



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Sugammadex en Pediatría:

**Eficacia y Seguridad del Bloqueo
Neuromuscular Profundo Inducido
por Rocuronio**

D. Daciano Álvaro Gaona Atienza
2018



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Aníbal Nieto Díaz, Catedrático de Universidad del Área de Obstetricia y Ginecología y **Presidente Comisión Académica programa doctorado *** en Ciencias de la Salud, 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 "SUGAMMADEX EN PEDIATRIA: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROFUNDO INDUCIDO POR ROCURONIO", realizada por D. DACIANO ALVARO GAONA ATIENZA, bajo la inmediata dirección y supervisión de D^a. MARIA DOLORES CARCELES BARON y D. LUIS FERNANDO FALCON ARAÑA, esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 25 de julio de 2018, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 25 de julio de 2018

Firmado con certificado electrónico reconocido.
La información sobre el firmante, la fecha de firma y el código de verificación del documento se encuentra disponible en los márgenes izquierdo e inferior

Doctorando: D. DACIANO ALVARO GAONA ATIENZA

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

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



Mod: T-40

Código seguro de verificación: RUxFMpV0-7lzReyuH-TPa27tsU-Q9zk5BXA

COPIA ELECTRÓNICA - Página 1 de 1

Esta es una copia auténtica imprimible de un documento administrativo electrónico archivado por la Universidad de Murcia, según el artículo 27.3 c) de la Ley 39/2015, de 2 de octubre. Su autenticidad puede ser contrastada a través de la siguiente dirección: <https://sede.um.es/validador/>



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. MARÍA DOLORES CÁRCELES BARÓN, PROFESORA ASOCIADA,
Doctora de Universidad del Área de CIENCIAS DE LA SALUD, en el
Departamento de CIRUGÍA ,OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y PEDIATRIA,
Especialista en ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN, AUTORIZA:

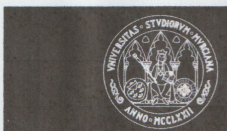
La presentación de la Tesis Doctoral titulada " SUGAMMADEX EN
PEDIATRIA: EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA REVERSIÓN DEL BLOQUEO
NEUROMUSCULAR PROFUNDO INDUCIDO POR ROCURONIO", realizada
por D. DACIANO GAONA ATIENZA, bajo mi inmediata dirección y
supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por
la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 9 de JULIO de 2018



M. D. Cárceles

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Luis Falcón Araña, profesor colaborador de Universidad del Área de anestesia en el Departamento de cirugía, pediatría, obstetricia y ginecología.

AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada " "SUGAMMADEX EN PEDIATRÍA: EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROFUNDO INDUCIDO POR ROCURONIO" ". Realizada por D. Daciano Gaona Atienza, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 18 de Julio de 2018

Mod:T-20

“Nada tiene tanto poder para ampliar la mente que la capacidad de investigar de manera sistemática y real todo lo que es susceptible de observación en la vida”

Marco Aurelio, Emperador de Roma (121-180 d.C.)

SUGAMMADEX EN PEDIATRIA:

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR
PROFUNDO INDUCIDO POR ROCURONIO**

D. DACIANO ÁLVARO GAONA ATIENZA

MURCIA 2018

A mi Familia,

AGRADECIMIENTOS

El desarrollo de una Tesis Doctoral envuelve varios periodos hasta la finalización y depósito de la misma, durante los cuales es fundamental la colaboración con numerosos profesionales en distintos ámbitos, comenzando por mis compañeros del Hospital Materno-Infantil Virgen de la Arrixaca de Murcia, tales como residentes y algunos adjuntos que me facilitaron la tarea de la recogida de datos a los cuales les expreso mi sincero agradecimiento. Sin olvidar al Departamento de Bioestadística que realizaron el análisis estadístico necesario para la comparación de los resultados desde el punto de vista del rigor científico.

