inclusión de cada paciente.

- Concentración plasmática de potasio y creatinina. Aclaramiento de creatinina calculado por la fórmula MDRD4 IDMS.

- El tiempo, en segundos, transcurridos desde la administración de la dosis inicial de rocuronio hasta que se consigue el bloqueo máximo.

- Condiciones de intubación.

- El tiempo, en segundos, transcurridos desde la administración de la dosis de 4 mg/kg de sugammadex hasta que se consigue un TOF ratio T4/T1 > 0.9.

- La diferencia, en ms, entre el intervalo QT en los minutos 2, 5, 15, 30, 60 y 120, respecto al basal tras la administración de sugammadex en cada grupo por separado.

- Comparación de la diferencia, en ms, en el intervalo QT respecto al basal en los minutos 2, 5, 15, 30, 60 y 120 entre los tres grupos.

- La diferencia, en ms, entre el intervalo QT en los minutos 2, 5, 15, 30, 60 y 120, respecto al basal tras la administración de sugammadex en mujeres y hombres.

- Comparación de la diferencia, en ms, en el intervalo QT respecto al basal en los minutos 2, 5, 15, 30, 60 y 120 entre mujeres y hombres.

- Saturación de O₂ en % a los 2, 5, 15, 30, 60 y 120 minutos tras la administración de sugammadex.

-Presión arterial media y frecuencia cardiaca a los 2, 5, 15, 30, 60 y 120 minutos tras la administración de sugammadex.

-Diuresis (ml) en las dos primeras horas tras la administración de sugammadex.

4.2 Análisis estadístico.

Los datos se trataron con el paquete estadístico SSPS 20® (SPSS Inc., Chicago, Illinois). Se utilizó el test de Levene para comprobar la homogeneidad de las varianzas y los tests de Shapiro Wilk y Kolomogorov-Smirnov para la normalidad de las distribuciones, complementadas con un método gráfico. Para comparar las medias de ambos grupos se utilizaron la t de Student para muestras independientes en el caso de que se cumpliera la normalidad de la distribución de las variables, y la prueba de U-Mann-Whitney en el caso contrario. También se utilizaron el ANOVA o el test de Kruskall-Wallis en los casos indicados. Los datos se expresan como media y desviación estándar, considerándose significativos valores de $p < 0,05$ (intervalo de confianza del 95%). Se evaluó la tendencia lineal del intervalo QTc mediante un contraste polinómico a tal fin.

5

—

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 Resultados demográficos y antropométricos.

Las características basales de los pacientes reclutados en el estudio están presentadas en la tabla 19. Al analizar los datos demográficos observamos una diferencia significativa para la edad, en virtud de la cual la media en el grupo IRLM es mayor a la edad media de los otros dos grupos NoIR e IRT, con unos valores de 68 (8 [63-73]) años, 48 (9 [42-54]) años y 43 (13 [34-52]) años respectivamente. No encontramos diferencias significativas para la edad entre los grupos NoIR e IRT. Los tres grupos están compuestos en su mayoría por mujeres (70%), siendo la distribución de mujeres y hombres similar en los tres grupos.

No se encontraron diferencias significativas entre los grupos respecto a peso, altura, superficie corporal e IMC.

	Cohorte total (n=34)	Grupo NoIR (n=11, 32,4%)	Grupo IRLM (n=12, 35,2%)	Grupo IRT (n=11, 32,4%)	p valor
Edad (años)	54 (15 [48-59])	48 (9 [42-54])	68 (8 [63-73])	43 (13 [34-52])	<0,001 <0,001 ^a 0,807 ^b <0,001 ^c
Mujer, n (%)	24 (70%)	9 (37%)	8 (33%)	7 (29%)	0,603
Peso (Kg)	73 (14 [68-78])	76 (14 [66-86])	75 (13 [67-84])	67 (14 [57-77])	0,280
Altura (cm)	161 (8 [158-164])	163 (11 [155-170])	158 (6 [154-163])	162 (8 [156-167])	0,496
IMC (Kg/m²)	28 (4 [26-29])	28 (5 [25-32])	29 (4 [26-33])	25 (3 [22-27])	0,071
Superficie corporal (cm²)	1,79 (0,20 [1,72-1,86])	1,84 (0,21 [1,69-1,98])	1,81 (0,17 [1,70-1,92])	1,73 (0,22 [1,58-1,88])	0,480

Tabla 19. Resultados demográficos y antropométricos en la población total y en los distintos grupos.

Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

IMC: Índice de masa corporal.

^a p valor al comparar el grupo NoIR con el grupo IRLM. ^b p valor al comparar el grupo NoIR con el grupo IRT.

^c p valor al comparar el grupo IRLM con el grupo IRT.

5.2 Resultados analíticos.

Los valores de los niveles séricos de potasio no mostraron diferencias entre los grupos. Los valores de creatinina y los valores que miden la función renal si presentaron diferencias significativas, como era esperable por el diseño del estudio. (Tabla 20)

Respecto a los valores de creatinina, el grupo IRT muestra los valores significativamente más altos con 9,11 (4,33 [6,20-12,03]) mg/dl, siguiendo después en orden descendente el grupo IRLM con valores de 1,30 (0,24 [1,15-1,46]) mg/dl y por último el grupo NoIR muestra los valores más bajos, con 0,68 (0,14 [0,57-0,78]) mg/dl.

Respecto al filtrado glomerular, según la fórmula MDRD4 IDMS, encontramos que el grupo IRT presenta unos valores de 6 (2 [4-8]) ml/min/1,73m² significativamente menores que los valores del grupo IRLM con valores de 48 (9 [39-51]) ml/min/1,73m², y presentando estos dos grupos unos valores significativamente menores que el grupo NoIR con valores de 102 (25 [85-119]) ml/min/1,73m², siendo estos los más altos.

	Cohorte total (n=34)	Grupo NoIR (n=11, 32,4%)	Grupo IRLM (n=12, 35,2%)	Grupo IRT (n=11, 32,4%)	p valor
Potasemia (mEq/l)	4,4 (0,5 [4,2-4,6])	4,3 (0,4 [4,0-4,6])	4,5 (0,4 [4,2-4,7])	4,3 (0,7 [3,7-4,8])	0,647
Creatinina (mg/dl)	3,66 (4,54 [2,04-5,21])	0,68 (0,14 [0,57-0,78])	1,30 (0,24 [1,15-1,46])	9,11 (4,33 [6,20-12,03])	<0,001 ^a <0,001 ^b <0,001 ^c
FG fórmula MDRD4 IDMS (ml/min/1,73m²)	54 (45 [38-70])	102 (25 [85-119])	45 (9 [39-51])	6 (2 [4-8])	<0,001 ^a <0,001 ^b <0,001 ^c

Tabla 20. Resultados analíticos en la población total y en los distintos grupos.

Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

SC: Superficie corporal.

FG: Filtrado glomerular.

^a p valor al comparar el grupo NoIR con el grupo IRLM. ^b p valor al comparar el grupo NoIR con el grupo IRT.

^c p valor al comparar el grupo IRLM con el grupo IRT.

5.3 Resultados de la intervención quirúrgica y postoperatorio.

Los datos referentes a la intervención quirúrgica y postoperatorio se muestran en las tablas 21-1 y 21-2.

Cuando analizamos los datos referentes al tiempo quirúrgico observamos en el grupo IRLM un tiempo de intervención de 82 (31 [63-102]) minutos, significativamente menor que en los grupos NoIR e IRT con unos tiempos de 160 (56 [122-197]) y 171 (47 [139-203]) minutos respectivamente. No hay diferencias significativas entre los grupos NoIR e IRT.

Respecto al tiempo en llegar a un TOF > 0,9 tras la administración de sugammadex observamos que fue significativamente más largo en el grupo IRT con 282 (208 [142-422]) s, frente al grupo NoIR e IRLM, con 134 (48 [101-167]) s y 137 (30 [118-156]) s respectivamente. No hay diferencias significativas entre los grupos NoIR e IRLM.

Respecto a los valores de Sat O₂ durante los primeros 120 min no se encontraron diferencias significativas.

Al analizar los valores de la PAM observamos en el minuto 30 una PAM de 103 (22 [88-119]) mmHg en el grupo IRT, que es significativamente mayor que en los otros dos grupos NoIR y IRLM, con unos valores de 87 (10 [80-94]) y 83 (12 [76-91]) mmHg respectivamente. No hay diferencias significativas en el minuto 30 entre los grupos NoIR e IRLM. En el minuto 60 también se observa una PAM de 90 (9 [84-97]) en el grupo NoIR y de 109 (21 [94-124]) mmHg en el grupo IRT, siendo ambas significativamente mayores que la encontrada en el grupo IRLM, con unos valores de 83 (8 [78-98]) mmHg. No hay diferencias significativas en el minuto 60 entre los grupos NoIR e IRLM. No se encuentran diferencias significativas para las mediciones basales y las realizadas en los minutos 2,5, 15 y 120.

Respecto a la frecuencia cardiaca encontramos en el minuto 120 que el grupo IRT presenta una frecuencia cardiaca de 83 (14 [73-93] lpm, significativamente mayor que en el grupo IRLM con unos valores de 70 (9 [64-76]) lpm. No hay diferencias significativas entre los grupos NoIR e IRLM, y entre NoIR e IRT. No se encuentran diferencias significativas para las mediciones basales y las realizadas en los minutos 2,5, 15, 30 y 60.

Encontramos que la diuresis valorada a los 60 min en el grupo IRT es de 103 (87 [44-162]) ml, siendo significativamente menor que en los grupos NoIR y IRLM con valores de 243 (45 [212-273]) y 180 (63 [140-221]) ml. No hay diferencias significativas entre los grupos NoIR e IRLM. No hay diferencias significativas respecto a la diuresis en el minuto 120.

	Cohorte total (n=34)	Grupo NoIR (n=11, 32,4%)	Grupo IRLM (n=12, 35,2%)	Grupo IRT (n=11, 32,4%)	p valor
Tiempo quirúrgico (min)	136 (60 [115-157])	160 (56 [122-197])	82 (31 [63-102])	171 (47 [139-203])	<0,001 - <0,001 ^a 0,101 ^b - <0,001 ^c
Tiempo (s) en alcanzar TOF 0,9% tras sugammadex	183 (137 [135-231])	134 (48 [101-167])	137 (30 [118-156])	282 (208 [142-422])	0,010 - 1,000 ^a 0,024 ^b 0,024 ^c
Sat O₂ min 0 (%)	98 (1 [97-98])	98 (1 [97-99])	98 (1 [97-98])	97 (1 [96-98])	0,282
Sat O₂ min 2 (%)	98 (1 [97-98])	98 (1 [97-99])	97 (1 [97-98])	97 (1 [97-98])	0,440
Sat O₂ min 5 (%)	97 (1 [97-98])	98 (1 [98-99])	97 (1 [96-98])	97 (1 [96-98])	0,057
Sat O₂ min 15(%)	98 (1 [97-98])	98 (1 [97-99])	98 (1 [97-99])	97 (1 [96-98])	0,248
Sat O₂ min 30(%)	97 (1 [97-98])	98 (1 [97-99])	98 (1 [97-99])	96 (1 [95-98])	0,094
Sat O₂ min 60(%)	97 (1 [96-98])	97 (1 [96-98])	97 (1 [96-98])	96 (1 [95-97])	0,132
Sat O₂ min 120(%)	97 (1 [96-98])	98 (1 [96-99])	97 (1 [96-99])	96 (2 [94-97])	0,086
Diuresis min 60 (ml)	175 (87 [145-200])	243 (45 [212-273])	180 (63 [140-221])	103 (87 [44-162])	<0,001 - 1,0004 ^a 0,147 ^b 0,017 ^c
Diuresis min 120 (ml)	101 (86 [70-131])	72 (16 [61-84])	120 (50 [88-153])	107 (141 [12-202])	0,081

Tabla 21-1. Resultados de la intervención quirúrgica y postoperatorio en la población total y en los distintos grupos.

Datos expresados como media (Desviación estándar [rango])

TOF: Train of four.

^a p valor al comparar el grupo NoIR con el grupo IRLM. ^b p valor al comparar el grupo NoIR con el grupo IRT.

^c p valor al comparar el grupo IRLM con el grupo IRT.

	Cohorte total (n=34)	Grupo NoIR (n=11, 32,4%)	Grupo IRLM (n=12, 35,2%)	Grupo IRT (n=11, 32,4%)	p valor
PAM min 0 (mmHg)	80 (11 [76-84])	79 (12 [71-88])	78 (5 [74-82])	82 (15 [72-92])	0,730
PAM min 2 (mmHg)	79 (11 [75-83])	80 (13 [71-89])	79 (7 [74-84])	77 (13 [69-86])	0,868
PAM min 5 (mmHg)	80 (11 [76-84])	81 (13 [72-90])	80 (7 [75-84])	79 (13 [70-88])	0,892
PAM min 15 (mmHg)	83 (11 [79-87])	82 (14 [73-92])	81 (10 [75-88])	87 (10 [80-94])	0,475
PAM min 30 (mmHg)	91 (17 [85-97])	87 (10 [80-94])	83 (12 [76-91])	103 (22 [88-119])	0,005 0,525 ^a 0,003 ^b 0,004 ^c
PAM min 60 (mmHg)	94 (17 [88-100])	90 (9 [84-97])	83 (8 [78-89])	109 (21 [94-124])	0,001 0,026 ^a 0,137 ^b 0,008 ^c
PAM min 120 (mmHg)	93 (15 [88-99])	94 (8 [88-100])	86 (10 [80-93])	100 (22 [86-115])	0,100
Fc min 0 (latidos/min)	73 (13 [68-77])	67 (10 [60-73])	74 (12 [65-82])	78 (15 [67-88])	0,137
Fc min 2 (latidos/min)	71 (12 [67-75])	68 (7 [63-73])	71 (12 [63-79])	74 (15 [63-84])	0,551
Fc min 5 (latidos/min)	71 (12 [67-76])	67 (9 [60-73])	72 (10 [65-79])	74 (15 [64-85])	0,394
Fc min 15 (latidos/min)	76 (13 [72-81])	75 (11 [67-82])	74 (11 [66-81])	80 (16 [69-91])	0,434
Fc min 30 (latidos/min)	77 (12 [73-82])	75 (9 [68-81])	75 (9 [69-81])	83 (15 [73-94])	0,167
Fc min 60 (latidos/min)	76 (12 [71-80])	75 (7 [70-80])	71 (10 [64-77])	83 (10 [71-94])	0,205
Fc min 120 (latidos/min)	75 (11 [71-80])	74 (8 [68-79])	70 (9 [64-76])	83 (14 [73-93])	0,018 0,449 ^a 0,116 ^b 0,023 ^c

Tabla 21-2. Resultados de la intervención quirúrgica y postoperatorio en la población total y en los distintos grupos.

Datos expresados como media (Desviación estándar [rango])

PAM: Presión arterial media.

Fc: Frecuencia cardiaca.

^a p valor al comparar el grupo NoIR con el grupo IRLM. ^b p valor al comparar el grupo NoIR con el grupo IRT.

^c p valor al comparar el grupo IRLM con el grupo IRT.

5.4 Resultados de las mediciones del intervalo QTc.

5.4.1 Valores basales del intervalo QTc.

Al analizar los datos del intervalo QTc basal (tabla 22) entre los grupos no observamos diferencias significativas. Tampoco observamos diferencias significativas al comparar los datos entre mujeres y hombres, ya sea al analizar la población total, como al hacerlo en cada grupo.

	Intervalo QTc basal (ms)			
Todos los pacientes n 34 (100%)	434 (25 [426-443])			
Hombre n 10 (29%)	422 (26 [403-441])	P=0,059		
Mujer n 24 (71%)	440 (23 [430-450])			
Grupo NoIR n 11, 32,4%	436 (23 [421-452])	Hombre n 2 (29%)	411 (2 [385-436])	P=0,076
		Mujer n 9 (71%)	442 (21 [426-459])	
Grupo IRLM n 12, 35,2%	423 (25 [406-439])	Hombre n 4 (29%)	407 (14 [384-430])	P=0,147
		Mujer n 8 (71%)	431 (27 [408-454])	
Grupo IRT n 11, 32,4%	445 (24 [429-461])	Hombre n 4 (29%)	442 (31 [392-492])	P=0,757
		Mujer n 7 (71%)	447 (21 [427-467])	

Tabla 22. Valores basales del intervalo QTc (ms).

Datos expresados como media (Desviación estándar [rango])

5.4.2 Relación de variables demográficas e intervalo QTc.

Al analizar la relación entre el intervalo QTc respecto a la edad (figura 13) encontramos que el intervalo QTc y la edad no están correlacionados entre sí. Al analizar la relación entre el intervalo QTc basal con la edad encontramos que el intervalo QTc basal y la edad no están correlacionados entre sí.

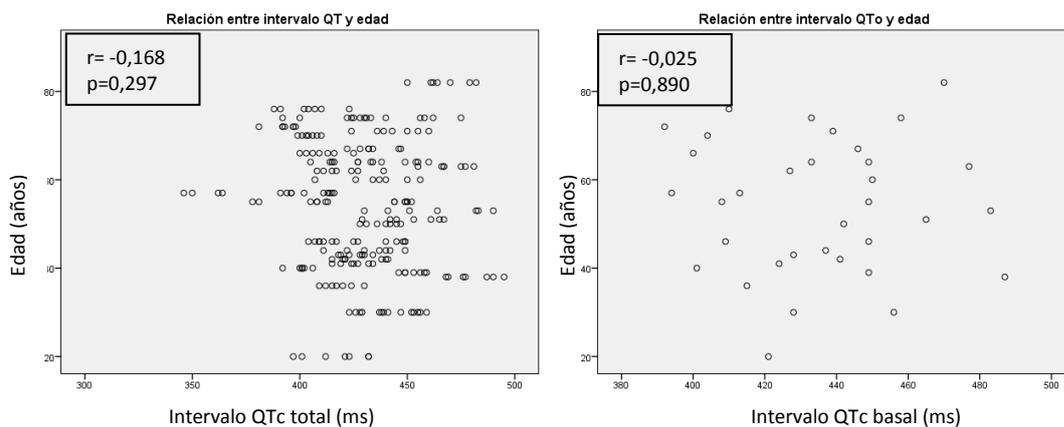


Figura 13. Relación entre el intervalo QTc (ms) y la edad (años).

Al comparar en intervalo QTc entre mujeres y hombres, (tabla 23) encontramos que el intervalo QTc es significativamente más largo en la mujer con 434 (25 [430-438]) ms, que en el hombre con 418 (24 [412-424]) ms.

	Mujer n 24 (71%)	Hombre n 10 (29%)	P
Intervalo QTc (ms)	434 (25 [430-438])	418 (24 [412-424])	<0,001

Tabla 23. Relación entre intervalo QTc (ms) y el sexo. El valor del intervalo QTc es la media de todas las mediciones realizadas en todos los tiempos.

Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

5.4.3 Análisis del intervalo QT entre grupos.

Al analizar los datos respecto al intervalo QTc en los distintos grupos (tabla 24) encontramos que el intervalo QTc en el momento basal es igual para todos los grupos, con unos valores para el grupo NoIR, IRLM e IRT de 436 (23 [421-452]), 423 (25 [406-439]) y 445 (24 [429-461]) ms respectivamente. Tampoco se encontró diferencia para los minutos 2, 30, 60 y 120.

En el minuto 5 encontramos que el grupo IRT presenta unos valores de 450 (23 [434-466]) ms, que son significativamente mayores a los encontrados en el grupo IRLM, con valores de 423 (24 [407-439]) ms. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos IRT y NoIR, ni entre los grupos IRLM y NoIR.

En el minuto 15 encontramos que el grupo IRT presenta unos valores de 441 (21 [427-456]) ms, que son significativamente mayores a los del grupo IRLM, con valores de 414 (27 [396-432]) ms. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos IRT y NoIR, ni entre los grupos IRLM y NoIR.

Al Analizar los datos respecto al intervalo QTc según el sexo (tabla 25) no encontramos diferencias significativas.

	Cohorte total (n=34)	Grupo NoIR (n=11, 32,4%)	Grupo IRLM (n=12, 35,2%)	Grupo IRT (n=11, 32,4%)	p valor
Intervalo QTc Basal (ms)	434 (25 [426-443])	436 (23 [421-452])	423 (25 [406-439])	445 (24 [429-461])	0,109
Intervalo QTc minuto 2 (ms)	437 (25 [428-446])	438 (22 [423-453])	425 (24 [409-441])	448 (23 [432-464])	0,073
Intervalo QTc minuto 5 (ms)	436 (25 [427-445])	437 (23 [421-452])	423 (24 [407-439])	450 (23 [434-466])	0,026 0,151 ^a 0,088 ^b 0,013 ^c
Intervalo QTc minuto 15 (ms)	428 (26 [419-437])	430 (21 [416-445])	414 (27 [396-432])	441 (21 [427-456])	0,033 0,329 ^a 0,890 ^b 0,031 ^c
Intervalo QTc minuto 30 (ms)	424 (24 [416-433])	425 (17 [414-437])	414 (29 [395-432])	435 (21 [421-449])	0,113
Intervalo QTc minuto 60 (ms)	423 (26 [414-432])	425 (15 [414-435])	411 (33 [390-433])	435 (22 [420-450])	0,102
Intervalo QTc minuto 120 (ms)	422 (26 [412-431])	424 (16 [413-435])	413 (16 [391-435])	428 (24 [412-445])	0,365

Tabla 24. Comparación del intervalo QTc (ms) entre los distintos grupos.

Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

^a p valor al comparar el grupo NoIR con el grupo IRLM. ^b p valor al comparar el grupo NoIR con el grupo IRT.

^c p valor al comparar el grupo IRLM con el grupo IRT.

	Cohorte total (n=34)	Mujer (n=24, 71%)	Hombre (n=10, 29%)	p valor
Intervalo QTc Basal (ms)	434 (25 [426-443])	440 (23 [430-450])	422 (26 [403-441])	0,059
Intervalo QTc minuto 2 (ms)	437 (25 [428-446])	442 (23 [432-452])	424 (24 [407-442])	0,057
Intervalo QTc minuto 5 (ms)	436 (25 [427-445])	441 (24 [431-452])	424 (26 [422-416])	0,071
Intervalo QTc minuto 15 (ms)	428 (26 [419-437])	432 (26 [421-443])	418 (24 [401-436])	0,066
Intervalo QTc minuto 30 (ms)	424 (24 [416-433])	428 (24 [417-438])	417 (22 [401-433])	0,242
Intervalo QTc minuto 60 (ms)	423 (26 [414-432])	427 (26 [416-438])	414 (24 [397-432])	0,213
Intervalo QTc minuto 120 (ms)	422 (26 [412-431])	427 (26 [416-438])	408 (16 [391-425])	0,056

Tabla 25. Comparación del intervalo QTc (ms) entre sexos.

Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

5.4.4 Análisis del intervalo QT respecto al basal.

Al analizar el intervalo QT en cada momento respecto el basal en la población total (tabla 26) no se observan diferencias significativas respecto a los minutos 2 y 5. Observamos que el intervalo QTc en los minutos 15, 30, 60 y 120 con unos valores de 428 (26 [419-437]) ms, 424 (24 [416-433]) ms, 423 (26 [414-432]) ms y 422(26 [412-431]) ms respectivamente, son significativamente menores que el intervalo QTc basal.

	Cohorte total (n=34)	Diferencia respecto al intervalo QT basal (ms)	95% Intervalo de confianza de la diferencia		p valor
			Inferior	Superior	
Intervalo QTc Basal (ms)	434 (25 [426-443])	-			-
Intervalo QTc minuto 2 (ms)	437 (25 [428-446])	3	-0,403	5,227	0,091
Intervalo QTc minuto 5 (ms)	436 (25 [427-445])	2	-1,888	5,536	0,325
Intervalo QTc minuto 15 (ms)	428 (26 [419-437])	-6	-10,704	-1,943	0,006
Intervalo QTc minuto 30 (ms)	424 (24 [416-433])	-10	-15,134	-4,866	<0,001
Intervalo QTc minuto 60 (ms)	423 (26 [414-432])	-11	-17,503	-4,909	0,001
Intervalo QTc minuto 120 (ms)	422 (26 [412-431])	-12	-17,527	-8,297	<0,001

Tabla 26. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en la población total. Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

Al analizar en intervalo QT en cada momento respecto el basal en la población de mujeres (tabla 27) no se observan diferencias significativas respecto a los minutos 2 y 5. Observamos que el intervalo QTc en los minutos 15, 30, 60 y 120 con unos valores de 432 (26 [421-443]) ms, 428 (24 [417-438]) ms, 427 (26 [416-438]) ms y 427 (26 [416-438]) ms respectivamente son significativamente menores que el intervalo QTc basal.

	Cohorte total (n=24, 71%)	Diferencia respecto al intervalo QT basal (ms)	95% Intervalo de confianza de la diferencia		p valor
			Inferior	Superior	
Intervalo QTc Basal (ms)	440 (23 [430-450])	-			-
Intervalo QTc minuto 2 (ms)	442(23 [432-452])	2	-1,491	6,241	0,216
Intervalo QTc minuto 5 (ms)	441 (24 [431-452])	1	-3,625	6,958	0,521
Intervalo QTc minuto 15 (ms)	432 (26 [421-443])	-8	-13,529	-1,554	0,016
Intervalo QTc minuto 30 (ms)	428 (24 [417-438])	-12	-19,118	-5,132	0,002
Intervalo QTc minuto 60 (ms)	427 (26 [416-438])	-13	-21,378	-4,289	0,005
Intervalo QTc minuto 120 (ms)	427 (26 [416-438])	-13	-18,826	-6,424	<0,001

Tabla 27. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en mujeres. Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

Al analizar en intervalo QT el cada momento respecto el basal en la población de hombres (tabla 28) no se observan diferencias significativas respecto a los minutos 2, 5, 15, 30 y 60. Observamos que el intervalo QTc en el minuto 120 con un valor de 408 (23 [391-433]) ms es 14 ms significativamente menor que el intervalo QTc basal.

	Cohorte total (n=10, 29%)	Diferencia respecto al intervalo QT basal (ms)	95% Intervalo de confianza de la diferencia		p valor
			Inferior	Superior	
Intervalo QTc Basal (ms)	422 (26 [403-441])	-			-
Intervalo QTc minuto 2 (ms)	424 (24 [407-442])	2	-1,041	6,041	0,145
Intervalo QTc minuto 5 (ms)	424 (26 [405-443])	2	-0,429	4,829	0,091
Intervalo QTc minuto 15 (ms)	418 (24 [401-436])	-4	-8,494	1,694	0,165
Intervalo QTc minuto 30 (ms)	417 (22 [401-433])	-5	-10,052	-0,252	0,060
Intervalo QTc minuto 60 (ms)	414 (24 [397-432])	-8	-15,259	-0,659	0,068
Intervalo QTc minuto 120 (ms)	408 (23 [391-425])	-14	-20,371	-6,829	0,001

Tabla 28. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en hombres. Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

Al analizar las diferencias del intervalo QTc en cada momento respecto al intervalo QTc basal entre sexos (tabla 29) no encontramos diferencias significativas.

	Hombres (n=10, 29%)	Mujeres (n=24, 71%)	p valor
Intervalo QTc Basal (ms)	436 (23 [421-452])	423 (25 [406-439])	
Intervalo QTc minuto 2 (ms)	2 (4 [0,5])	2 (9 [-1,6])	0,961
Intervalo QTc minuto 5 (ms)	2 (3 [0,5])	1 (12 [-3,7])	0,994
Intervalo QTc minuto 15 (ms)	3 (7 [-8,1])	-7 (14 [-13,1])	0,629
Intervalo QTc minuto 30 (ms)	5 (7 [-10,0])	-12 (16 [-19,-5])	0,729
Intervalo QTc minuto 60 (ms)	-7 (11 [-15,0])	-12 (20 [-21,-4])	0,953
Intervalo QTc minuto 120 (ms)	-13 (9 [-20,-6])	-12 (14 [-18,-6])	0,689

Tabla 29. Comparación de las diferencias respecto al intervalo QTc (ms) entre hombres y mujeres. Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

Al analizar el intervalo QT en cada momento respecto al basal en el grupo NoIR (tabla 30) no se observan diferencias significativas respecto a los minutos 2, 5, 15 y 60. Observamos que el intervalo QTc en los minutos 30 y 120 con unos valores de 425 (17 [414-437]) ms y 436 (23 [421-452]) ms respectivamente, son significativamente menores que el intervalo QTc basal.

	Grupo NoIR (n=11, 32,4%)	Diferencia respecto al intervalo QT basal (ms)	95% Intervalo de confianza de la diferencia		P valor
			Inferior	Superior	
Intervalo QT Basal (ms)	436 (23 [421-452])				
Intervalo QT minuto 2 (ms)	438 (22 [423-453])	2	-2,355	6,173	0,342
Intervalo QT minuto 5 (ms)	437 (23 [421-452])	1	-4,265	4,810	0,896
Intervalo QT minuto 15 (ms)	430 (21 [416-445])	-6	-13,167	1,167	0,092
Intervalo QT minuto 30 (ms)	425 (17 [414-437])	-11	-21,866	-0,134	0,048
Intervalo QT minuto 60 (ms)	425 (15 [414-435])	-11	-26,295	2,659	0,099
Intervalo QT minuto 120 (ms)	424 (16 [413-435])	-12	-21,517	-3,210	0,013

Tabla 30. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en el grupo NoIR. Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

Al analizar el intervalo QT en cada momento respecto al basal en el grupo IRLM (tabla 31) no se observan diferencias significativas respecto a los minutos 2, 5, 15, 30 y 60. Observamos que el intervalo QTc en el minuto 120 con valores de 423 (25 [406-439]) ms es significativamente menor que el intervalo QTc basal.

	Grupo IRLM (n=12, 35,2%)	Diferencia respecto al intervalo QT basal (ms)	95% Intervalo de confianza de la diferencia		p valor
			Inferior	Superior	
Intervalo QT Basal (ms)	423 (25 [406-439])				
Intervalo QT minuto 2 (ms)	425 (24 [409-441])	2	-4,174	8,008	0,503
Intervalo QT minuto 5 (ms)	423 (24 [407-439])	0	-8,694	9,361	0,937
Intervalo QT minuto 15 (ms)	414 (27 [396-432])	-9	-19,316	1,149	0,077
Intervalo QT minuto 30 (ms)	414 (29 [395-432])	-9	-19,881	1,881	0,096
Intervalo QT minuto 60 (ms)	411 (33 [390-433])	-12	-23,447	0,447	0,058
Intervalo QT minuto 120 (ms)	413 (16 [391-435])	-10	-18,866	-1,134	0,030

Tabla 31. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en el grupo IRLM. Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

Al analizar el intervalo QT en cada momento respecto el basal en el grupo IRT (tabla 32) no se observan diferencias significativas respecto a los minutos 2, 5 y 15. Observamos que el intervalo QTc en los minutos 30, 60 y 120 con valores de de 435 (21 [421-449]) ms, 435 (22 [420-450]) ms y 428 (24 [412-445]) ms respectivamente, son significativamente menores al intervalo QTc basal.

	Grupo IRT (n=11, 32,4%)	Diferencia respecto al intervalo QT basal (ms)	95% Intervalo de confianza de la diferencia		p valor
			Inferior	Superior	
Intervalo QT Basal (ms)	445 (24 [429-461])				
Intervalo QT minuto 2(ms)	448 (23 [432-464])	3	-2,233	9,142	0,206
Intervalo QT minuto 5 (ms)	450 (23 [434-466])	5	-1,352	11,352	0,110
Intervalo QT minuto 15 (ms)	441 (21 [427-456])	-4	-10,483	3,210	0,264
Intervalo QT minuto 30 (ms)	435 (21 [421-449])	-10	-17,688	-2,493	0,014
Intervalo QT minuto 60 (ms)	435 (22 [420-450])	-10	-20,238	-0,308	0,044
Intervalo QT minuto 120 (ms)	428 (24 [412-445])	-17	-24,910	-8,363	0,001

Tabla 32. Comparación del intervalo QTc (ms) en cada momento respecto al basal en el grupo IRT. Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

Al analizar las diferencias del intervalo QTc en cada momento respecto al intervalo QTc basal entre grupos no encontramos diferencias significativas. (Tabla 33)

	Grupo NoIR (n=11, 32,4%)	Grupo IRLM (n=12, 35,2%)	Grupo IRT (n=11, 32,4%)	p valor
Intervalo QTc Basal (ms)	436 (23 [421-452])	423 (25 [406-439])	445 (24 [429-461])	
Intervalo QTc minuto 2 (ms)	2 (6 [-2,6])	1 (9 [-4,7])	3 (8 [-1,9])	0,983
Intervalo QTc minuto 5 (ms)	0 (6 [-4,4])	0 (14 [-8,9])	5 (9 [0,11])	0,609
Intervalo QTc minuto 15 (ms)	-6 (10 [-13,0])	-9 (27 [-19,1])	-3 (10 [-10,3])	0,576
Intervalo QTc minuto 30 (ms)	-11 (16 [-22,0])	-9 (16 [-19,1])	-9 (11 [-17,-2])	0,957
Intervalo QTc minuto 60 (ms)	-12 (21 [-26,2])	-11 (18 [-23,0])	-10 (14 [-20,0])	0,969
Intervalo QTc minuto 120 (ms)	-12 (13 [-21,-3])	-9 (14 [-24,-8])	-16 (12 [-24,-8])	0,475

Tabla 33. Comparación de las diferencias respecto al intervalo QTc (ms) entre los distintos grupos. Datos expresados como media (Desviación estándar [rango]).

En la tabla 34 se muestran los cinco pacientes con valores del intervalo QTc que superaron los 450 ms para hombres y 470 ms para mujeres.

Grupo	Sexo	Intervalo QTc (ms)	Tiempo (minuto)	Diferencia respecto al basal (ms)
NoIR	Mujer	482, 490	2, 5	-1, 7
IRLM	Mujer	475	120	17
IRLM	Mujer	479, 482	2, 5	9,12
IRT	Mujer	495,490,	2,5,	8, 3,
		477,476	15,120	-10, -11
IRT	Hombre	475, 481, 466,	2, 5, 15,	-2, 4, -11,
		467, 467, 455	30, 60, 120	-10, -10, -22

Tabla 34. Pacientes con intervalos QTc > 450 ms en hombres y > 470 ms en mujeres.

Al analizar la relación del intervalo QTc y el tiempo (figura 14) observamos que ambos están correlacionados, siendo esta negativa, excepto en los hombres y en el grupo IRLM, donde se observa una correlación negativa no significativa.

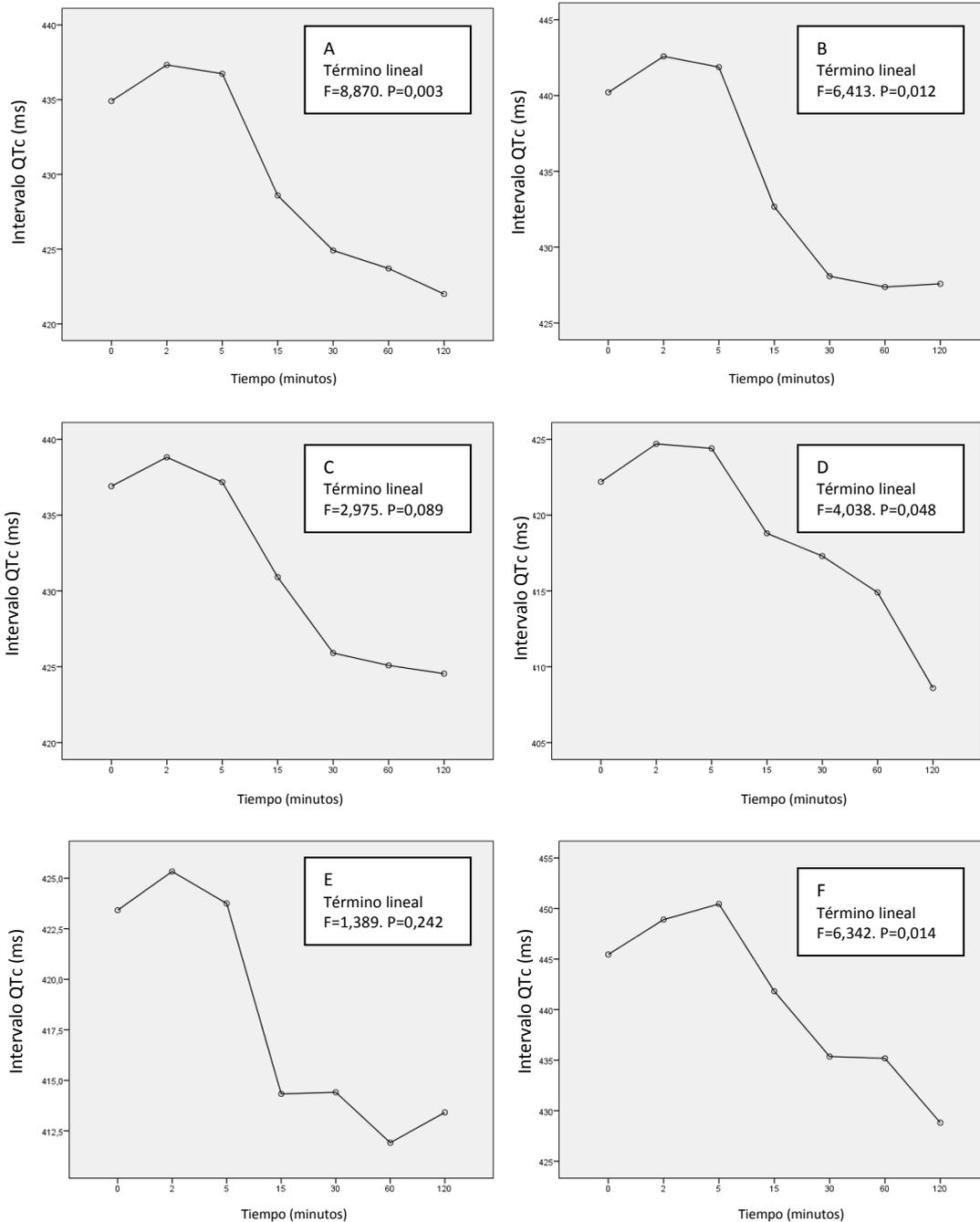


Figura 14. Relación entre el intervalo QT y el tiempo tras la administración de sugammadex: en la población total (A), mujeres (B), hombres (C), grupo NoIR (D), grupo IRLM (E) y grupo IRT (F).

La gráfica 15 muestra la evolución temporal del intervalo QTc tras la administración de sugammadex, tanto en hombres como en mujeres. Se observa la correlación negativa.

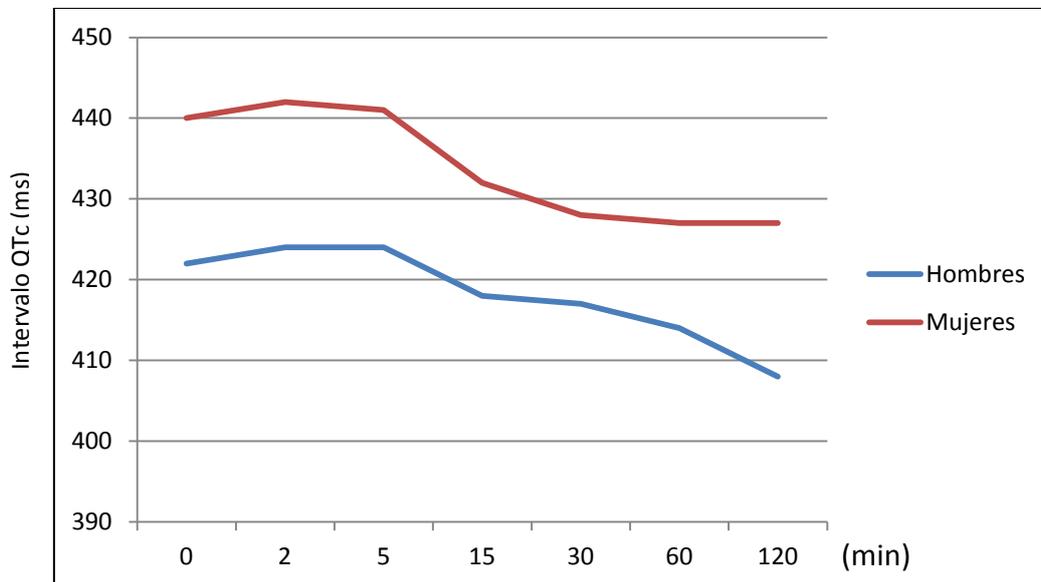


Figura 15. Evolución temporal del intervalo QTc (ms) según el sexo en la población total.

La gráfica 16 muestra la evolución temporal del intervalo QTc, en la población total y en los distintos grupos. Se observa la correlación negativa.

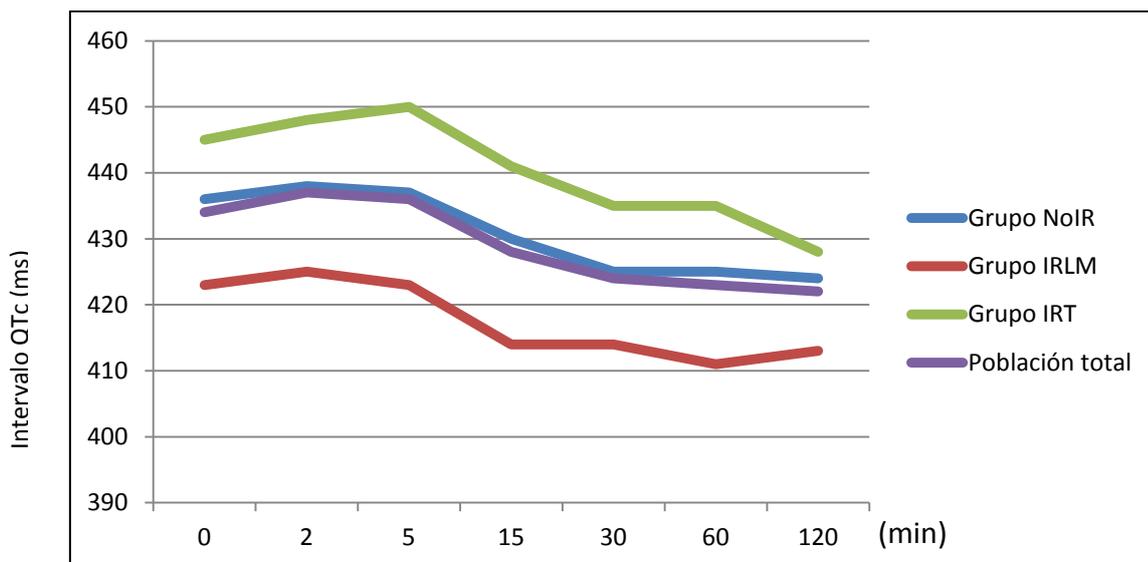


Figura 16. Evolución temporal del intervalo QTc (ms) según el grupo.