De igual forma, me gustaría manifestar mi gratitud a mi Tutor, el Dr. Manuel Sánchez-Solís de Querol por las facilidades que me ha dado para la redacción de esta Tesis y su amable disposición para consultarle lo que deseara.

Mención expresa de agradecimiento al Dr. Francisco Acosta Villegas por su apoyo y ánimo en la realización de este proyecto así como de otros de investigación, facilitando que estuviera en el área adecuada para ello.

Dedicar esta Tesis a mis infatigables y entusiastas Directores de Tesis, los Profesores D^a Maria Dolores Cárceles Barón y D. Luis Falcón Araña, por su motivación, enorme interés y apoyo, sin los cuales no habría sido posible alumbrar este proyecto desde hace varios años. La dedicación y entrega más allá de lo razonable de ambos, a ellos les estaré eternamente agradecido.

Por último y de forma especial, dedicar este proyecto a mi familia, siempre presente para mostrarme su ánimo e incondicional comprensión y cariño, a mi madre, a mi hermana y a mi padre que me hizo entender el valor al alza que representa la formación y el esfuerzo como inversión de futuro.

Y a todos aquellos que de alguna forma habéis contribuido en el desarrollo y consecución de este proyecto, mi más sincero agradecimiento.

ÍNDICE GENERAL

AGRADECIMIENTOS	9
ÍNDICE GENERAL	10
RESUMEN	21
ABSTRACT	23
ABREVIATURAS	25
ÍNDICE DE TABLAS	28
ÍNDICE DE FIGURAS	31
I.INTRODUCCIÓN	36
I.1.- ANATOMÍA/FISIOLOGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR	40
I.1.1.- Transmisión en la Unión Neuromuscular	43

I.1.2.- Potencial de acción nervioso	43
I.1.3.- Acción de los fármacos bloqueantes despolarizantes	46
I.1.4.- Acción de los fármacos bloqueantes no despolarizantes	47
I.2.- PRINCIPIOS DE LA ESTIMULACION NERVIOSA PERIFERICA	49
I.3.- PATRONES DE ESTIMULACION NERVIOSA	51
I.3.1.- Estímulo sencillo o único (“Single Twitch”, ST)	51
I.3.2.- Tren de cuatro (“Train Of Four”, TOF)	52
I.3.3.- Estimulación Tetánica	53
I.3.4.- Contaje Post-Tetánico (“Post Tetanic Count”, PTC)	54
I.3.5.- Doble ráfaga (“Double Burst Stimulation” DBS)	55
I.4.- METODOS DE MONITORIZACION DE ESTIMULACION NERVIOSA	57
I.4.1.- Mecanomiografía (MMG).....	57
I.4.2.- Electromiografía (EMG)	57
I.4.3.- Aceleromiografía (AMG)	58

I.4.4.- Fonomiografía (PMG)	59
I.4.5.- Kineomiografía (KMG)	59
I.4.6.- TOF-CUFF	60
I.5.- MONITORIZACION DE TRANSMISION NEUROMUSCULAR EN CLINICA.....	61
I.5.1.- Inducción e Intubación	61
I.5.2.- Bloqueo Neuromuscular Quirúrgico Intraoperatorio	61
I.5.3.- Recuperación y Extubación	62
I.6.- GRADOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR	63
I.6.1.- Bloqueo Intenso	63
I.6.2.- Bloqueo Profundo	63
I.6.3.- Bloqueo Moderado	63
I.6.4.- Bloqueo Superficial o Fase de Recuperación	63

I.7.- BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL (BNMR)	65
I.7.1.- Definición	65
I.7.2.- Incidencia	66
I.7.3.- Efectos adversos del BNMR	68
 I.8.- FARMACOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES O RELAJANTES	
 MUSCULARES	69
I.8.1.- Relación Estructura-Actividad	71
I.8.2.- Mecanismo de Acción de los Fármacos BNM	72
I.8.3.- Farmacocinética de los bloqueantes neuromusculares	76
I.8.4.- Farmacodinamia de los bloqueantes neuromusculares	78
<i>I.8.4.1.- Sistema Nervioso Central (SNC)</i>	79
<i>I.8.4.2.-Presión Intraocular (PIO)</i>	79
<i>I.8.4.3.- Efectos Sistema Nervioso Autónomo (SNA)</i>	80
<i>I.8.4.4.- Liberación de Histamina</i>	80