5.4.5 Correlación del intervalo QT y aclaramiento de creatinina.

Al analizar los datos del intervalo QT respecto al FG, según la fórmula MDRD4 IDMS (figura 17), observamos una correlación significativa y negativa.

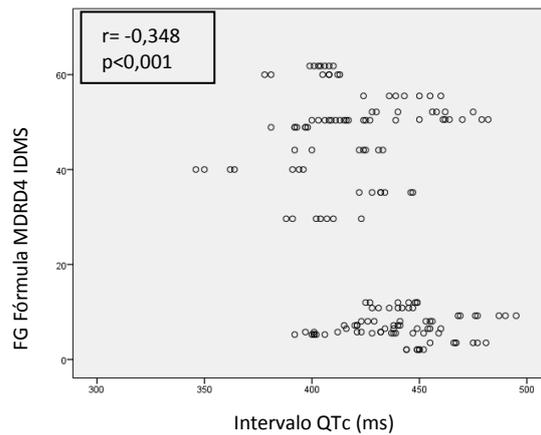


Figura 17. Relación entre el intervalo QTc (ms) y el filtrado glomerular (FG) (ml/min/1,73 m²) medido mediante la fórmula MDRD4 IDMS.

5.5 Resultados individualizados.

Grupo NoIR

Paciente 1

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

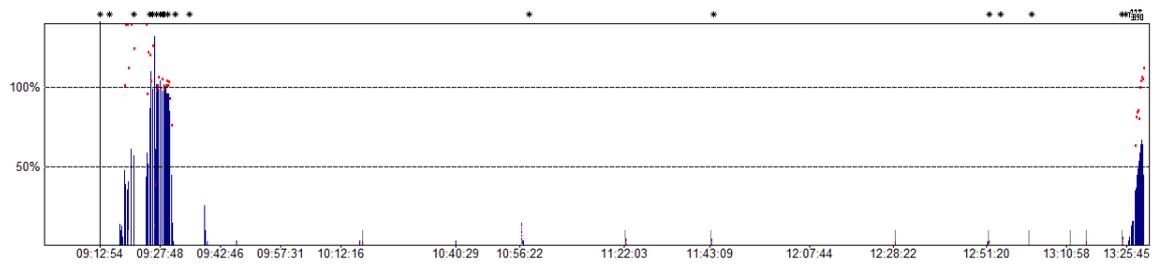
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Varón	46	96	177	30	2,15	0,85	4,40	103,14	
**SC- Superficie Corporal									
Duración de la intervención (minutos)							260		
Tipo de intervención							Gastrectomía laparoscópica		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	385	725	409	
		360	720		
		360	740		
	2	400	770	415	6
		360	760		
		380	760		
	5	400	720	417	8
		380	700		
		380	720		
	15	395	670	409	0
		340	680		
		340	660		
	30	400	870	404	-5
		380	820		
		360	800		
	60	400	775	407	-2
		340	760		
		380	780		
	120	400	710	411	2
		340	705		
		360	720		

† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	95
Condiciones de intubación	3
TOF 0,7 (segundos)	146
TOF 0,8 (segundos)	146
TOF 0,9 (segundos)	206

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	82	77	79	90	71	77	84
Presión arterial media (mmHg)	85	86	86	98	99	99	99
Sat O ₂ %	98	98	98	97	96	96	96
Diuresis (mililitros)						306	85

Grupo NoIR

Paciente 2

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

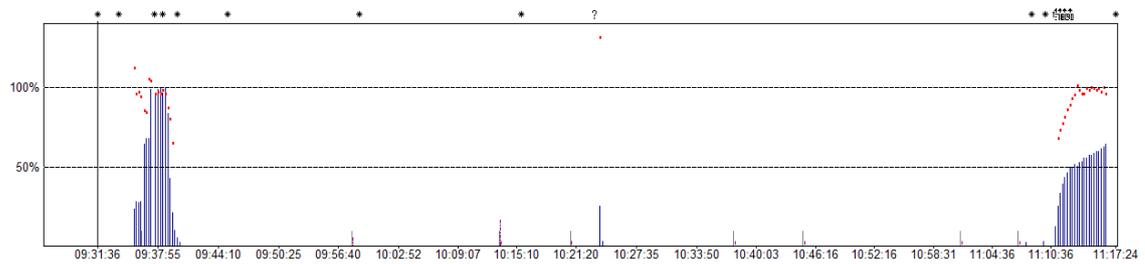
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	41	76	165	27	1,85	0,70	4,00	98	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							102		
Tipo de intervención							Histerectomía		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	420	915	424	
		400	860		
		400	860		
	2	440	960	432	8
		420	960		
		420	960		
	5	440	1.030	425	1
		420	1.040		
		-	-		
	15	440	1.020	419	-6
		400	1.000		
		-	-		
	30	430	975	427	3
		420	980		
		420	980		
	60	430	1.000	434	10
		420	960		
		440	960		
	120	430	1.095	415	-9
		420	1.000		
		400	1.000		

† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	121
Condiciones de intubación	1
TOF 0,7 (segundos)	92
TOF 0,8 (segundos)	122
TOF 0,9 (segundos)	152

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	66	68	58	58	61	62	60
Presión arterial media (mmHg)	77	80	84	84	78	100	105
Sat O ₂ %	95	99	100	98	98	100	100
Diuresis (mililitros)						226	75

Grupo NoIR

Paciente 3

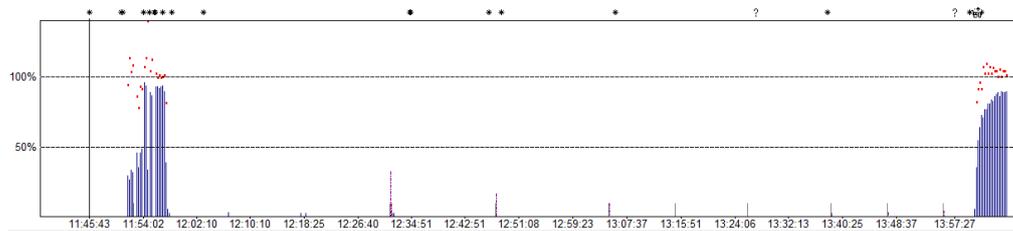
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	SC* (m ²)	IMC	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	39	79	154	1,79	33	0,47	4,00	156	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							149		
Tipo de intervención							Histerectomía abdominal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	475	1.080	449		
		460	1.060			
		440	1.060			
	2	460	990	453	4	
		440	940			
		440	940			
	5	470	980	446	-3	
		420	980			
		440	980			
	15	460	910	458	9	
		450	900			
		420	905			
	30	480	1.030	459	10	
		460	1.060			
		460	1.060			
	60	440	820	456	7	
		400	820			
		440	820			
	120	460	850	449	0	
		400	860			
		420	860			
	† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	78
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	61
TOF 0,8 (segundos)	66
TOF 0,9 (segundos)	76

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	52	63	61	67	57	73	70
Presión arterial media (mmHg)	72	72	73	73	75	80	82
Sat O ₂ %	100	100	100	100	100	100	100
Diuresis (mililitros)						267	75

Grupo NoIR

Paciente 4

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

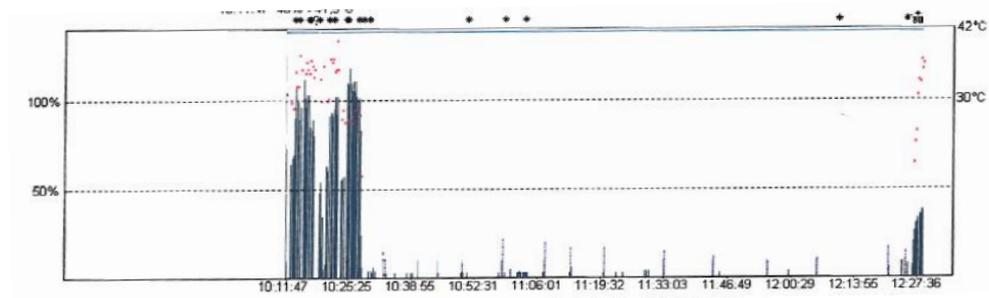
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	SC* (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/L)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	60	75	146	35	1,69	0,51	4,30	130	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							136		
Tipo de intervención							Mastectomía		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	470	790	450	
		380	800		
		400	780		
	2	470	800	456	6
		400	800		
		400	800		
	5	450	735	440	-10
		360	720		
		380	740		
	15	410	690	433	-17
		360	695		
		380	680		
	30	395	690	426	-24
		360	700		
		380	700		
	60	400	750	407	-43
		360	780		
		360	780		
	120	390	730	437	-13
		400	740		
		400	760		

† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	75
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	103
TOF 0,8 (segundos)	118
TOF 0,9 (segundos)	133

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	75	75	80	89	85	77	81
Presión arterial media (mmHg)	98	98	99	99	102	102	105
Sat O ₂ %	98	98	97	96	96	96	96
Diuresis (mililitros)						237	70

Grupo NoIR

Paciente 5

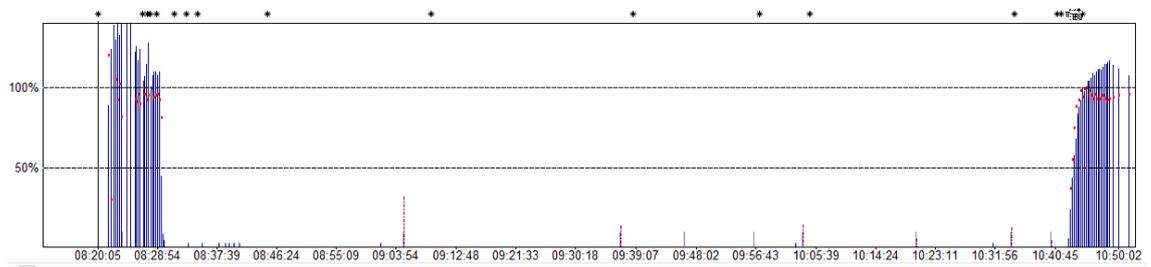
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/L)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	44	70	164	26	1,78	0,47	4,50	153	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							145		
Tipo de intervención							Histerectomía abdominal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	435	970	437		
		420	965			
		440	960			
	2	466	1.000	449	12	
		440	1.000			
		440	1.000			
	5	460	1.070	440	2	
		440	1.040			
		440	1.040			
	15	450	950	442	5	
		420	980			
		440	960			
	30	400	750	411	-26	
		360	740			
		360	760			
	60	405	730	422	-15	
		360	740			
		380	740			
	120	395	670	430	-7	
		360	680			
		380	680			
	† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	98
Condiciones de intubación	3
TOF 0,7 (segundos)	113
TOF 0,8 (segundos)	128
TOF 0,9 (segundos)	158

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	61	60	57	62	80	81	88
Presión arterial media (mmHg)	63	64	64	64	66	89	105
Sat O ₂ %	100	100	100	100	100	100	100
Diuresis (mililitros)						226	75

Grupo NoIR

Paciente 6

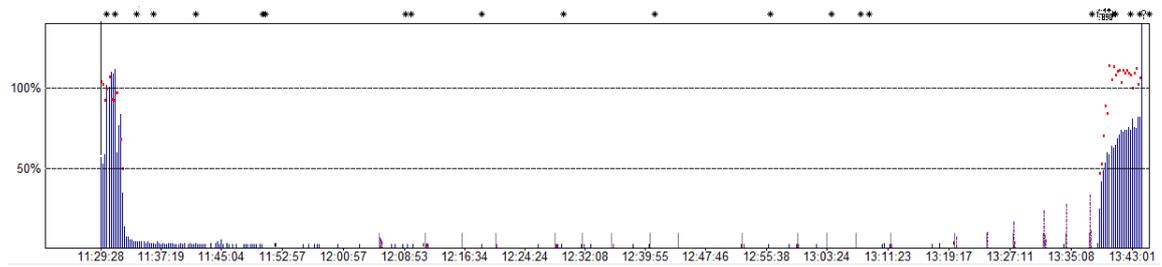
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/L)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Varón	57	95	184	28	2,21	0,81	4,50	104	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							132		
Tipo de intervención							CENS		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	400	770	413		
		380	780			
		360	780			
	2	410	820	416	3	
		380	820			
		380	820			
	5	400	810	416	3	
		380	800			
		380	805			
	15	385	680	396	-17	
		340	680			
		320	680			
	30	400	770	414	1	
		380	760			
		360	780			
	60	380	750	411	-2	
		360	760			
		380	740			
	120	400	890	402	-11	
		380	900			
		380	880			
	† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	151
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	88
TOF 0,8 (segundos)	104
TOF 0,9 (segundos)	118

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	77	72	75	88	77	80	67
Presión arterial media (mmHg)	90	94	92	96	100	100	104
Sat O ₂ %	99	96	99	98	98	97	97
Diuresis (mililitros)						289	100

Grupo NoIR

Paciente 7

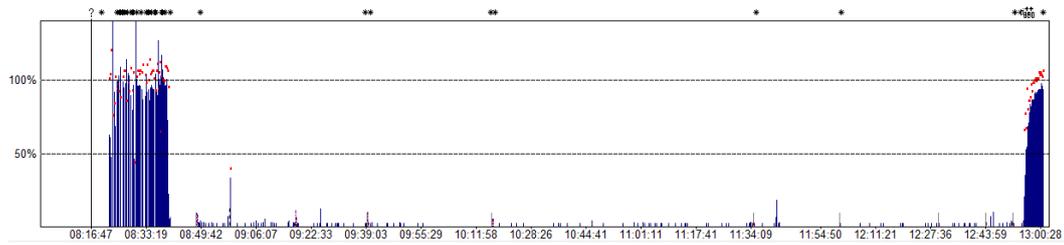
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/L)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	53	59	160	23	1,63	0,79	5,30	80	
**SC- Superficie Corporal									
Duración de la intervención (minutos)							273		
Tipo de intervención							Reconstrucción de mama		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	500	940	483		
		460	940			
		460	940			
	2	505	1.040	482	-1	
		480	1.035			
		480	1.040			
	5	515	1.080	490	7	
		500	1.040			
		480	1.040			
	15	440	740	464	-19	
		420	740			
		400	740			
	30	425	790	441	-42	
		400	800			
		400	780			
	60	415	760	451	-37	
		380	760			
		380	740			
	120	415	690	451	-32	
		400	740			
		400	740			
	† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	134
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	88
TOF 0,8 (segundos)	118
TOF 0,9 (segundos)	178

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	65	58	58	80	75	79	82
Presión arterial media (mmHg)	104	104	105	105	106	106	107
Sat O ₂ %	99	99	99	99	98	98	98
Diuresis (mililitros)						186	50

Grupo NoIR

Paciente 8

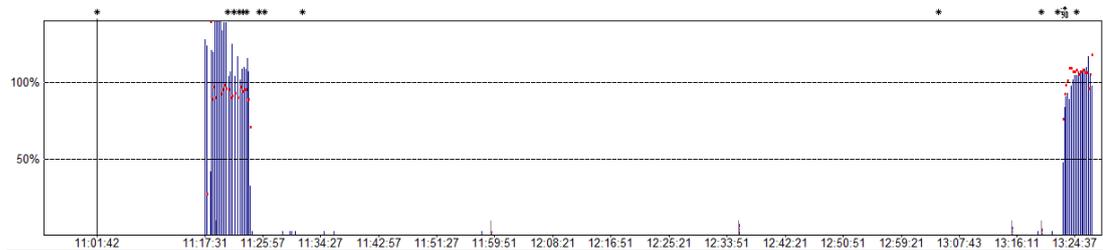
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	43	96	157	38	1,98	0,64	4,10	107	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							131		
Tipo de intervención							Histerectomía abdominal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	440	910	428		
		400	880			
		400	900			
	2	425	880	419	-9	
		380	820			
		380	800			
	5	430	960	418	-10	
		400	940			
		400	920			
	15	420	860	430	1	
		400	840			
		400	840			
	30	420	860	434	6	
		400	860			
		420	860			
	60	435	980	423	-5	
		420	960			
		400	960			
	120	415	700	429	1	
		400	840			
		380	880			
	† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	65
Condiciones de intubación	3
TOF 0,7 (segundos)	48
TOF 0,8 (segundos)	48
TOF 0,9 (segundos)	63

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	66	73	64	71	70	62	71
Presión arterial media (mmHg)	68	68	67	67	70	104	106
Sat O ₂ %	100	100	100	100	100	100	100
Diuresis (mililitros)						306	95

Grupo NoIR

Paciente 9

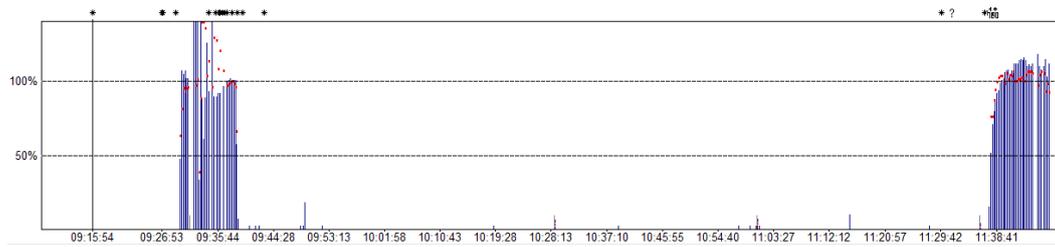
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	36	71	171	24	1,85	0,84	4,00	81	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							145		
Tipo de intervención							Mastectomía simple		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	410	910	415		
		400	920			
		400	920			
	2	425	1.000	417	2	
		420	980			
		400	980			
	5	440	1.020	424	9	
		420	1.020			
		420	1.020			
	15	405	820	420	4	
		400	840			
		380	840			
	30	380	710	409	-6	
		360	720			
		360	720			
	60	400	720	430	15	
		380	720			
		380	740			
	120	400	810	412	-3	
		360	800			
		380	740			
	‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	72
Condiciones de intubación	3
TOF 0,7 (segundos)	61
TOF 0,8 (segundos)	91
TOF 0,9 (segundos)	106

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	65	61	59	70	84	82	75
Presión arterial media (mmHg)	70	68	68	68	72	104	105
Sat O ₂ %	99	99	99	99	100	100	100
Diuresis (mililitros)						233	65

Grupo NoIR

Paciente 10

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

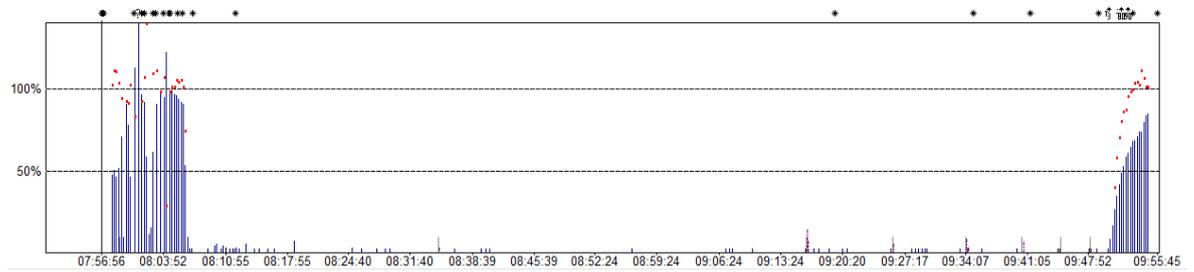
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	64	52	151	22	1,48	0,60	3,80	106	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							111		
Tipo de intervención							CENS		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	460	1.140	433	
		440	1.160		
		460	1.160		
	2	400	860	427	-5
		400	860		
		420	860		
	5	420	860	427	-5
		400	860		
		400	860		
	15	390	820	415	-17
		380	820		
		400	840		
	30	400	760	415	-18
		360	760		
		380	780		
	60	390	800	414	-19
		380	800		
		380	780		
	120	390	830	405	-28
		380	860		
		380	860		

† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	111
Condiciones de intubación	1
TOF 0,7 (segundos)	139
TOF 0,8 (segundos)	154
TOF 0,9 (segundos)	199

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	51	68	68	71	78	75	70
Presión arterial media (mmHg)	77	77	78	78	77	84	86
Sat O ₂ %	97	97	99	95	96	96	99
Diuresis (mililitros)						165	45