<i>I.8.4.5.- Efectos Cardiovasculares</i>	80
<i>I.8.4.6.-Interacciones</i>	80
I.9.- FARMACOS BLOQUEANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES	82
I.10.- FARMACOS BLOQUEANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES	86
I.10.1.- Corta duración	87
I.10.2.- Duración intermedia	88
I.10.3.- Larga duración	92
I.11.- REVERSION DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR NO DESPOLARIZANTE	93
I.11.1.- Inhibidores de la Acetilcolinesterasa	94
I.11.2.- Sugammadex	95
<i>I.11.2.1.- Mecanismo de acción</i>	96
<i>I.11.2.2.- Reversión del bloqueo neuromuscular</i>	97
<i>I.11.2.3.- Otros efectos</i>	97

<i>I.11.2.4.- Interacciones farmacodinámicas con otros fármacos</i>	<i>98</i>
<i>I.11.2.5.- Propiedades farmacocinéticas</i>	<i>99</i>
<i>I.11.2.6.- Eficacia Terapéutica</i>	<i>101</i>
<i>I.11.2.7.- Tolerabilidad</i>	<i>105</i>
<i>I.11.2.8.- Dosificación y Administración</i>	<i>107</i>
<i>I.11.2.9.- Sugammadex en la práctica anestésica</i>	<i>108</i>
<i>I.11.2.10.- Sugammadex: Resumen Final</i>	<i>111</i>

II. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS..... 113

II.1. HIPOTESIS DE TRABAJO..... 114

II.2. OBJETIVOS..... 116

II.2.1.- Objetivo Principal 116

II.2.2.- Objetivos Secundarios 116

III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	117
III.1. CONSIDERACIONES GENERALES.....	118
III.1.1.- Tipo de diseño de investigación	118
III.1.2.- Ámbito de estudio	121
III.1.3.- Ámbito temporal	122
III.1.4.- Consideraciones Éticas	122
III.1.5.- Seguro	122
III.1.6.- Contenido del Presupuesto del Ensayo	122
III.1.7.- Criterios de Finalización	123
III.2. SUJETOS DE ESTUDIO.....	124
III.2.1.- Población	124
III.2.2.- Criterios de inclusión	124
III.2.3.- Criterios de exclusión	125

III.2.4.- Criterios de retirada y análisis	125
III.2.5.- Muestra	126
III.2.6.- Asignación de grupo de estudio	126
III.2.7.- Enmascaramiento	127
III.3. VARIABLES DE ESTUDIO	128
III.3.1.- Variables principales	128
III.3.2.- Variable independiente	128
III.3.3.- Variables secundarias	128
III.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO.....	135
III.4.1.- Evaluación preanestésica	135
III.4.2.- Técnica anestésica y de monitorización	135
III.4.3.- Recolección de datos	140

III.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	145
III.5.1.- Tamaño muestral	145
III.5.2.- Métodos estadísticos	145
III.5.3.- Nivel de significación	146
III.5.4.- Procesamiento de datos	146
IV.RESULTADOS.....	148
IV.1- A. RESULTADOS DE LA VISITA PREANESTÉSICA.....	152
IV.2-B. RESULTADOS DURANTE EL PROCESO QUIRÚRGICO.....	164
IV.3-C. RESULTADOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL REVERSOR.....	170
C.1. Resultados de la variable principal de Eficacia.....	178
C.2. Resultados de las variables secundarias de Eficacia.....	184
C.3. Resultados de la variable principal de Seguridad.....	190
IV.4-D. RESULTADOS DE LA ESTANCIA EN REANIMACIÓN.....	196

V.DISCUSION	199
V.1. CONSIDERACIONES GENERALES.....	201
V.2. DOSIFICACIÓN DE SUGAMMADEX.....	207
V.3. EFICACIA DE SUGAMMADEX.....	209
V.3.1.- Sugammadex en población adulta.....	209
V.3.2.- Sugammadex en población pediátrica.....	212
V.3.2.A.-Reversión del Bloqueo Superficial/Moderado	212
V.3.2.B.-Reversión del Bloqueo Profundo	216
V.4. SEGURIDAD DE SUGAMMADEX.....	220
V.5. PARÁMETROS DE REANIMACIÓN.....	223
V.6. POSIBLE IMPACTO FARMACOECONÓMICO.....	224
V.7. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	227
V.8. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	228

VI. CONCLUSIONES.....	229
------------------------------	------------

VII. ANEXOS.....	232
-------------------------	------------

VII.1. ANEXO I.- Documento de aprobación del estudio, por el Comité de Ética de la Investigación del HCUVA, de Murcia.....	234
---	-----

VII.2. ANEXO II.- Hoja de Información al Paciente y Formulario de Consentimiento Informado.....	..235
--	-------

VII.3. ANEXO III.- Informe para notificación a la Fiscalía de menores.....	241
--	-----

VIII. BIBLIOGRAFIA.....	242
--------------------------------	------------

RESUMEN

TITULO: SUGAMMADEX EN PEDIATRIA: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR PROFUNDO INDUCIDO POR ROCURONIO.

Introducción:

Sugammadex, agente de unión selectiva a relajantes, revierte el Bloqueo Neuromuscular (BNM) inducido por fármacos bloqueantes neuromusculares (FBNM) aminoesteroides, mediante un nuevo mecanismo de acción, que no se ve afectado por la compleja fisiología de la unión neuromuscular, ni por la inmadurez de los órganos implicados en su metabolismo y excreción. Realiza una encapsulación de las moléculas de RNM, de forma dosis-dependiente y a cualquier nivel de profundidad del BNM. Su eficacia y seguridad ha sido claramente demostrada en el adulto. En pacientes pediátricos, la reversión clásica con Neostigmina, está prolongada y a veces a niveles de bloqueo profundo es imposible. Hasta el presente, no existen suficientes estudios de Sugammadex en población pediátrica.

Objetivos:

El objetivo de esta tesis, es comparar la eficacia y seguridad de su utilización en una indicación de dosis fuera de ficha técnica: niños mayores de 2 años a dosis de 4 mg/kg en bloqueo profundo (sin respuesta al TOF y PTC 1-2), comparándolo con el reversor clásico anticolinesterásico, Neostigmina.

Material y Métodos :

Estudio prospectivo, aleatorizado, simple ciego, de grupos paralelos, fuera de indicación de ficha técnica y comparado con el tratamiento convencional. Técnica con seguridad blindada a través de asesoría. Presentado en Comité Ético independiente y de acuerdo con Normas de la Revisión de Estocolmo de Buenas Prácticas Clínicas y de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación.

Tras la firma del consentimiento informado (CI) por parte de los padres/tutores, se incluyeron 100 pacientes de edades comprendidas entre los 2 y 11 años, programados para cirugía electiva de corta duración (< 2h), con anestesia general y relajación muscular. Se administró una dosis inicial de rocuronio de 0.45mg/kg, seguido de intubación orotraqueal al alcanzar el bloqueo máximo. El mantenimiento se realizó con perfusión de rocuronio 0.45mg/kg/h y bolos de rocuronio de 0.15mg/kg, cuando se precisaban para mantener un bloqueo profundo (TOF 0, PTC 1-2). Los niños fueron aleatorizados en dos grupos, para la reversión del BNM profundo al final de la cirugía, administrándoles:

GRUPO A.- CONTROL (n=50): Neostigmina 0.05mg/kg + atropina 0.025mg/kg.