Grupo NoIR

Paciente 11

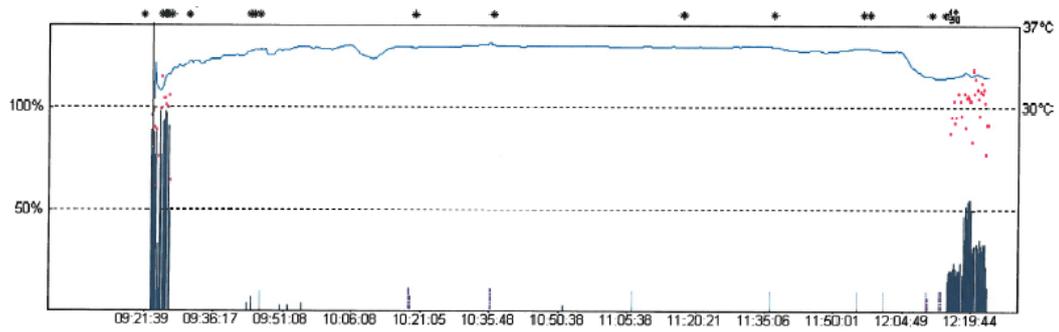
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	51	74	166	26	1,84	0,80	5,00	80	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							178		
Tipo de intervención							Hemicolectomía izquierda		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	440	770	465		
		420	760			
		420	780			
	2	420	745	461	-4	
		420	760			
		420	760			
	5	420	730	467	2	
		420	720			
		420	720			
	15	420	725	453	-13	
		400	720			
		400	720			
	30	420	690	445	-21	
		380	680			
		380	70			
	60	415	730	442	-23	
		400	720			
		380	740			
	120	430	870	429	-36	
		400	880			
		400	865			
	‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	45
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	59
TOF 0,8 (segundos)	74
TOF 0,9 (segundos)	89

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	77	79	82	82	87	83	68
Presión arterial media (mmHg)	75	75	81	79	81	81	85
Sat O ₂ %	99	99	99	99	100	95	95
Diuresis (mililitros)						235	65

Grupo IRLM

Paciente 1

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

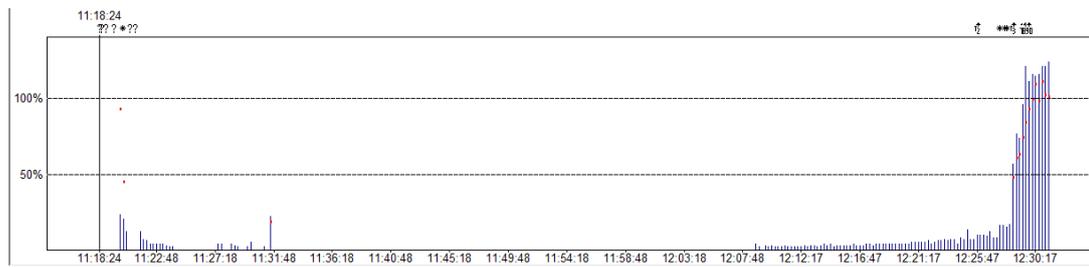
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	74	58	153	24	1,57	1,09	4,60	52	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							71		
Tipo de intervención							Colecistectomía laparoscópica		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	400	650	458	
		400	660		
		400	680		
	2	400	640	455	-2
		380	640		
		400	640		
	5	360	640	427	-30
		370	650		
		380	640		
	15	380	655	429	-28
		380	660		
		360	640		
	30	400	680	439	-18
		380	680		
		380	670		
	60	420	755	462	4
		420	740		
		420	750		
	120	420	700	474	16
		420	695		
		420	675		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	487
Condiciones de intubación	1
TOF 0,7 (segundos)	105
TOF 0,8 (segundos)	120
TOF 0,9 (segundos)	135

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	92	90	90	90	85	80	85
Presión arterial media (mmHg)	75	74	75	75	80	78	80
Sat O ₂ %	96	99	99	99	98	100	97
Diuresis (mililitros)						60	100

Grupo IRLM

Paciente 2

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

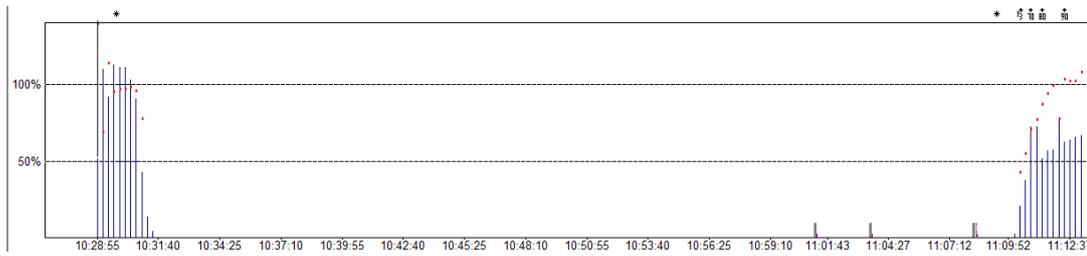
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Hombre	72	79	168	27	1,92	1,50	4,80	48	
**SC- Superficie Corporal									
Duración de la intervención (minutos)							60		
Tipo de intervención							Hernioplastia inguinal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	380	735	392	
		320	730		
		360	730		
	2	360	740	397	5
		360	745		
		360	745		
	5	340	745	397	5
		380	745		
		360	735		
	15	360	775	392	0
		680	770		
		360	770		
	30	360	770	393	1
		360	765		
		360	765		
	60	360	775	398	6
		360	780		
		380	790		
	120	340	795	381	-11
		360	790		
		360	795		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	114
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	108
TOF 0,8 (segundos)	123
TOF 0,9 (segundos)	138

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	82	81	80	78	79	77	76
Presión arterial media (mmHg)	90	86	90	100	85	86	80
Sat O ₂ %	98	99	95	100	99	98	100
Diuresis (mililitros)						160	100

Grupo IRLM

Paciente 3

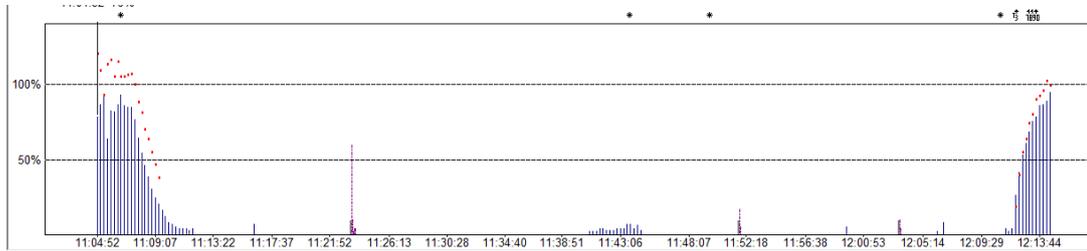
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Hombre	62	98	168	34	2,14	1,50	4,70	58	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							70		
Tipo de intervención							Colecistectomía laparoscópica		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	420	955	427		
		420	945			
		420	950			
	2	440	1.010	439	11	
		440	1.010			
		440	1.010			
	5	420	1.020	424	-3	
		440	1.016			
		420	1.025			
	15	400	1.075	417	-10	
		440	1.075			
		440	1.065			
	30	400	1.135	408	-19	
		420	1.085			
		440	1.070			
	60	420	1.090	415	-12	
		440	1.050			
		420	1.130			
	120	420	965	411	-16	
		400	945			
		400	1.000			
	† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	330
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	126
TOF 0,8 (segundos)	141
TOF 0,9 (segundos)	156

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	63	60	60	58	59	58	61
Presión arterial media (mmHg)	86	90	87	90	90	90	102
Sat O ₂ %	100	99	98	100	98	95	94
Diuresis (mililitros)						250	50

Grupo IRLM

Paciente 4

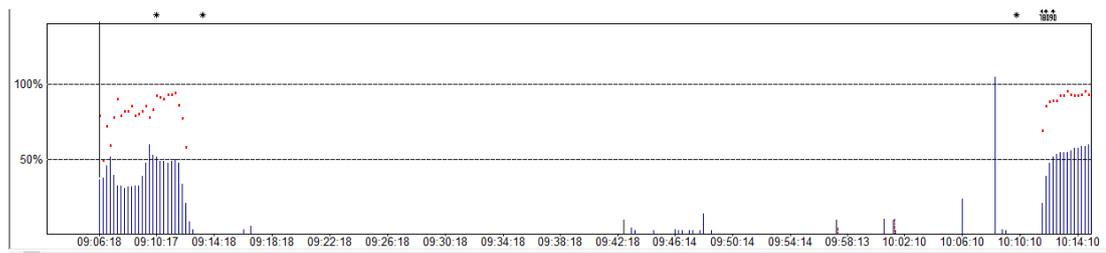
1. Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
mujer	71	83	154	35	1,88	1,04	3,90	55	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							70		
Tipo de intervención							Colecistectomía laparoscópica		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	380	665	439		
		380	640			
		380	640			
	2	400	840	424	-15	
		400	840			
		400	840			
	5	440	675	455	16	
		400	680			
		360	670			
	15	400	710	436	-3	
		370	710			
		400	715			
	30	460	1.005	460	21	
		460	940			
		440	935			
	60	460	1.070	450	11	
		460	1.070			
		460	1.070			
	120	460	1.125	443	4	
		460	1.140			
		460	1.140			
	‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	166
Condiciones de intubación	1
TOF 0,7 (segundos)	104
TOF 0,8 (segundos)	119
TOF 0,9 (segundos)	149

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	58	60	58	58	63	59	58
Presión arterial media (mmHg)	70	90	85	85	88	78	90
Sat O ₂ %	99	98	100	98	96	98	98
Diuresis (mililitros)						280	120

Grupo IRLM

Paciente 5

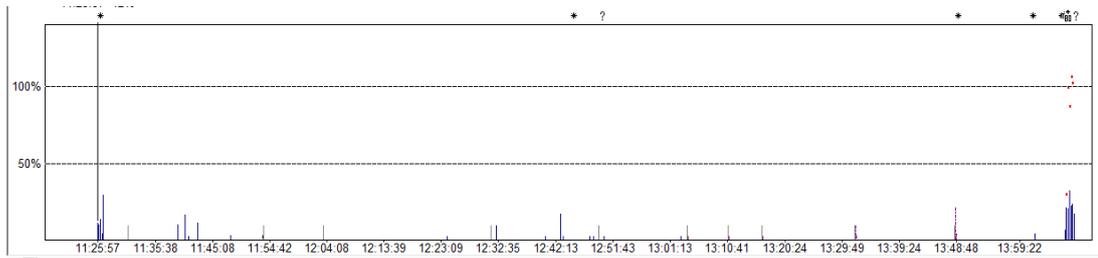
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
mujer	67	75	150	33	1,77	1,56	5,40	35	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							165		
Tipo de intervención							Cuadrantectomía + BSCG		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	440	960	446		
		440	965			
		440	955			
	2	400	830	432	-14	
		420	835			
		400	835			
	5	400	815	434	-12	
		400	815			
		420	835			
	15	420	820	447	1	
		420	835			
		420	835			
	30	400	825	432	-14	
		400	830			
		420	835			
	60	400	860	422	-24	
		400	845			
		400	840			
	120	400	865	428	-18	
		420	890			
		420	946			
	‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	48
Condiciones de intubación	1
TOF 0,7 (segundos)	78
TOF 0,8 (segundos)	78
TOF 0,9 (segundos)	93

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	63	72	74	73	73	70	70
Presión arterial media (mmHg)	72	80	91	89	100	90	98
Sat O ₂ %	98	98	98	100	99	98	97
Diuresis (mililitros)						150	200

Grupo IRLM

Paciente 6

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

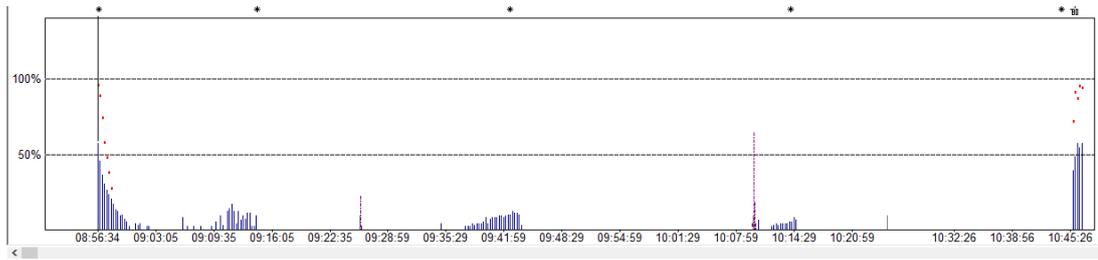
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	74	67	159	26	1,77	1,26	4,80	42	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							110		
Tipo de intervención							Herniorrafia epigástrica		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	440	1.010	433	
		420	1.005		
		440	1.000		
	2	420	1.015	431	-2
		440	1.020		
		440	1.020		
	5	420	965	424	-9
		420	975		
		420	980		
	15	360	715	425	-7
		380	705		
		400	710		
	30	340	645	392	-40
		340	650		
		340	650		
	60	340	650	400	-33
		360	645		
		340	650		
	120	360	685	422	-11
		380	695		
		380	695		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	220
Condiciones de intubación	1
TOF 0,7 (segundos)	74
TOF 0,8 (segundos)	89
TOF 0,9 (segundos)	119

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	60	59	61	85	92	92	86
Presión arterial media (mmHg)	78	82	82	90	85	85	84
Sat O ₂ %	98	98	96	98	98	99	100
Diuresis (mililitros)						180	180

Grupo IRLM

Paciente 7

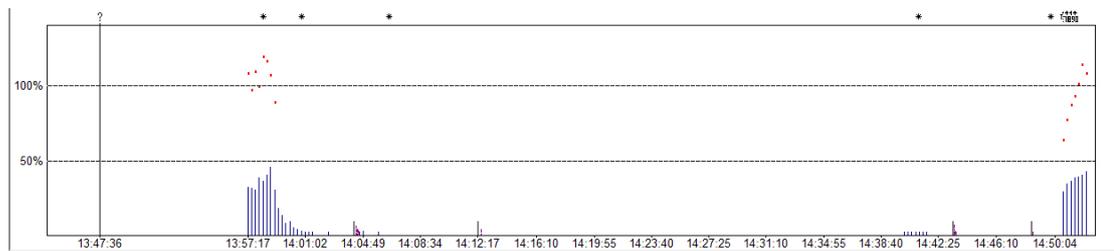
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC* (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	80	60	149	27	1,56	1,10	4,70	50	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							64		
Tipo de intervención							Herniorrafia umbilical		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	460	875	470		
		440	860			
		460	955			
	2	440	820	479	9	
		460	810			
		440	805			
	5	440	790	482	12	
		440	800			
		460	796			
	15	440	810	450	-20	
		420	810			
		400	815			
	30	460	930	461	-9	
		450	925			
		440	930			
	60	460	990	462	-8	
		460	985			
		460	990			
	120	480	1.020	464	-6	
		460	1.015			
		460	1.015			
	† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	210
Condiciones de intubación	1
TOF 0,7 (segundos)	65
TOF 0,8 (segundos)	80
TOF 0,9 (segundos)	95

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	69	73	75	74	65	61	59
Presión arterial media (mmHg)	75	76	76	76	75	72	78
Sat O ₂ %	99	97	95	99	100	97	98
Diuresis (mililitros)						210	140

Grupo IRLM

Paciente 8

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

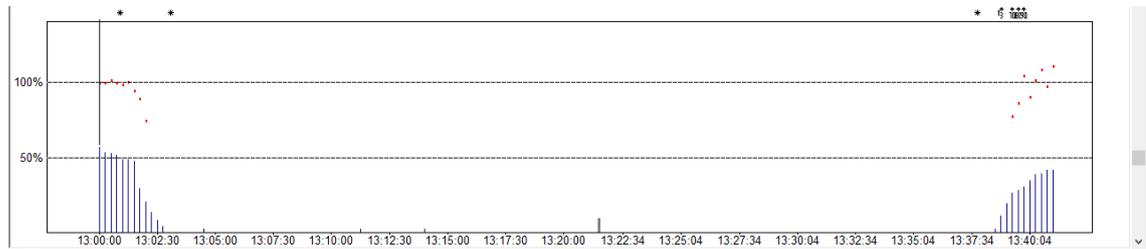
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC* (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	66	66	158	26	1,69	0,95	4,60	50	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							60		
Tipo de intervención							Colecistectomía laparoscópica		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	360	690	400	
		360	685		
		340	685		
	2	400	915	413	13
		400	910		
		400	905		
	5	420	920	425	25
		420	925		
		400	920		
	15	380	805	409	9
		380	800		
		380	800		
	30	380	725	406	6
		360	735		
		380	745		
	60	380	750	416	16
		380	765		
		380	765		
	120	380	845	403	3
		380	820		
		380	845		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	125
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	89
TOF 0,8 (segundos)	104
TOF 0,9 (segundos)	119

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	87	65	65	75	83	80	71
Presión arterial media (mmHg)	80	80	80	82	75	75	100
Sat O ₂ %	97	99	96	99	98	96	100
Diuresis (mililitros)						200	50

Grupo IRLM

Paciente 9

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

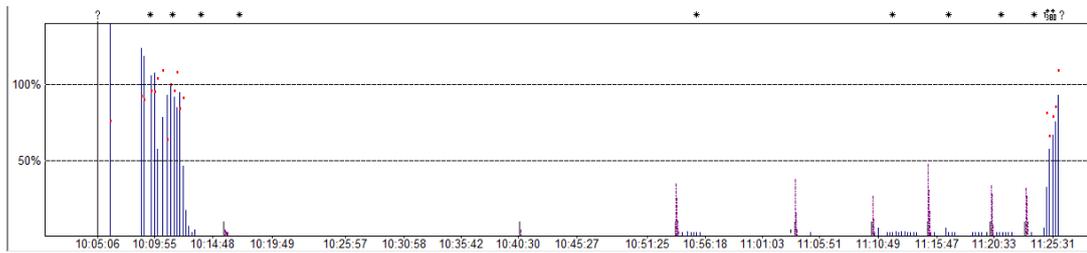
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	57	100	160	39	2,04	1,44	4,50	40	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							85		
Tipo de intervención							Colecistectomía laparoscópica		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	380	810	394	
		360	805		
		360	800		
	2	360	825	391	-3
		380	820		
		360	815		
	5	360	755	396	2
		360	755		
		360	745		
	15	320	740	346	-48
		300	740		
		320	740		
	30	340	775	362	-32
		320	780		
		340	790		
	60	320	800	350	-44
		340	820		
		320	820		
	120	360	865	364	-30
		340	865		
		340	865		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	126
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	94
TOF 0,8 (segundos)	94
TOF 0,9 (segundos)	124

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	74	73	80	81	78	75	70
Presión arterial media (mmHg)	75	64	64	67	69	81	75
Sat O ₂ %	96	96	99	98	99	100	96
Diuresis (mililitros)						200	50

Grupo IRLM

Paciente 10

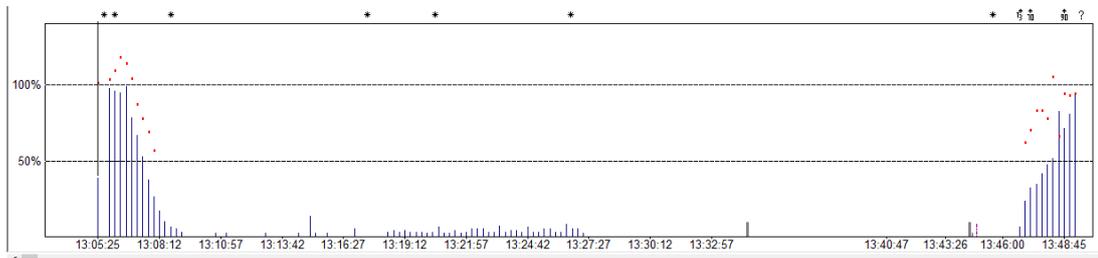
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	76	80	155	33	1,81	1,77	4,00	29	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							85		
Tipo de intervención							Ureterorenoscopia derecha con cateterismo ureteral y litotricia		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	400	925	410		
		400	930			
		400	925			
	2	440	1.020	423	13	
		420	1.035			
		420	1.025			
	5	380	755	407	-3	
		380	775			
		360	775			
	15	400	880	402	-8	
		380	885			
		380	900			
	30	380	905	404	-6	
		380	795			
		380	805			
	60	380	930	388	-22	
		380	945			
		380	945			
	120	360	860	391	-19	
		360	855			
		360	650			
	‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	195
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	104
TOF 0,8 (segundos)	116
TOF 0,9 (segundos)	191

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	60	59	76	67	75	65	70
Presión arterial media (mmHg)	83	70	74	71	72	75	80
Sat O ₂ %	99	95	98	96	96	96	96
Diuresis (mililitros)						180	130

Grupo IRLM

Paciente 11

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

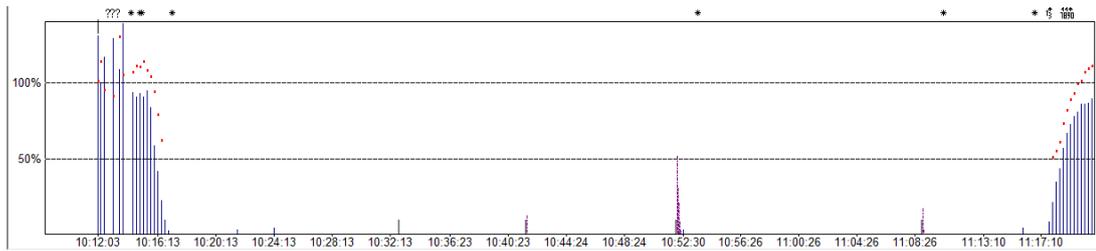
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Hombre	70	73	168	25	1,85	1,23	4,30	61	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							70		
Tipo de intervención							Colecistectomía laparoscópica		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	340	630	404	
		340	630		
		360	630		
	2	340	620	406	2
		360	620		
		340	620		
	5	360	685	408	4
		360	680		
		360	685		
	15	360	670	410	6
		360	675		
		360	675		
	30	380	750	403	-1
		360	755		
		360	755		
	60	360	780	399	-5
		360	775		
		380	770		
	120	360	800	401	-3
		380	805		
		380	805		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	126
Condiciones de intubación	1
TOF 0,7 (segundos)	116
TOF 0,8 (segundos)	131
TOF 0,9 (segundos)	146

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	95	96	88	90	80	77	75
Presión arterial media (mmHg)	75	77	76	70	71	74	72
Sat O ₂ %	98	98	98	98	97	97	99
Diuresis (mililitros)						100	190

Grupo IRLM

Paciente 12

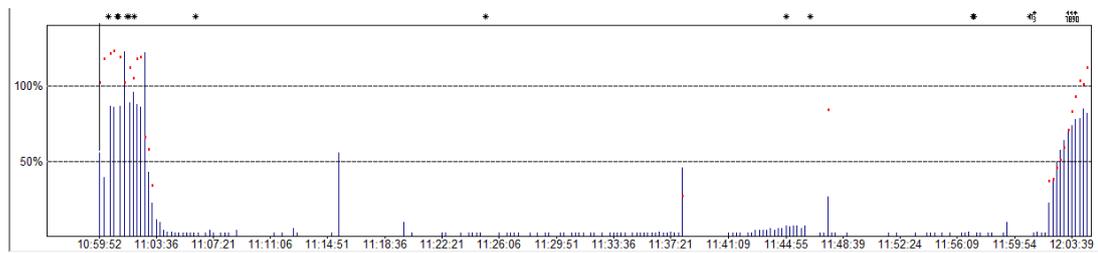
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC* (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Hombre	55	68	165	25	1,77	1,31	4,10	60	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							110		
Tipo de intervención							Colecistectomía laparoscópica		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	400	895	408		
		400	900			
		380	885			
	2	380	815	413	5	
		400	820			
		380	820			
	5	400	910	405	-3	
		400	915			
		380	920			
	15	400	990	408	0	
		400	995			
		420	990			
	30	400	830	412	4	
		380	825			
		380	825			
	60	380	995	381	-27	
		380	995			
		380	990			
	120	380	960	378	-31	
		360	965			
		380	975			
	‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	247
Condiciones de intubación	1
TOF 0,7 (segundos)	151
TOF 0,8 (segundos)	166
TOF 0,9 (segundos)	181

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	67	73	66	61	72	61	62
Presión arterial media (mmHg)	82	81	81	85	105	101	100
Sat O ₂ %	98	98	98	98	100	100	100
Diuresis (mililitros)						250	120

Grupo IRT

Paciente 1

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

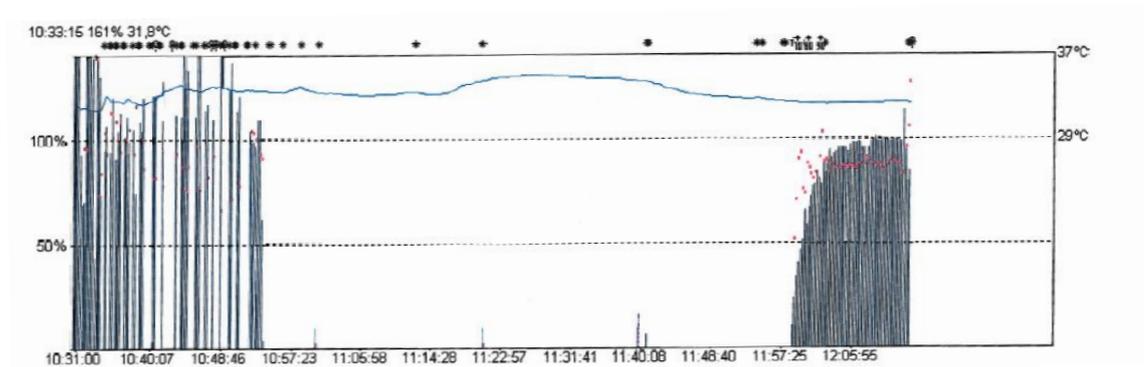
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	30	54	162	20	1,58	8,92	5,20	5	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							104		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	390	680	428	
		360	680		
		380	672		
	2	460	900	452	24
		420	900		
		430	896		
	5	400	920	459	31
		460	920		
		440	940		
	15	380	680	439	11
		380	680		
		400	680		
	30	415	780	437	9
		380	820		
		420	780		
	60	450	960	447	19
		460	980		
		420	980		
	120	415	790	438	9
		380	780		
		420	800		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (Minutos)	70
Condiciones de intubación	3
TOF 0,7 (segundos)	105
TOF 0,8 (segundos)	120
TOF 0,9 (segundos)	120

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	88	66	66	88	77	65	75
Presión arterial media (mmHg)	90	80	77	76	101	82	76
Sat O ₂ %	98	98	98	99	98	99	98
Diuresis (mililitros)						150	0

Grupo IRT

Paciente 2

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

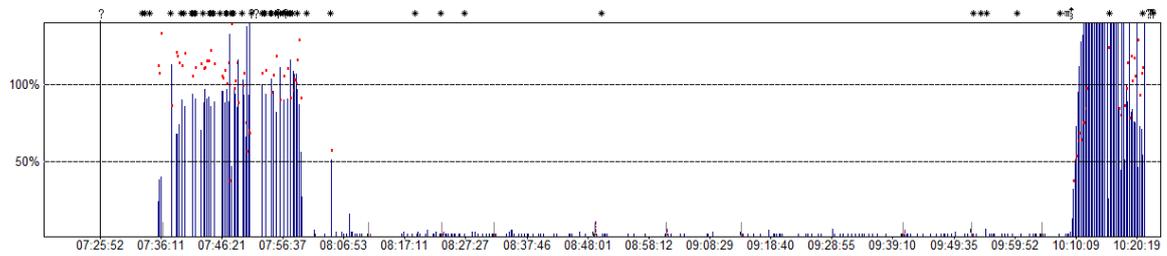
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	55	78	164	29	1,87	18,70	5,50	2	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							168		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	420	800	448	
		400	800		
		430	800		
	2	425	780	450	2
		400	780		
		420	780		
	5	410	760	448	0
		400	760		
		420	760		
	15	415	800	444	-4
		400	800		
		420	780		
	30	430	780	450	2
		400	780		
		415	780		
	60	430	820	452	4
		420	820		
		420	820		
	120	430	820	444	-4
		430	820		
		400	840		

† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (Minutos)	76
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	163
TOF 0,8 (segundos)	193
TOF 0,9 (segundos)	208

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	75	75	79	76	77	71	74
Presión arterial media (mmHg)	88	74	81	85	104	117	115
Sat O ₂ %	95	96	98	96	96	96	96
Diuresis (mililitros)						100	0

Grupo IRT

Paciente 3

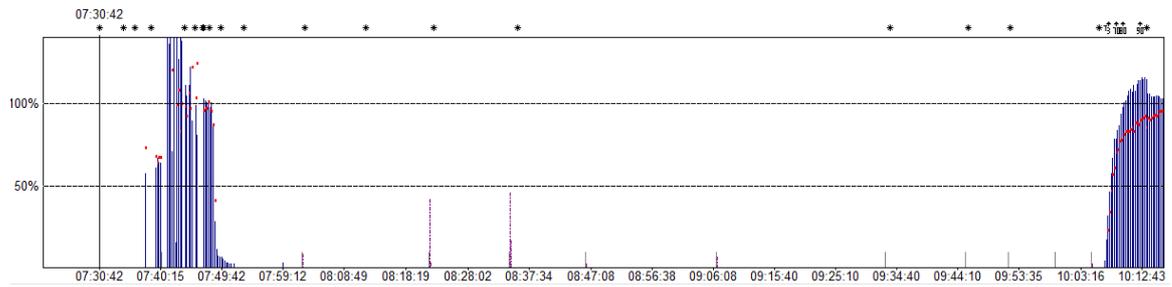
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC* (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Varón	40	74	171	25	1,88	11,50	4,70	5	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							180		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	350	670	401		
		340	660			
		360	660			
	2	360	690	401	0	
		340	680			
		360	680			
	5	360	690	403	2	
		340	685			
		365	680			
	15	367	700	400	-1	
		340	700			
		360	695			
	30	366	740	401	0	
		360	720			
		460	740			
	60	375	780	408	7	
		340	760			
		360	760			
	120	340	700	394	-7	
		360	720			
		355	740			
	† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	216
Condiciones de intubación	3
TOF 0,7 (segundos)	162
TOF 0,8 (segundos)	122
TOF 0,9 (segundos)	387

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	0	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	91	90	88	84	83	77	89
Presión arterial media (mmHg)	94	93	93	103	123	122	123
Sat O ₂ %	98	98	98	97	95	96	93
Diuresis (mililitros)						100	0

Grupo IRT

Paciente 4

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

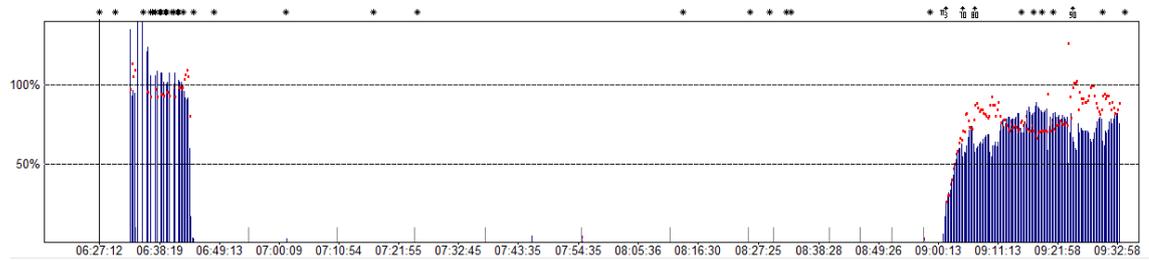
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Varón	46	62	165	22	1,70	5,49	4,20	11	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							187		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	440	900	449	
		420	900		
		440	900		
	2	440	925	449	0
		420	920		
		450	920		
	5	440	910	448	-1
		420	930		
		450	930		
	15	440	910	445	-4
		420	920		
		440	940		
	30	450	950	440	-9
		420	960		
		430	960		
	60	400	800	425	-24
		380	792		
		400	780		
	120	420	940	427	-22
		400	900		
		420	880		

† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (Minutos)	124
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	353
TOF 0,8 (segundos)	383
TOF 0,9 (segundos)	668

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	66	66	65	64	63	71	65
Presión arterial media (mmHg)	100	100	100	97	102	142	129
Sat O ₂ %	98	98	98	98	99	95	93
Diuresis (mililitros)						60	380

Grupo IRT

Paciente 5

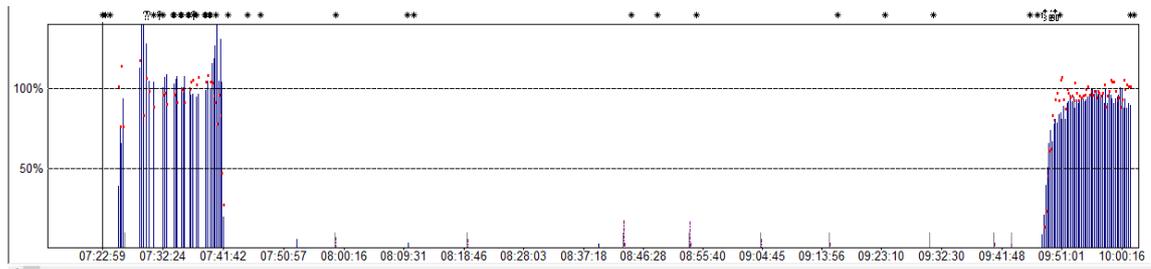
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	38	47	152	20	1,42	5,50	2,80	9	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							159		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	480	950	487		
		480	950			
		480	960			
	2	500	1.100	495	8	
		500	1.000			
		500	1.000			
	5	500	1.020	490	3	
		500	1.030			
		480	1.020			
	15	440	780	477	10	
		440	780			
		440	784			
	30	450	760	469	-18	
		400	760			
		440	780			
	60	440	750	468	-19	
		420	760			
		420	760			
	120	460	820	491	2	
		440	820			
		440	840			
	† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (Minutos)	86
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	136
TOF 0,8 (segundos)	136
TOF 0,9 (segundos)	166

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	63	58	58	75	76	76	73
Presión arterial media (mmHg)	70	66	64	94	111	111	87
Sat O ₂ %	99	99	99	99	95	94	91
Diuresis (mililitros)						300	350

Grupo IRT

Paciente 6

1 Parámetros demográficos y antropométricos.

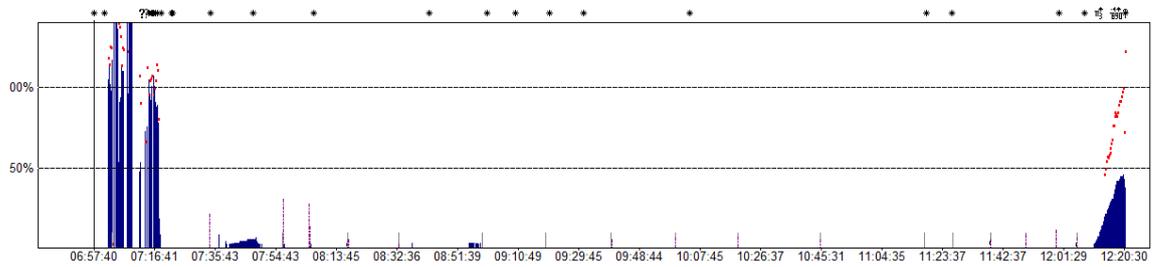
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC* (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	20	45	145	21	1,35	9,23	4,70	5	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							332		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	340	540	421	
		340	540		
		350	540		
	2	375	560	432	12
		340	540		
		350	560		
	5	375	530	432	12
		340	540		
		340	540		
	15	350	530	423	2
		340	540		
		340	520		
	30	350	515	412	-9
		320	520		
		324	520		
	60	330	480	401	-20
		300	460		
		310	480		
	120	320	520	397	-24
		320	520		
		320	520		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (Minutos)	105
Condiciones de intubación	1
TOF 0,7 (segundos)	529
TOF 0,8 (segundos)	559
TOF 0,9 (segundos)	634

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardíaca (latidos por minuto)	110	109	108	109	110	118	109
Presión arterial media (mmHg)	55	55	55	79	48	81	67
Sat O ₂ %	98	99	99	98	99	99	97
Diuresis (mililitros)						0	0

Grupo IRT

Paciente 7

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

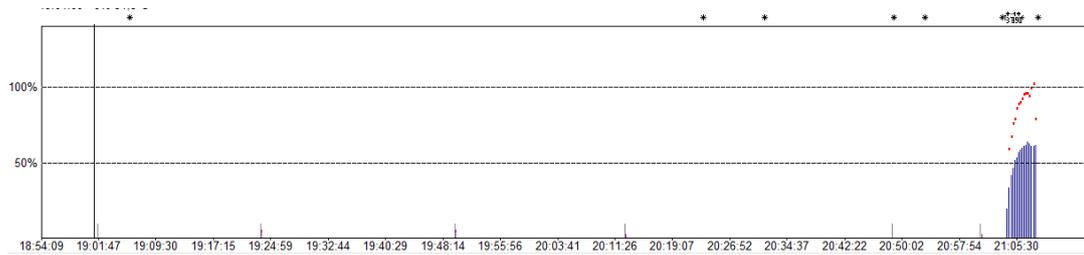
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	42	78	167	27	1,89	6,72	3,80	7	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							154		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR* (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	425	800	441	
		400	780		
		400	800		
	2	425	820	440	-1
		400	820		
		410	820		
	5	430	784	438	-3
		380	776		
		400	780		
	15	380	640	420	-21
		360	640		
		350	660		
	30	375	620	421	-20
		340	600		
		360	620		
	60	370	600	421	-20
		340	608		
		360	608		
	120	366	600	415	-26
		350	620		
		340	600		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	53
Condiciones de intubación	3
TOF 0,7 (segundos)	81
TOF 0,8 (segundos)	96
TOF 0,9 (segundos)	126

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	75	73	78	95	97	100	99
Presión arterial media (mmHg)	74	72	89	100	106	105	100
Sat O ₂ %	97	97	95	93	93	95	95
Diuresis (mililitros)						75	200

Grupo IRT

Paciente 8

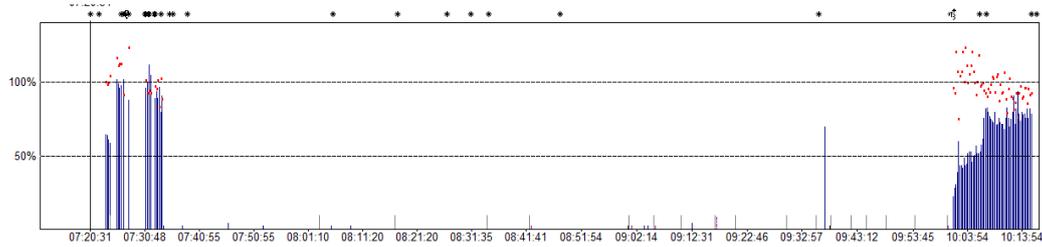
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Varón	50	79	167	28	1,90	5,90	3,70	10	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							166		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido †	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	390	680	442		
		400	680			
		380	700			
	2	390	680	436	-5	
		380	700			
		390	700			
	5	400	690	447	5	
		380	680			
		400	672			
	15	395	680	445	3	
		400	680			
		380	680			
	30	380	690	431	-11	
		380	672			
		380	688			
	60	400	710	440	-2	
		380	680			
		390	688			
	120	380	620	428	-14	
		360	680			
		375	664			
	† Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	30
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	33
TOF 0,8 (segundos)	33
TOF 0,9 (segundos)	33

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	88	84	86	86	91	89	90
Presión arterial media (mmHg)	78	79	77	82	84	77	74
Sat O ₂ %	97	97	97	97	88	89	94
Diuresis (mililitros)						0	25

Grupo IRT

Paciente 9

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

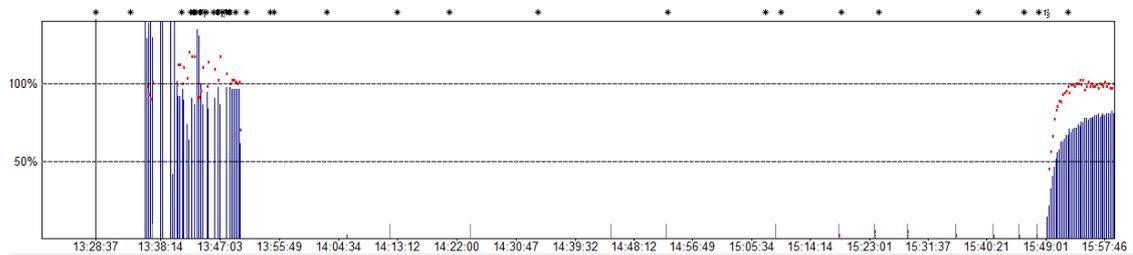
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Varón	63	78	167	27	1,89	15,09	4,70	3	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							153		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	500	1.050	477	
		460	1.040		
		490	1.040		
	2	510	1.040	475	-2
		460	1.030		
		470	1.030		
	5	515	1.030	481	4
		460	1.020		
		480	1.020		
	15	490	970	466	-11
		440	1.000		
		460	980		
	30	480	912	467	-9
		440	912		
		440	912		
	60	470	850	467	-10
		420	860		
		440	860		
	120	440	870	455	-22
		420	860		
		440	860		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	56
Condiciones de intubación	3
TOF 0,7 (segundos)	132
TOF 0,8 (segundos)	147
TOF 0,9 (segundos)	207

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	59	58	58	58	63	68	69
Presión arterial media (mmHg)	80	80	82	85	107	117	109
Sat O ₂ %	96	96	96	96	98	95	95
Diuresis (mililitros)						200	100

Grupo IRT

Paciente 10

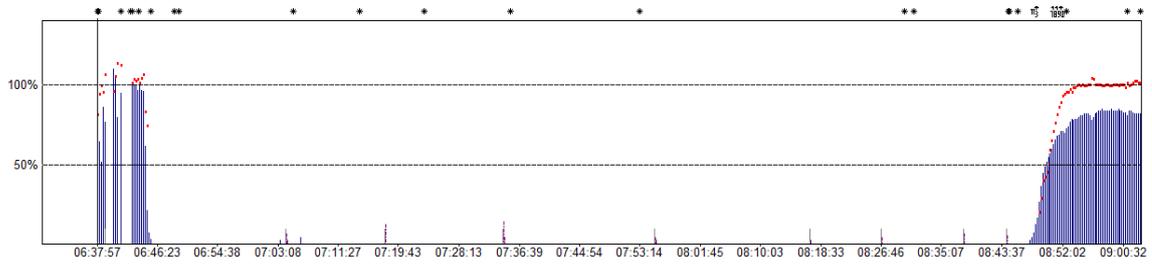
1- Parámetros demográficos y antropométricos.

Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	64	61	154	25	1,61	6,80	4,70	6	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							150		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)	
Tiempo Minutos	Basal	440	930	449		
		440	930			
		440	960			
	2	460	1.020	455	6	
		460	1.040			
		460	1.040			
	5	460	1.040	454	5	
		460	1.040			
		460	1.040			
	15	460	1.000	460	11	
		460	1.000			
		460	1.000			
	30	420	800	438	-11	
		400	800			
		400	800			
	60	400	780	434	-15	
		400	780			
		400	780			
	120	380	760	416	-33	
		380	760			
		380	760			
	‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.					

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	116
Condiciones de intubación	3
TOF 0,7 (segundos)	298
TOF 0,8 (segundos)	328
TOF 0,9 (segundos)	358

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	65	60	59	59	78	77	81
Presión arterial media (mmHg)	108	91	87	91	119	114	103
Sat O ₂ %	98	100	100	100	97	97	95
Diuresis (mililitros)						50	30

Grupo IRT

Paciente 11

1- Parámetros demográficos y antropométricos.

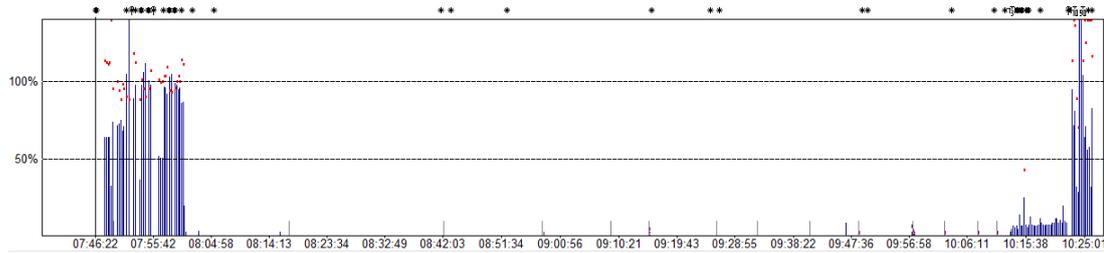
Sexo	Edad (años)	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC (kg/m ²)	SC** (m ²)	Creatinina (mg/dl)	K (mmol/l)	Filtrado Glomerular	
								MDRD4 IDMS	(ml/min/1,73 m ²)
Mujer	30	89	170	30	2,03	6,45	3,60	8	
**SC- Superficie Corporal.									
Duración de la intervención (minutos)							164		
Tipo de intervención							Trasplante renal		

2- Mediciones del intervalo QT.

		Intervalo QT (ms)	Intervalo RR (ms)	Intervalo QT corregido ‡	Diferencia respecto a QT basal (ms)
Tiempo Minutos	Basal	420	730	456	
		400	760		
		420	740		
	2	430	790	453	-3
		400	765		
		420	780		
	5	430	770	455	0
		420	760		
		400	760		
	15	390	620	441	-15
		380	620		
		390	620		
	30	360	540	423	-33
		340	540		
		340	560		
	60	360	550	426	-29
		360	568		
		340	580		
	120	380	620	4129	-27
		360	620		
		360	620		

‡ Intervalo QT corregido según la fórmula de Fridericia.

3- Registro aceleromiográfico.



4- Parámetros de seguridad.

Onset Time (segundos)	57
Condiciones de intubación	2
TOF 0,7 (segundos)	95
TOF 0,8 (segundos)	200
TOF 0,9 (segundos)	200

Tiempo desde administración de Sugammadex (minutos)	Basal	2	5	15	30	60	120
Frecuencia cardiaca (latidos por minuto)	80	78	79	96	110	101	96
Presión arterial media (mmHg)	69	67	66	70	137	136	126
Sat O ₂ %	99	99	99	99	96	97	95
Diuresis (mililitros)						100	100

6

DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN.

El principal hallazgo de nuestro estudio es que la administración de sugammadex, para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en pacientes sometidos a una anestesia general, no prolonga significativamente el intervalo QT durante las 2 horas posteriores a su administración, independientemente del filtrado glomerular del paciente.

Los valores del intervalo QTc basal de nuestro estudio están dentro de los valores considerados como normales, siendo valores más altos para las mujeres y para los pacientes con ERC. A pesar de que el grupo IRT tiene los valores más altos del intervalo QTc, esta diferencia no es significativa, sin embargo encontramos una fuerte correlación negativa entre el FG y el valor del intervalo QTc. Está demostrado en la literatura que las mujeres tienen unos valores de intervalo QT basales más largos que los hombres y por lo tanto los límites que se consideran seguros y sin riesgo de arritmia y TdP son más altos en las mujeres.^{9,10,11} Tanto Stewart⁵⁸ como Sherif⁵⁹ encuentran unos valores del intervalo QTc más largo en pacientes con ERC respecto a pacientes sanos. Este aumento está inversamente relacionado con el aclaramiento de creatinina y la hipertrofia de ventrículo izquierdo^{89,90} siendo esta frecuente en los pacientes con ERC. Además la hipertrofia de ventrículo izquierdo es un factor de riesgo independiente de ERC⁹¹. En nuestros pacientes encontramos que los pacientes con ERCT tienen un intervalo QT más largo que los pacientes sanos o los pacientes con ERC leve o moderada y encontramos que conforme disminuye el aclaramiento renal aumentan los valores del intervalo QT, acorde con lo publicado en la literatura.^{58,59} Al presentar un intervalo QTc basal aumentado, tanto la población de mujeres como la población de pacientes con ERC tienen una mayor susceptibilidad de presentar arritmia y TdP que la población normal. Dos tercios de los casos de TdP inducida por fármacos comunicados se observaron en mujeres.

En el artículo publicado en 2005 por Gijzenbergh¹²³, sobre la primera administración de sugammadex, este autor encontró un intervalo QTc > 450 ms tras la

administración de sugammadex en tres de los veinticinco pacientes varones estudiados, siendo el valor máximo 461 ms. En uno de los casos no se administró anestesia general y los otros dos casos recibieron anestesia general con propofol, fentanilo y rocuronio. En ninguno de los tres casos el intervalo QTc parece estar en relación con el sugammadex, ya que cinco pacientes que recibieron placebo también presentaron intervalos QTc alargados. Por otro lado, a pesar de que el intervalo QTc hallado por Gijsenbergh¹²³ está 11 ms por encima de los valores que se consideran normales, no sobrepasan este límite de forma importante y no se especifica cuál es la diferencia de esos valores respecto a su basal por lo que no podemos conocer si hay o no aumento del intervalo QTc. En nuestro estudio fueron cinco pacientes (cuatro mujeres y un hombre) los que presentaron un intervalo QTc por encima de 470 ms en mujeres y 450 ms para hombres, valor por debajo del cual la mayoría de los estudios consideran el límite normal.¹¹ El valor más alto encontrado fue en una mujer en el grupo IRT con 495 ms en el minuto 2. De estos cinco pacientes, cuatro eran pacientes con aclaramiento renal disminuido, dos mujeres en el grupo IRLM y un hombre y una mujer en el grupo IRT, con valores de intervalo QTc superiores a la población sin alteración de la función renal. Solo uno de estos 5 pacientes, una mujer, tenía la función renal normal, pero presentaba un valor basal del intervalo QTc por encima de los valores normales. Por todo ello pensamos que en estos casos, los valores por encima del límite de seguridad no se pueden atribuir a la administración de sugammadex. En ninguno de los casos se superó el aumento del intervalo QTc > 60 ms.

De Boer¹⁵⁷ en 2007 estudió la reversión de rocuronio con sugammadex en pacientes con clasificación ASA I y II sometidos a anestesia general, y describió como efecto adverso importante un aumento de intervalo QTc > 500 ms o de > 60 ms respecto al basal en tres pacientes de entre cuarenta y cinco estudiados. El estudio concluye que no se puede atribuir ese aumento a sugammadex ya que se registraron aumentos de forma similar en el grupo placebo. En nuestro estudio ninguno de los pacientes presentó un intervalo QTc > 500 ms, pero si tenemos dos pacientes con valores de intervalo QT absoluto > 500 ms, un hombre con ERC perteneciente al grupo IRT y una mujer del grupo NoIR, ambos con valores basales de 500 ms. A pesar de

tener valores basales de riesgo no se observó un aumento del intervalo QT respecto al basal > 60 ms y no hubo ninguna repercusión clínica. Pensamos que estos valores del intervalo QT absoluto > 500 ms están relacionados con la alteración de la función renal previa que presentaban estos pacientes. De la misma manera que De Boer¹⁵⁷ nosotros no podemos atribuir esos valores a la administración de sugammadex.

Sparr¹⁴⁵ en 2007 estudió la reversión de rocuronio con sugammadex en noventa y ocho pacientes sometidos a una anestesia general y describe un ligero aumento no significativo del intervalo QTc, similar al encontrado en placebo y no relacionado con la dosis de sugammadex. Para el mantenimiento de la anestesia se utilizó propofol, fentanilo y rocuronio, similar a la técnica utilizada en nuestro estudio. Sugiere que sugammadex no se asocia a un aumento del intervalo QTc, con datos similares a los de nuestro estudio. Sin embargo mientras que ellos describen un ligero aumento del intervalo QTc tras sugammadex, nosotros encontramos que disminuye el intervalo QTc, sin tener ninguna repercusión clínica. Estas diferencias se pueden deber a que el análisis del intervalo QT se realizó solo durante los 30 primeros minutos tras la administración de sugammadex, mientras que nuestro estudio analizó el ECG durante los 120 minutos posteriores. Nosotros observamos que en los primeros minutos tras la administración de sugammadex el intervalo QTc aumenta ligeramente y es a partir del minuto 15, pero sobre todo a partir del minuto 30, cuando se observa la disminución del intervalo QTc respecto al basal.

En su estudio Sparr¹⁴⁵ no cuantifica el aumento del intervalo QTc que encuentra, aunque habla de que es ligero y no significativo, por lo tanto no podemos saber exactamente cuánto difiere de los hallazgos de nuestro estudio. También creemos que estas diferencias se pueden deber a que la población en esos estudios tenía una clasificación ASA I y II mientras que en nuestro estudio los pacientes tenían una clasificación ASA entre I y III, entre los que se incluyen pacientes con ERC con un intervalo QTc basal mayor al de la población normal. Además las dosis de sugammadex utilizadas son distintas. Por otro lado, los métodos utilizados para la corrección del intervalo QT son distintos ya que en estos estudios se utilizó la fórmula de Bazett y

nosotros utilizamos la fórmula de Fridericia, puesto que consideramos que es la fórmula más precisa para la corrección del intervalo QT en los casos en que se evalúa el posible efecto de los fármacos en la repolarización, tal y como demuestran estudios previos.^{16,17}

Vanacker¹⁷¹ en su estudio publicado en 2007 informó de un aumento del intervalo QTc en ocho pacientes tras administrar sugammadex. Estudió el intervalo QTc durante los 30 minutos posteriores a la administración de sugammadex en dos grupos de pacientes con anestesia general, en un grupo utiliza como hipnótico el propofol y en el otro grupo el sevoflurano. Observó un aumento del intervalo QTc respecto al basal solo en el grupo con sevoflurano. Este aumento del intervalo no tuvo repercusión clínica. Concluye que el aumento del intervalo QTc no está relacionado con la administración de sugammadex. Los datos de nuestro estudio no encuentran un aumento del intervalo QTc tras la administración de sugammadex, siendo más acordes con los hallazgos encontrado por Vanacker¹⁷¹ en el grupo de propofol.

Nuestro estudio fue diseñado para utilizar propofol como hipnótico y evitar el posible aumento del intervalo QT relacionado con el sevoflurano puesto que está descrito que el sevoflurano puede prolongar el intervalo QT.^{48,49} Respecto a propofol hay más controversia, sugiriendo la mayoría de estudios que tiende a no modificarlo o disminuirlo.^{41,43,44} Todos los estudio que compararon el aumento del intervalo QT provocado por sevoflurano o propofol concluyeron que es el sevoflurano el que lo aumenta en mayor medida⁴² y los efectos de estos dos fármacos sobre el intervalo QT pueden permanecer una vez se ha eliminado el fármaco. Vanacker¹⁷¹ sugiere que el aumento del intervalo QTc encontrado tras administración inmediata de sugammadex pueda ser debido a otras causas distintas a sugammadex, y sugiere que puede ser debido al sevoflurano. En ninguno de los casos el aumento del intervalo QTc fue superior a 60 ms, considerado como límite de seguridad.⁵

En el 2009 Dahl¹⁵⁶ estudió el efecto de Sugammadex en pacientes con cardiopatía; estudió 121 pacientes con clasificación ASA II-IV sometidos a cirugía no cardíaca. El bloqueo neuromuscular se realizó con rocuronio y se comparó la reversión del bloqueo con sugammadex a 2 y 4 mg/kg frente a placebo. Como en nuestro estudio la fórmula de corrección principal utilizada en el estudio fue la fórmula de Fridericia. Describe un comportamiento del intervalo QTc tras la administración de sugammadex 4 mg/kg, similar a la encontrada en nuestro estudio, con un ligero aumento en los primeros 5 minutos para luego disminuir, siendo esta disminución más marcada en el minuto 30. Al administrar la dosis de 2 mg/kg el intervalo QTc se comporta de forma parecida, con una disminución progresiva del intervalo QTc pero sin el aumento en los primeros minutos. En ambos casos la tendencia del intervalo QTc es un ligero aumento o disminución durante los primeros minutos seguido de una disminución progresiva mayor.

En 2010 y 2012 Pieter-Jam de Kam publicó dos estudios^{172,173} analizando el impacto sobre el intervalo QT de sugammadex a dosis de 4 y 32 mg/kg, asociado o no a rocuronio y vecuronio. Utilizó el antibiótico moxifloxacino como referencia ya que está demostrado que éste alarga el intervalo QT³⁸. Los dos estudios se realizaron según las recomendaciones de la guía "ICH E14"⁵. No observó aumento del intervalo QTc significativo tras la administración de sugammadex. Se analizó el intervalo QTc durante 24 horas, y al igual que en nuestro estudio observó un ligero aumento inicial seguido de una disminución progresiva que dura hasta 12 horas después de la administración del fármaco. Estos dos estudios presentan una serie de limitaciones puesto que sugammadex se administró en pacientes sanos y despiertos que no recibieron una anestesia general. Durante la anestesia general se producen unas alteraciones fisiológicas que modifican la farmacocinética de sugammadex¹⁴⁶, además de que éste puede interactuar con el resto de fármacos administrados para la anestesia. Por esa razón nuestro estudio se realizó en pacientes bajo anestesia general, utilizando los fármacos habituales. Aun así los datos de este estudio son similares a los hallazgos del nuestro, sugiriendo que sugammadex no aumenta el intervalo QT.

En 2013, este mismo autor¹⁷⁴ evaluó el intervalo QT tras la administración de sugammadex a dosis de 4 mg/kg, en pacientes sometidos a anestesia general, usando como hipnótico sevoflurano o propofol, pero sin administrar relajante muscular. No encontró alteraciones en el intervalo QTc. Al igual que Vanacker¹⁷¹ encontró unos valores más altos en los pacientes que se anestesiaron con sevoflurano. La evolución del intervalo QTc tras la administración de sugammadex fue similar a la encontrada en nuestro estudio, con un ligero aumento inicial y luego una disminución.

Los estudios hasta ahora publicados no han demostrado que la dosis de sugammadex influya en un mayor o menor aumento del intervalo QTc. Sparr¹⁴⁵ utiliza dosis de 1, 2, 4, 6 y 8 mg/kg de sugammadex y Pieter-Jam de Kam¹⁷³ utiliza dosis de 4 y 32 mg/Kg sin encontrar relación entre la dosis y el aumento del intervalo QTc. Peeters¹⁵⁵ no encuentra aumento del intervalo QTc tras la administración de sugammadex con dosis de hasta 96 mg/kg. Nuestro estudio se diseñó para administrar una dosis de sugammadex de 4 mg/kg y pensamos que ya que los hallazgos publicados hasta ahora sugieren que el aumento del intervalo QT no es dosis dependiente, no se puede atribuir nuestros resultados a una dosis baja de sugammadex. Por otro lado fueron los estudios de Dahl y Pieter-Jam de Kam en los que administraron una dosis de sugammadex de 4 mg/Kg los que presentaron un comportamiento del intervalo QTc similar al nuestro con un aumento inicial del intervalo QTc en los primeros minutos seguido de una disminución a partir de minuto 10-15. Los estudios que utilizan dosis de 2 mg/Kg no presentan ese aumento inicial y mantienen o disminuyen ligeramente el intervalo QTc.

La evolución del intervalo QTc observada en nuestro estudio es muy parecida a la encontrada en los estudios previos. El aumento inicial del intervalo QTc pensamos que puede estar influenciado por los cambios producidos por la extubación de los pacientes, ya que tanto durante la intubación como en la extubación se produce una respuesta simpática que puede inducir hipertensión y taquicardia alterando la repolarización ventricular.^{39,40} En los estudios previos de pacientes sometidos a anestesia general con propofol en los que se muestran los datos en el tiempo de la

evolución del intervalo QTc tras la administración de sugammadex se puede observar un aumento inicial en torno al minuto 5, siendo en todos los casos < 10 ms. En los siguientes 30 minutos tanto Dahl¹⁵⁶ como Pieter-Jam de Kam¹⁷⁴ coinciden con nosotros al observar una ligera disminución del intervalo QTc. Solo Vanacker¹⁷¹ describe un ligero aumento a los 30 minutos, aunque no mayor que el encontrado para los primeros minutos tras la administración de sugammadex.

Nosotros pensamos que esta ligera disminución puede ser debida a que el intervalo QTc vuelve a su valor basal preanestésico puesto que durante la anestesia, ya sea por el estrés quirúrgico y la descarga simpática como por los fármacos anestésicos, los pacientes presentan un valor del intervalo QTc mayor al que presenta previo al proceso anestésico.^{35,39,40} Esta tendencia a ir disminuyendo ligeramente hasta el minuto 120 también la describe Pieter-Jam de Kam¹⁷⁴. Al igual que el resto de los autores creemos que sugammadex no está relacionado con esta disminución del intervalo QTc, aun así esta alteración del intervalo QTc no supera el límite superior de > 10 ms del intervalo de confianza del 95% que sugiere la guía "ICH-E14" como límite seguro⁵.

En nuestro estudio se incluyen pacientes con ERC leve, moderada y terminal sometidos a diálisis durante los tres meses previos al trasplante renal. La farmacocinética de sugammadex está alterada en los pacientes con alteración de la función renal. En los pacientes sanos el aclaramiento plasmático para el complejo está comprendido entre 90 y 120 ml/min y su vida media de eliminación de 136 minutos, es decir, en 2 horas el complejo disminuye a la mitad su concentración plasmática^{146,147}. Staals^{167,168} describió que hay una correlación entre el aclaramiento de creatinina y el aclaramiento de sugammadex. El complejo sugammadex-rocuronio es altamente estable y una vez formado no se disocia, pero en los pacientes con aclaramiento renal disminuido va a tardar más en ser eliminado. En los pacientes con disminución del filtrado glomerular el complejo sugammadex-rocuronio permanece circulando por el plasma más tiempo, de forma que se incrementan las posibilidades de interacción con otros fármacos o receptores en el organismo. Sobre los pacientes sometidos a

trasplante renal no hay estudios acerca del comportamiento farmacocinético del complejo sugammadex-rocuronio. Una vez realizadas las anastomosis vasculares y ureteral, entre el 40% y el 70% inician la diuresis inmediata, en nuestro caso la diuresis fue de 103 (87 [44-162]) ml en el minuto 60, y de 107 (141 [12-202]) ml en el minuto 120. Nosotros pensamos que a pesar de que el riñón trasplantado inicia su función de forma temprana, no elimina el complejo sugammadex-rocuronio de forma similar a los pacientes con función renal normal. Durante las primeras 2 horas es cuando los pacientes sin ERC disminuyen la cantidad del complejo sugammadex-rocuronio a la mitad, mientras que los pacientes con alteración de la función renal tienen una disminución más lenta de los niveles plasmáticos del complejo sugammadex-rocuronio en función de su aclaramiento renal^{146,147} y los pacientes sometidos al trasplante renal lo hacen de una forma más impredecible.

Al analizar los datos de los pacientes con ERC encontramos que los pacientes sometidos a trasplante renal tienen un intervalo QTc, tras la administración de sugammadex, mayor a los otros dos grupos, y no encontramos diferencias significativas entre los grupos NoIR e IRLM. En los dos grupos de pacientes con ERC (grupo IRLM e IRT) observamos la misma tendencia del intervalo QTc que en el grupo sin ERC (grupo NoIR), con un ligero aumento inicial y un descenso posterior, manteniendo el grupo IRT los valores mayores en todo momento. En ninguno de los tres grupos se superó un incremento del intervalo QTc respecto al basal > 10 ms del intervalo de confianza del 95% que sugiere la guía "ICH-E14"⁵ como límite seguro para considerar un aumento del intervalo. Aunque los valores del intervalo QTc fueron mayores en el grupo IRT las diferencias respecto al intervalo QTc basal fueron similares a las de los grupos NoIR e IRLM. Por otro lado el grupo IRT presentó valores del intervalo QTc basal mayores a los otros 2 grupos. Por lo que podemos afirmar que sugammadex no está relacionado con los valores del intervalo QTc más altos encontrados en el grupo IRT respecto a los grupos NoIR e IRLM, ya que pensamos que están relacionados con la disminución importante del filtrado glomerular, como está descrito en la literatura.^{58,59}

Los valores del intervalo QTc tienen un comportamiento similar cuando se analizan agrupados por sexo: un ligero aumento inicial para disminuir posteriormente hasta el minuto 120. Sin embargo los valores hallados en mujeres son más altos en todo momento, sin superar el límite superior de >10 ms del intervalo de confianza del 95% que sugiere la guía ICH-E14 como límite seguro. Está descrito en la literatura que el sexo influye en el intervalo QT siendo los valores más altos en las mujeres^{9,10,11}, y presentando estas una mayor predisposición a la arritmia y TdP.²⁶ Por ello pensamos que los valores más altos del intervalo QTc encontrado en las mujeres no están relacionados con la administración de sugammadex.

6.1 Limitaciones.

Aunque los estudios demuestran que la dosis de sugammadex no influye en el intervalo QT, nuestros hallazgos coinciden en mayor medida con los hallazgos de otros estudios que utilizaron la misma dosis de sugammadex que nosotros de 4 mg/kg, sugiriendo que sí puede haber un comportamiento distinto del intervalo QTc en función de la dosis de sugammadex administrada. Por lo tanto pensamos que se deberían realizar más estudios utilizando diferentes dosis de sugammadex.

La población de nuestro estudio es predominantemente femenina siendo esta población más propensa al aumento del intervalo QT, arritmia y TdP.²⁶ Sin embargo pensamos que esta distribución predominantemente femenina puede ser un limitante para nuestro estudio.

Nuestro estudio se diseñó para valorar el intervalo QTc en las condiciones de anestesia habituales para pacientes con y sin insuficiencia renal. El periodo de evaluación fue de solo 120 minutos y la concentración plasmática del complejo sugammadex-rocuronio persiste más allá de esos 120 minutos en estos pacientes por lo que creemos que se deben realizar más estudios ampliando el tiempo de estudio.

El tiempo quirúrgico en el grupo IRLM fue significativamente mayor a los otros dos grupos. Pensamos que esto puede limitar nuestro estudio ya que estos pacientes están sometidos durante más tiempo a los fármacos y las alteraciones fisiológicas provocadas por la anestesia y alterar el intervalo QTc respecto a los otros dos grupos.

7

CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES.

1. Sugammadex no prolonga el intervalo QTc en pacientes con y sin insuficiencia renal en la reversión del bloqueo neuromuscular profundo a dosis de 4 mg/kg.
2. Sugammadex es una buena alternativa frente a neostigmina en pacientes con factores de riesgo de aumentar el intervalo QT.
3. El intervalo QTc se correlaciona de forma inversa con el filtrado glomerular.
4. El intervalo QTc es mayor en mujeres que en hombres.
5. Sugammadex revierte de forma segura el bloqueo neuromuscular profundo en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o terminal a dosis de 4 mg/kg.

8

ANEXOS

8 Anexos.



Anexo 1. Certificado de aprobación por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación (CEIC) del Hospital Universitario Stª Lucía de Cartagena (España).

 Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 8 de janeiro de 2012
CEP Nº 1277/11
CONEP Nº:

Ilmo(a), Sr(a)
Pesquisador(a): CAMILA MACHADO DE SOUZA
Disciplina/Departamento: Anestesiologia/Cirurgia

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

Prezado(a) Pesquisador(a),

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

Atenciosamente,

Prof. Dr. Alex Dierckx Medeiros Pastana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Anexo 2. Certificado de aprovação por el Comité de Ensayos Clínicos e Investigación del Hospital do RIM la Universidad Federal de São Paulo (Brasil)

TERMO DE CONSETIMENTO LIVRE E ESCALRECIDO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Assinatura do paciente/representante legal Data _____

Assinatura da testemunha Data _____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do pesquisador Data _____

Anexo 4. Consentimento informado del Hospital de la Universidad Federal de São Paulo (Brasil).



SERVICIO DE: ANESTESIA Y REANIMACIÓN

Nº HISTORIA.....

NOMBRE Y APELLIDOS DEL PACIENTE.....

NÚM. S.S. / Nº DNI

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA: ANESTESIA O SEDACIÓN

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DE SU REPRESENTANTE (SI PROCEDE):

Nombre y apellidos del representante (si procede): Nº DNI.....

DATOS DE IDENTIFICACIÓN DEL MÉDICO INFORMANTE:

Nombre y apellidos del MÉDICO: Nº de Colegiado:

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO:

El médico anestesiólogo es el encargado de controlar todo este proceso de principio a fin y tratar las posibles complicaciones que pudieran surgir. Para anestesiarle o sedarle a Vd. es preciso pincharle una vena por la que se le administrarán los sueros y medicamentos necesarios, según su situación clínica y el tipo de intervención prevista. Unos adhesivos con unos cables colocados en el pecho permitirán el control de su función cardíaca.

La administración de los sueros y medicamentos, que son imprescindibles durante la anestesia o sedación, pueden producir, excepcionalmente, reacciones alérgicas. Estas reacciones pueden llegar a ser muy graves, pero tienen carácter extraordinario. Es necesario que Vd. sepa que las Sociedades Españolas de Anestesiología y Reanimación, de Alergología e Inmunología Clínica y los expertos, desaconsejan la práctica sistemática de pruebas de alergia a los medicamentos anestésicos, por considerar que no es adecuado hacerlo en pacientes sin historia previa de reacción adversa a los mismos, al igual que ocurre con el resto de los medicamentos. Además estas pruebas no están libres de riesgo, y aún siendo su resultado negativo, los anestésicos probados pueden producir reacciones adversas durante el acto anestésico.

Como consecuencia de su estado clínico, en algunas ocasiones, puede ser necesario transfundirle sangre (o algún derivado de ella) que procede de donantes sanos que no reciben ninguna compensación económica por la donación. Cada donación se realiza con técnicas de máxima precisión para la detección de determinantes enfermedades infecciosas (por Ej.: hepatitis, Sida, etc.) que se transmiten por la sangre. A pesar de ello la sangre y/o sus componentes pueden seguir transmitiendo esas enfermedades, aunque con un riesgo de muy baja incidencia. Al igual que los medicamentos, la sangre y sus componentes pueden dar lugar a reacciones alérgicas transfusionales y alteraciones hemodinámicas graves.

FINALIDAD DEL PROCEDIMIENTO:

La anestesia y la sedación son procedimientos cuya finalidad es realizar una operación o exploración sin dolor.

CONSECUENCIAS (relevantes o de importancia que deriven con seguridad de la realización del procedimiento):

Ninguna intervención y/o acto médico está desprovisto de riesgos.
Por efecto de los fármacos anestésicos estará relajado y sin dolor durante la intervención o el procedimiento.

RIESGOS PROBABLES EN CONDICIONES NORMALES (RIESGOS TÍPICOS):

ANESTESIA GENERAL

Cuando ya esté dormido puede ser preciso colocarle un tubo u otro dispositivo ventilatorio, a través de la boca o la nariz, que llega hasta la tráquea (conducto que comunica la boca con los pulmones). Este tubo se conecta a un respirador cuya función es mantener la respiración. Excepcionalmente, la introducción del tubo hasta la tráquea puede entrañar alguna dificultad y, a pesar de hacerlo con cuidado, dañar algún diente. Durante la colocación del tubo puede pasar al pulmón parte del contenido del estómago y ocasionar alteraciones respiratorias, esta complicación es grave pero muy poco frecuente. Una forma de prevenir esta complicación es guardar ayuno absoluto, al menos durante 6 horas o más antes de la intervención programada. Debido a que sus pulmones intervienen en el acto anestésico, es muy conveniente que estén lo más limpio posible, por ello si Ud. es fumador sería conveniente que deje de fumar como mínimo 15 ó 20 días antes de la intervención. Después de la anestesia, durante algunas horas, pueden aparecer algunas molestias como ronquera, náuseas o vómitos que son totalmente pasajeros.

ANESTESIA LOCO-REGIONAL

En estos casos, de anestesia no general, en los que Vd. permanecerá despierto se le administrará el anestésico, mediante





inyección, en la zona donde va a ser intervenido, y en ocasiones el pinchazo de la anestesia se tendrá que hacer en la columna vertebral mediante diferentes técnicas (epidural, intradural, etc...). A veces, como consecuencia de la dificultad que plantea el acceso a un punto anestésico concreto, la anestesia administrada puede pasar a la sangre o a las estructuras nerviosas, produciendo complicaciones graves.

Generalmente estas complicaciones se solucionan con anestesia general. En caso de que la anestesia regional no sea posible por razones técnicas, puede ser necesario realizar una anestesia general. Tras la administración de la anestesia regional pueden surgir molestias, tales como dolor de cabeza o de espalda, sensación de acorchamiento, hormigueo, picores, generalmente pasajeros.

RIESGOS PERSONALIZADOS:

Estos riesgos están relacionados con el estado de salud previo del paciente, y los más significativos son:

.....

CONTRAINDICACIONES:

ALTERNATIVAS AL PROCEDIMIENTO:

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA: ANESTESIA O SEDACIÓN

Declaraciones y firmas:

D./D^a: con DNI:
 como paciente o representante de D./D^a....., en calidad de a causa
 de en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente DECLARO:

- Que he sido informado por el médico del procedimiento (.....) que se me propone realizar, así como de sus riesgos y complicaciones.
- Que he leído y comprendido este escrito.
- Que estoy satisfecho con la información recibida, la cual he comprendido adecuadamente, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente, y me han aclarado todas las dudas planteadas, y en consecuencia, DOY MI CONSENTIMIENTO para que se me realice el procedimiento propuesto.
- Que se me ha informado de la posibilidad de utilizar el procedimiento en un proyecto docente o de investigación, sin que comporte riesgo adicional sobre mi salud, con observancia de las disposiciones legales en materia de protección de datos y resto de normas específicas.
- También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.
- Que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento informado.

En, a de de

Firma del Médico que informa Dr./Dra.: Colegiado n°:	Firma del paciente D./D ^a :	Firma del representante (si procede) D./D ^a :
--	---	---

Revocación del consentimiento:

D./D^a: con DNI:

REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello en la evolución de la enfermedad que padezco / que padece el paciente.

En, a de de

Firma del paciente

Firma del representante (si procede)



9

BIBLIOGRAFÍA

9 BIBLIOGRAFÍA.

¹ Malik M, Camm AJ. Evaluation of drug-induced QT interval prolongation: implications for drug approval and labelling. *Drug Saf* 2001; 24 (6): 323–51.

² Isbister GK, Calver L, van Gorp F, Stokes B, Page CB. Inter-rate reliability of manual QT measurement and prediction of abnormal QT, HR pairs. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47

² Isbister GK, Calver L, van Gorp F, Stokes B, Page CB. Inter-rate reliability of manual QT measurement and prediction of abnormal QT, HR pairs. *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47 (9): 884–8.

³ Kasamaki Y, Ozawa Y, Ohta M, Sezai A, Yamaki T, Kaneko M et al. Automated versus manual measurement of the QT interval and corrected QT interval. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2011; 16 (2): 156–64.

⁴ Postema PG, De Jong JS, Van der Bilt IA, Wilde AA. Accurate electrocardiographic assessment of the QT interval: teach the tangent. *Heart Rhythm* 2008; 5: 1015–8.

⁵ Guidance for the industry E14 clinical evaluation QT/QTc interval prolongation and proarrhythmic potential for non-antiarrhythmic drugs: 2005. Disponible en: <http://www.fda.gov/CbER/gdlns/iche14qtc.htm> (Consultado el: 05 Noviembre 2014).

⁶ Isbister GK, Page CB. Drug induced QT prolongation: the measurement and assessment of the QT interval in clinical practice. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 76 (1): 48–57.

⁷ Hnatkova K, Gang Y, Batchvarov VN, Malik M. Precision of QT interval measurement by advanced electrocardiographic equipment. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29: 1277–84.

⁸ Molnar J, Zhang F, Weiss J, Ehlert FA, Rosenthal JE. Diurnal pattern of QTc interval: how long is prolonged? Possible relation to circadian triggers of cardiovascular events. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 76–83.

⁹ Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, van der Hooft CS, Hofman A, Heeringa J et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47 (2): 362–7.

¹⁰ Rautaharju PM, Zhou SH, Wong S, Calhoun HP, Berenson GS, Prineas R, et al. Sex differences in the evolution of the electrocardiographic QT interval with age. *Can J Cardiol* 1992; 8(7): 690-5.

¹¹ Committee for Proprietary Medicinal Products. The assessment of the potential for QT interval prolongation by non-cardiovascular medicinal products. London: Committee for Proprietary Medicinal Products, 1997.

¹² Fermini B, Fossa AA. The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 439–47.

¹³ Shah RR. Drug-induced prolongation of the QT interval: regulatory dilemmas and implications for approval and labelling of a new chemical entity. *Fundam Clin Pharmacol* 2002; 16: 147–56.

¹⁴ Muñoz-Castellano J. Síndrome de QT largo y Torsade de Pointes. *Emergencias* 2004; 16: 85-92.

¹⁵ Davey P. How to correct the QT interval for the effects of heart rate in clinical studies. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2002; 48: 3-9.

¹⁶ Postema PG, Wilde AA. The measurement of the QT interval. *Curr Cardiol Rev* 2014; 10(3):287-94.

¹⁷ Funck-Brentano C, Jaillon P. Rate-corrected QT interval: techniques and limitations. *Am J Cardiol* 1993; 26, 72(6): 17B-22B.

¹⁸ Kass RS, Moss AJ. Long QT syndrome: novel insights into the mechanisms of cardiac arrhythmias. *J Clin Invest* 2003; 112 (6): 810-5.

¹⁹ Priori SG, Schwartz PJ, Napolitano C, Bloise R, Ronchetti E, Grillo M et al. Risk stratification in the long QT syndrome. *N Engl J Med* 2003; 348: 1866-74.

²⁰ Roden DM. Taking the “idio” out of “idiosyncratic”: predicting torsades de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 1029-34.

²¹ Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ. Low penetrance in the long-QT syndrome: clinical impact. *Circulation* 1999; 99 (4): 529-33.

²² Vincent GM. The molecular genetics of the long QT syndrome: genes causing fainting and sudden death. *Annu Rev Med* 1998; 49: 263-74.

²³ Yang P, Kanki H, Drolet B, Yang T, Wei J, Viswanathan PC et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug associated torsades de pointes. *Circulation* 2002; 105: 1943-8.

²⁴ Bauman JL. The role of pharmacokinetics, drug interactions and pharmacogenetics in the acquired long QT syndrome. *Eur Heart J Supplements* 2001; 3(K): K93-K100.

²⁵ Goldstein JA. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C subfamily. *Br J Clin Pharmacol* 2001; 52: 349-55.

²⁶ Abi-Gernes N, Philp K, Pollard C, Wakefield I, Hammond TG, Valentin JP. Sex differences in ventricular repolarization: from cardiac electrophysiology to Torsades de Pointes. *Fundam Clin Pharmacol* 2004; 18: 139-51.

²⁷ Kay GN, Plumb VJ, Arciniegas JG, Henthorn RW, Waldo AL. Torsade de pointes: the long-short initiating sequence and other clinical features: observations in 32 patients. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2 (5): 806-17.

²⁸ Yang T, Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* 1996; 93: 407-11.

²⁹ Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61 (15): 1569-76.

³⁰ Reiffel JA. Impact of structural heart disease on the selection of class III antiarrhythmics for the prevention of atrial fibrillation and flutter. *Am Heart J* 1998; 135 (4): 551-6.

³¹ Han W, Chartier D, Li D, Nattel S. Ionic remodeling of cardiac Purkinje cells by congestive heart failure. *Circulation* 2001; 104: 2095-100.

³² De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, Recanatini M, Montanaro. Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview. *Drug safety* 2002; 25 (4): 263-86.

³³ Jayasinghe R, Kovoor P. Drugs and the QTc interval. *Australian Prescriber* 2002; 25 (3): 63-5.

³⁴ Antzelevitch C, Sun ZQ, Zhang ZQ, Yan GX. Cellular and ionic mechanisms underlying erythromycin-induced long QT intervals and torsade de pointes. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1836 – 48.

³⁵ Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth* 2014; 112(2): 217-30.

³⁶ Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and Torsades de Pointes. *Heart* 2003; 89: 1363-72.

³⁷ Shah RR, Morganroth J. ICH E14 Q & A (R1) document: perspectives on the updated recommendations on thorough QT studies. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75 (4): 959-65.

³⁸ Drugs that prolong the QT interval and/ or Induce Torsade de Pointes. Disponible en: www.azcert.org. (Accedido el 06-03-2015).

³⁹ Nagele P, Pal S, Brown F, Blood J, Miller JP, Johnston J. Postoperative QT interval prolongation in patients undergoing noncardiac surgery under general anesthesia. *Anesthesiology* 2012; 117 (2): 321-8.

⁴⁰ Saarnivaara L, Lindgren L. Prolongation of QT interval during induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 126-30.

⁴¹ Oji M, Terao Y, Toyoda T, Kuriyama T, Miura K, Fukusaki M, et al. Differential effects of propofol and sevoflurane on QT interval during anesthetic induction. *J Clin Monit Comput* 2013; 27(3): 243-8.

⁴² Paventi S, Santevecchi A, Ranieri R. Effects of sevoflurane versus propofol on QT interval. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67(9): 637-40.

- ⁴³ Toyoda T, Terao Y, Oji M, Okada M, Fukusaki M, Sumikawa K. The interaction of antiemetic dose of droperidol with propofol on QT interval during anesthetic induction. *J Anesth* 2013; 27(6): 885-9.
- ⁴⁴ Kim DH, Kweon TD, Nam SB, Han DW, Cho WY, Lee JS. Effects of target concentration infusion of propofol and tracheal intubation on QTc interval. *Anaesthesia* 2008; 63(10): 1061-4.
- ⁴⁵ Irie T, Kaneko Y, Nakajima T, Saito A, Kurabayashi M. QT interval prolongation and torsade de pointes induced by propofol and hypoalbuminemia. *Int Heart J* 2010; 51: 365-6.
- ⁴⁶ Sakabe M, Fujiki A, Inoue H. Propofol induced marked prolongation of QT interval in a patient with acute myocardial infarction. *Anesthesiology* 2002; 97 (1): 265-6.
- ⁴⁷ Guiraud M, Chassard D, Gelas P, Bouletreau P. QT interval during intubation with propofol or thiopental. *Anesthesiology* 1991; 75: A83.
- ⁴⁸ Yildirim H, Adanir T, Atay A, Katircioglu K, Savaci S. The effects of sevoflurane, isoflurane and desflurane on QT interval of the ECG. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 566-70.
- ⁴⁹ Han DW, Park K, Jang SB, Kern SE. Modeling the effect of sevoflurane on corrected QT prolongation: a pharmacodynamic analysis. *Anesthesiology* 2010; 113: 806–11.
- ⁵⁰ Sen S, Ozmert G, Boran N, Turan H, Caliskan E. Comparison of single-breath vital capacity rapid inhalation with sevoflurane 5% and propofol induction on QT interval and haemodynamics for laparoscopic surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2004; 21: 543–6.

⁵¹ Nakao S, Hatano K, Sumi C, et al. Sevoflurane causes greater QTc interval prolongation in elderly patients than in younger patients. *Anesth Analg* 2010; 110: 775–9.

⁵² Cafiero T, Di Minno RM, Di Iorio C. QT interval and QT dispersion during the induction of anesthesia and tracheal intubation: a comparison of remifentanyl and fentanyl. *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 160–5.

⁵³ Saarnivaara L, Klemola UM, Lindgren L, Rautiainen P, Suvanto A. QT interval of the ECG, heart rate and arterial pressure using propofol, methohexital or midazolam for induction of anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990; 34: 276–81.

⁵⁴ Staikou C, Chondrogiannis K, Mani A. Perioperative management of hereditary arrhythmogenic syndromes. *Br J Anaesth* 2012; 108: 730-44.

⁵⁵ Johnston AJ, Hall JM, Levy DM. Anaesthesia with remifentanyl and rocuronium for caesarean section in a patient with long-QT syndrome and an automatic implantable cardioverter-defibrillator. *Int J Anesth* 2000; 9: 133-6.

⁵⁶ Gupta SD, Pal R, Sarkar A, Mukherjee S, Mitra K, Roy S, et al. Evaluation of Ondansetron-induced QT interval prolongation in the prophylaxis of postoperative emesis. *J Nat Sci Biol Med* 2011; 2 (1): 119-24.

⁵⁷ Nota informativa 14/2012. Ondansetron: prolongación del intervalo QT del electrocardiograma y nuevas recomendaciones de uso. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/NI-MUH_FV_14-2012.htm. (Consultado el: 15 Enero 2015).

⁵⁸ Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, Rooney E, McDonagh TA, Dargie HJ et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy *Kidney Int* 2005; 67: 217-26.

⁵⁹ Sherif KA, Abo-Salem E, Panikkath R, Nusrat M, Tuncel M. Cardiac repolarization abnormalities among patients with various stages of chronic kidney disease. *Clin Cardiol* 2014; 37 (7): 417-21.

⁶⁰ Raizada V, Skipper B, Luo W, Garza L, Hines CW, Harford AA et al. Renin-angiotensin polymorphisms and QTc interval prolongation in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2005; 68: 1186-9.

⁶¹ Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *The Lancet* 2000; 356 (9224): 147-52.

⁶² Robert N. Sladen. Capítulo 8. Fisiología renal. En: Miller DR. 2010. Anestesia. 7º ed. Barcelona (España). Elsevier. 207-44.

⁶³ K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 1-266.

⁶⁴ Levey AS, Inker LA. Definition and staging of chronic kidney disease in adults. 2014. Definition and staging of chronic kidney disease in adults. Disponible en: www.uptodate.com. (Consultado el: 20 febrero 2015)

⁶⁵ Alcázar R, Egocheaga MI, Orte L, Lobos JM, Parra EG, Guisasola FA et al. Documento de consenso SEN-semFYC sobre la enfermedad renal crónica. *Nefrología* 2008; 28: 273-82.

⁶⁶ Rolin HA, Hall PM, Wei R. Inaccuracy of estimated creatinine clearance for prediction of iothalamate glomerular filtration rate. *Am J Kidney Dis* 1984; 4 (1): 48-54.

⁶⁷ Pattaro C, Riegler P, Stifter G, Modenese M, Minelli C, Pramstaller PP. Estimating the glomerular filtration rate in the general population using different equations: effects on classification and association. *Nephron Clin Pract* 2013; 123: 102-11.

⁶⁸ Levey AS, Greene T, Kusec JW, Beck GJ, Group MS. A simplified equation to predict glomerular filtration rate from serum cretinine. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 155A.

⁶⁹ Levey AS, Coresh J, Greene T, Mash J, Stevens LA, Kusec JW et al. Expressing the Modification diet in renal disease study equation for estimating glomerular foltration rate with standardized serum creatinine values. *Clin Chem* 2007; 53(4): 766-72.

⁷⁰ Guías SEN riñón y enfermedad cardiovascular. *Nefrologia* 2004; 24 (6): 1-187.

⁷¹ Wesson LG Jr. Renal hemodinamics in physiological states. En: Gune & Stratton. 1969. *Physiology of the Human Kidney*. New York. Elsevier Inc.

⁷² United States Renal Data System: Excerpts from the 2000 U.S. Renal Data System Annual Data Report: Atlas of End Stage Renal Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: S1-S279.

⁷³ O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular risk factors. Insights from Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardio* 2008; 61(3):299-310.

⁷⁴ Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PWF, Levy D: Predictors of new-onset kidney disease in a communitybased population. *JAMA* 2004 (291); 844-50.

⁷⁵ Mann JFE, Gerstein HC, Yi QL, Lonn EM, Hoogwerf BJ, Rashkow A, et al. Development of renal disease in people at high cardiovascular risk: results of the HOPE randomised study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 641-7.

⁷⁶ Stengel B, Billon S, van Dijk PCW, Jager KJ, Dekker FW, Simpson K, et al. on behalf of the ERA-EDTA Registry Committee: Trends in the incidence of renal replacement therapy for end-stage renal disease in Europe, 1990-1999. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 1824-33.

⁷⁷ Amenábar JJ, García F, Robles NR, Saracho R, Pinilla J, Gentil MA, et al. Informe de diálisis y trasplante de la Sociedad Española de Nefrología y Registros Autonómicos, año 2000. *Nefrología* 2002; 22: 310-7.

⁷⁸ Otero A, Abelleira A, Camba MJ, Pérez C, Armada E, Esteban J et al. Prevalencia de insuficiencia renal oculta en la provincia de Ourense. *Nefrología* 2003; 23 (S6): 94.

⁷⁹ Simal F, Martín JC, Bellido J, Arzúa D, Mena FJ, González I, et al. Prevalencia de la enfermedad renal crónica leve y moderada en población general. *Nefrología* 2004; 24: 329-337.

⁸⁰ Gorostidi M, Alonso JL, González de Cangas B, Jiménez F, Vaquero F, Moína MJ, et al. Prevalencia de insuficiencia renal en población de edad avanzada y factores asociados. Resultados preliminares. XXXIV Congreso Nacional de la SEN. *Nefrología* 2004; 24 (S6).

⁸¹ Coresh J, Astor B, Sarnak MJ. Evidence for increased cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 73-81.

⁸² Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *The Lancet* 2000; 356: 147-52.

⁸³ Vanholder R, Massy Z, Argiles A, Spasovski G, Verbeke F, Lamiere N: Chronic kidney disease as a cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transpl* 2005; 20:1048-56.

⁸⁴ Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu C: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296-305.

⁸⁵ Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem D, Griffith JL, et al. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 47–55.

⁸⁶ US Renal Data System, *USRDS 2004 Annual Data Report: atlas of end-stage renal disease in the United States*, Bethesda MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2006.

⁸⁷ Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(12): 16-23.

⁸⁸ Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau J-L et al. Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1285-95.

⁸⁹ Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Hypertension* 2003; 42(5): 1050-65.

- ⁹⁰ Parfrey PS, Foley RN, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. Outcome and risk factors for left ventricular disorders in chronic uraemia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 :1277-85.
- ⁹¹ Stewart GA, Gansevoort RT, Mark PB, et al. Electrocardiographic abnormalities and uremic cardiomyopathy. *Kidney Int* 2005; 67(1): 217-26.
- ⁹² Bozbas H, Atara I, Yildirira A, Ozgula A, Uyarb M, Ozdemirb N, et al. Prevalence and Predictors of Arrhythmia in End Stage Renal Disease Patients on Hemodialysis. *Ren Fail* 2007; 29(3): 331-9.
- ⁹³ Baigent C, Burbury K, Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure. *Lancet* 2000 8; 356(9224): 147-52.
- ⁹⁴ Eilers H, Liu KD, Gruber A, Niemann CU. Chronic kidney disease: Implications for the perioperative period. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 725–36.
- ⁹⁵ Mazze RI, Sievenpiper T S, Stevenson J. Renal effects of enflurane and halothane in patients with abnormal renal function. *Anesthesiology* 1984; 60: 161.
- ⁹⁶ McGrath BJ, Hodgins LR, DeBree A, Frink EJ Jr, Nossaman BD, Bikhazi GB. A multicenter study evaluating the effects of sevoflurane on renal function in patients with renal insufficiency. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1998; 3: 229-34.
- ⁹⁷ Loop T, Scheiermann P, Doviakue D, Musshoff F, Humar M, Roesslein M, et al. Sevofluorane inhibits phorbol-myristate-acetate-induced activator protein-1-activation in human T lymphocytes in vitro: potencial role of the p38-stress kinase pathway. *Anesthesiology* 2004; 101: 710-21.
- ⁹⁸ SarinKapoor H, Kaur R, Kaur H. Anaesthesia for renal transplant surgery. *Acta Anesthesiol Scand* 2007; 51: 1354-67.

⁹⁹ Davies G, Kingswood C, Street M. Pharmacokinetics of opioids in renal dysfunction. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31: 410-22.

¹⁰⁰ Reves JG, Glass PSA, Lubarsky D, McEvoy MD, Martinez Ruiz R. Capítulo 16. Anestésicos intravenosos. En: Miller DR. 2010. Anestesia. 7^º ed. Barcelona (España). Elsevier. 485-434.

¹⁰¹ Goyal P, Puri GD, Pandey CK, Srivastva S.; Evaluation of induction doses of propofol: Comparison between endstage renal disease and normal renal function patients. *Anaesth Intensive Care* 2002; 30: 584-7.

¹⁰² Masuda A, A sahi T, Sakamaki M, Nakamaru K, Hirota K, Ito Y. Uric acid excretion increases during propofol anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 85: 144-8.

¹⁰³ Craig RG, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia* 2009; 64 (1): S55-65.

¹⁰⁴ Yentis SM. Suxamethonium and hyperkalaemia. *Anaesth Intensive care* 1990; 18: 92-101.

¹⁰⁵ Somogyi AA, Shanks CA, Triggs EJ. The effect of renal failure on the disposition and neuromuscular blocking action of pancuronium bromide. *Eur J Clin Pharmacol* 1977; 12: 23-9.

¹⁰⁶ Lynam DP, Cronnelly R, Castagnoli KP et al; The pharmacodynamics and pharmacokinetics of vecuronium in patients anesthetized with isoflurane with normal renal function or with renal failure. *Anesthesiology* 1988; 69: 227.

¹⁰⁷ Bevan DR, Donati F, Gyasi H, Williams A. Vecuronium in renal failure. *Can Anaesth Soc J* 1984; 31: 491-6.

- ¹⁰⁸ Szenohradsky J, Fisher DM, Segredo V, Caldwell JE, Bragg P, Sharma ML, et al; Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77: 899.
- ¹⁰⁹ Hughes R, Chappie DJ. The pharmacology of atracurium: A new competitive neuromuscular blocking agent. *Br J Anaesth* 53:31, 1981.
- ¹¹⁰ Fisher DM. (Almost) everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong. *Anesth Analg* 1996; 83:901-903.
- ¹¹¹ Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacokinetics of 1R cis- 1' R atracurium besylate (51W89) and plasma laudanosine concentrations in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 75: 431-5.
- ¹¹² Ma H, Zhuang X. Selection of neuromuscular blocking agents in patients undergoing renal transplantation under general anaesthesia. *Clin Med J (Engl)* 2002; 115: 1692-6.
- ¹¹³ Cook DR, Freeman JA, Lai AA, Kang Y, Stiller RL, Aggarwal S, et al: Pharmacokinetics of mivacurium in normal patients and in those with hepatic or renal failure. *Br J Anaesth* 1992; 69:580.
- ¹¹⁴ Mohamed Naguib, Cynthia A. Lien, Capítulo 19. Farmacología de los relajantes musculares y sus antagonistas. En: Miller DR. 2010. *Anestesia*. 7^º ed. Barcelona (España). Elsevier. 625-78.
- ¹¹⁵ Suresh D, Carter JA, Whitehead JP, Goldhill DR, Flynn PJ. Cardiovascular changes at antagonism of atracurium. Effects of different doses of premixed neostigmine and glycopyrronium in a ratio 5:1. *Anaesthesia* 1991; 46: 877-80.

- ¹¹⁶ Cronnelly R, Stanski DR, Miller RD, Sheiner LB, Sohn YJ. Renal function and the pharmacokinetics of neostigmine in anesthetized man. *Anesthesiology* 1979; 51: 222-6.
- ¹¹⁷ Morris RB, Cronelly R, Miller RD, Sheiner LB, Sohn YJ. Pharmacokinetics of edrophonium in anephric and renal transplant patients. *Br J Anaesth* 1981; 53: 1311-4.
- ¹¹⁸ Malhotra V, Sudheendra V, OHara J, Diwan S. Anestesia y los sistemas renal y genitourinario. Capítulo 55. En: Miller DR. 2010. *Anestesia*. 7º ed. Barcelona (España). Elsevier. 1871-901.
- ¹¹⁹ Woywodt A, Schwarz A, Mengel M, Haller H, Zeidler H, Köhler L. Nephrotoxicity of selective COX-2 inhibitors. *J Rheumatol* 2001; 28: 2133-5.
- ¹²⁰ Martin U, Temple RM, Venkat- Raman G, Prescott LF. Paracetamol disposition in renal allograft recipients. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 57: 853-6.
- ¹²¹ Yost CS, Niemann CU. Capítulo 57. Anestesia en el Trasplante de Órganos Abdominales. En: Miller DR. 2010. *Anestesia*. 7º ed. Barcelona (España). Elsevier.1921-50.
- ¹²² Gijssenbergh F, Ramael S, De Bruyn S, Rietbergen H, van Lersel T. Preliminary Assessment of Org 25969 as a Reversal Agent for Rocuronium in Healthy Male Volunteers. *Anesthesiology* 2002; 96 (2): pA1008.
- ¹²³ Gijssenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Lersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*.2005; 103: 695-703.
- ¹²⁴ Rajeswari C, Ahuja A, Ali J, Khar RK. Cyclodextrins in drug delivery: An update review. *AAPS Pharm Sci Tech* 2005; 6 (2): 29-56.

¹²⁵ Telletxea S, Pérez P, Gómez C, Makua P, Arizaga A. Propofol: nuevas formulaciones. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006; 53 (7): 426-36.

¹²⁶ Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 93(5):725-36.

¹²⁷ 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.

¹²⁸ Srivastava A., Hunter J.M. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009; 103(1): 115-29.

¹²⁹ Zhang MQ. Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal. *Drugs Fut* 2003; 28: 347-54.

¹³⁰ Cameron KS, Fletcher D, Fielding L, Clarck JK, Zhang MQ, Orbons LPM. Chemical chelation as a novel method of NMB reversal characterization of the Org 25969 NMB complex. Abstract, *Frontiers in neuromuscularphysiology and pharmacology* 2005. Stockholm 16-18 June 2005.

¹³¹ de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LHDJ. Chemical encapsulation by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. *Br J Anaesth* 2006; 96(2): 201-6.

¹³² Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark JK, van Egmond J, Feilden H, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by acyclodextrin-based synthetic host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002; 41(2): 266-70.

¹³³ Bom A, Hope F, Rutherford S, Thomson K. Preclinical pharmacology of sugammadex. *J Crit Care* 2009; 24(1): 29-35.

¹³⁴ Welliver M, McDonough J, Kalynych N, Redfer R. Discovery, development, and clinical applications of Sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drugs Design Dev Therapy* 2008; 2: 49-59.

¹³⁵ Kovac AL. Sugammadex: the first selective binding reversal agent for neuromuscular block. *J Clin Anesth* 2009; 21(6): 444-53.

¹³⁶ Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Ostergaard D. Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Block by the Selective Relaxant Binding Agent Sugammadex. *Anesthesiology* 2006; 104: 667-74.

¹³⁷ Fernandez Mere LA, Álvarez-Blanco M. Sugammadex. Nuevo fármaco reversionador del bloqueo neuromuscular. *Rev. Esp Anestesiol Reanim* 2010; 57: 95-102.

¹³⁸ Alvarez-Gómez JA. Sugammadex, una revolución en la farmacología neuromuscular. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2007; 54: 205-7.

¹³⁹ Alvarez-Gómez JA, Ariño Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, Martínez Torrente F, Roigé i Solé J. 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 Anestesiol Reanim* 2009; 56: 616-27.

¹⁴⁰ Veiga-Ruiz G, Dominguez N, Orozco J, Janda M, Hofmockel R, Alvarez-Gómez JA. Eficacia de la reversión con sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en cirugía de larga duración. Comparación del efecto de la anestesia inhalatoria frente a intravenosa. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2009; 56: 349-54.

¹⁴¹ Ficha técnica Sugammadex. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf. (Consultado el: 15 Enero 2015)

¹⁴² Alvarez-Gómez JA, Wattwill M, Vanacker B. Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 39: 124-5.

¹⁴³ Medsafe. Information for Health Professionals. Data Shett Bridion, 2008. Disponible en: <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/b/bridioninj.pdf>. (Consultado el: 4 Abril 2014).

¹⁴⁴ Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JH, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anaesthesiology* 2009; 110(2): 284-94.

¹⁴⁵ 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.

¹⁴⁶ Ploeger BA, Smeets J, Strougo A, Ruigt G, Houwing N, Danhof M. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model for the Reversal of Neuromuscular Blockade by Sugammadex. *Anesthesiology* 2009; 110: 95-105.

¹⁴⁷ Peeters P, Passier P, Smeets J, Zwieters A, Zwart M, van de Weterring-Krebbbers S, et al. Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharm Drug Dispos* 2011; 32: 159-67.

¹⁴⁸ Meeting of the Anesthetic and life Support Drugs FDA. Advisory Committee, March 11, 2008; Silver Springs, MD. Sugammadex NDA 22-225. Presentations by Scheting-

Plough and the FDA. Disponible en: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/slides/2008-434s1-01-Schering-Plough-corebackup.pdf. (Consultado el: 15 Enero 2015).

¹⁴⁹ 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.

¹⁵⁰ Amao RM, Zornow MH, Cowan RM, Cheng D, Allard M. Sugammadex safely reverses rocuronium-induced blockade in patients with pulmonary disease. *Anaesthesiology* 2007; 107: A1582.

¹⁵¹ De Kam PJ, Grobara P, Prohn M, Hoppener F, Kluff C, Burggraaf J, et al. Effects of sugammadex on activated partial thromboplastin time and prothrombin time in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52(3): 227-36.

¹⁵² Raft J, Guerci P, Harter V, Fuchs-Buder T, Meistelman C. Biological evaluation of the effect of sugammadex on hemostasis and bleeding. *Korean J Anesthesiol* 2015; 68(1): 17-21.

¹⁵³ Rahe-Meyer N, Fennema H, Schulman S, Klimscha W, Przemeczek M, Blobner M, et al. Effect of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex versus usual care on bleeding risk in a randomized study of surgical patients. *Anesthesiology* 2014; 121(5): 969-77.

¹⁵⁴ Molina AL, de Boer HD, Klimek M, Heeringa M, Klein J. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by accidental high dose of sugammadex (40 mg/kg). *Br J Anaesth* 2007; 98: 624-7.

¹⁵⁵ Peeters PAM, van der Heuvel MW, van Heuven E, Passier PCCM, Smeets JMW, van Iersel T. Safety, Tolerability and Pharmacokinetics of Sugammadex Using Single High

Doses (Up to 96 mg/Kg) in Healthy Adults Subjects. Clin Drug Investig 2010; 30(12): 867-74.

¹⁵⁶ Dahl V, Pendeville PE, Hollman MW, Heider T, Blobner M. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. Eur J Anaesthesiol 2009; 26: 874-84.

¹⁵⁷ de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M, et al. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex - A multicenter, dose finding and safety study. Anaesthesiology 2007; 107: 239-44

¹⁵⁸ Groudine SB, Soto R, Lien C, Drover D, Roberts K. A Randomized, dose-finding, Phase II study of the selective relaxant binding drug, sugammadex, capable of safely reversing profound rocuronium-induced neuromuscular block. Anaesth Analg 2007; 104: 555-62.

¹⁵⁹ Pühringer FK, Blaszyk M, Cammu G, Sparr H, Heeringa M. Sugammadex achieves fast recovery from shallow neuromuscular blockade by rocuronium or vecuronium: dose-response studies. Eur J Anaesthesiol 2007; 39: 111.

¹⁶⁰ Shields M, Giovannelli M, Mirakhur RK, Moppett I, Adams J, Hermens Y. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. Br J Anaesth 2006; 96: 36-43.

¹⁶¹ Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duijnhoven WG, Heeringa M, et al. Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. Anesthesiology 2007; 106(2): 283-8.

¹⁶² Rex C, Khuenl-Brady KS, Sielenkämper AW, Kjaer CC, Pühringer FK. Reversal of high-dose rocuronium (1,2 mg/kg) with Org 25969. Anesthesiology 2005; 103: A1129.

¹⁶³ de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LHDJ. Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized Rhesus monkey. *Br J Anaesth* 2006; 96: 473-9.

¹⁶⁴ Yang LPH, Keam SJ. Sugammadex. A review of its use in anaesthetic practice. *Drugs* 2009; 69 (7): 919-42.

¹⁶⁵ Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia* 2009; 64(1): 45-54.

¹⁶⁶ Bom AH, van Egmond J, Hope F, van de Pol F. Rapid reversal of rocuronium induced neuromuscular block by Org 25969 is independent of renal perfusión. *Anesthesiology* 2003; 99: A1158.

¹⁶⁷ Staals LM, de Boer HD, van Egmond J, Hope F, van de Pol F, Bom AH, Driessen JJ, Booij LH. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by sugammadex is independent of renal perfusion in anesthetized cats. *J Anesth.* 2011; 25(2): 241-6.

¹⁶⁸ Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with endstage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008; 101: 492-7

¹⁶⁹ Staals LM, Snoeck MMJ, Driessen JJ, van Hamersvelt HW, Flockton EA, van den Heuvel MW, et al. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010; 104 (1): 31-9.

¹⁷⁰ Cammu G, Van Vlem B, van der Heuvel M, Stel L, el Galta R, Eloot S, et al. Dialysability of sugammadex and its complex with rocuronium in intensive care patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth* 2012; 109(3): 382-90.

¹⁷¹ Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MMRF, Rietbergen H, Vandermeersh E, Saldien V. 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): 563-8.

¹⁷² 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: 599–611.

¹⁷³ 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 thorough QT study. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2012; 50: 595–604.

¹⁷⁴ de Kam PJ, Grobara P, Dennie J, Cammu G, Ramael S, Jagt-Smook M. Effect of Sugammadex on QT/QTc Interval Prolongation when Combined with QTc-Prolonging Sevoflurane or Propofol Anaesthesia. *Clin Drug Investig* 2013; 33: 545–51.

¹⁷⁵ Machado de Souza C, Navarro Garcia N, Parreño Caparros M, Veiga Ruiz G, Tardelli MA, Alvarez-Gomez JA: Efficacy and safety of sugammadex in the reversal of deep neuromuscular blockade induced by rocuronium in patients with end-stage renal disease: A comparative prospective clinical trial. *Eur J Anesthesiol* 2012; 29(50): 140.

¹⁷⁶ de Souza CM, Tardelli MA, Tedesco H, Garcia NN, Caparros MP, Alvarez-Gomez JA, et al. Efficacy and safety of sugammadex in the reversal of deep neuromuscular blockade induced by rocuronium in patients with end-stage renal disease: A comparative prospective clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 2015; 32(10):681-6.