GRUPO B.- EXPERIMENTAL (n=50): Sugammadex 4 mg/kg.

Se mantuvo el soporte ventilatorio y la medicación hipnótica, hasta la recuperación de la función neuromuscular (TOFr \geq 0.9) y la posterior extubación.

La función neuromuscular se monitorizó con Aceleromiografía (TOF Watch® SX SCHERING-PLOUGH MSD), tras periodo de estabilización y calibración óptima. Se registraron "in silico", los valores obtenidos cada 15 segundos, mediante un software específico.

La variable principal de eficacia, fue el tiempo desde el inicio de la administración de Sugammadex o Neostigmina, hasta recuperación TOFr \geq 0.9. La variable principal de seguridad, fue el perfil de eventos adversos (EA).

VARIABLES secundarias, fueron el inicio de acción de rocuronio (Onset time). Bloqueo máximo. Dosis total de Rocuronio. TAS, TAM, TAD Y FC a los 1, 3 y 5 minutos tras la reversión. Tiempo desde la administración de Sugammadex o Neostigmina, hasta recuperación de T_2 , T_3 , T_4 , TOF > 0.7 y > 0.8 y tiempo de extubación.

Los datos se trataron con paquete estadístico SPSS.V 18, empleando t de Student para muestras independientes (datos cuantitativos). Se consideraron significativos para un nivel $p < 0.05$.

Resultados:

Los datos demográficos y quirúrgicos, fueron homogéneos en ambos grupos. Solo hubo un caso de retirada en el grupo B (Sugammadex), por resistencia a Rocuronio. Los resultados obtenidos avalan con una importante diferencia estadísticamente significativa la eficacia superior de Sugammadex en la reversión de la relajación neuromuscular profunda inducida por Rocuronio, presentando un tiempo desde su administración hasta la consecución de $T_4/T_1 \geq 0.9$ de 1.17 ± 0.7 min. (0.3-3), [$X \pm SD$ (Rango O)], frente a los 12.66 ± 10.93 (4.2-79), que se obtuvo en el grupo en el que se administró Neostigmina como reversor ($p < 0.0001$).

Todos los pacientes del grupo B (Sugammadex) reversionaron el bloqueo neuromuscular profundo ($T_4/T_1 \geq 0.9$) en menos de 4 minutos.

En relación al grupo A (Neostigmina), un 52% de los pacientes precisaron más de 10 minutos para revertir la relajación, un 25% más de 15 minutos, un 8% más de 20 minutos, llegando incluso en un caso, a 79 minutos.

Respecto a la seguridad de los fármacos reversores utilizados: los eventos adversos (EA) se presentaron fundamentalmente en el grupo A (Neostigmina), en el que se observó un descenso de la FC del 20% respecto a la FC previa a la administración del reversor al final de la cirugía. El valor medio de la reducción de la FC en este subgrupo, fue del 34% referido al valor basal, precisando tratamiento de la bradicardia (BC) mediante administración de atropina en un 91% de los casos en los que la reducción de la FC fue $\geq 20\%$ del valor basal.

Por otra parte, se presentaron dos casos de broncoespasmo en el grupo A (Neostigmina), que precisaron tratamiento con corticoides e inhaladores (Salbutamol) y un 6% de los pacientes presentaron vómitos.

En el grupo B (Sugammadex) no se manifestó ningún acontecimiento adverso grave, y ninguna bradicardia (BC) importante, sólo dos pacientes presentaron vómitos.

Conclusiones:

Sugammadex 4 mg/kg, revirtió de forma eficaz y segura en menos de 2 minutos, el BNM profundo inducido por Rocuronio en pacientes pediátricos mayores de 2 años, sometidos a cirugía programada, por lo que es una alternativa adecuada, rápida y segura a la reversión convencional con Neostigmina.

Palabras Clave: Bloqueo Neuromuscular (BNM), Sugammadex, Neostigmina, reversión, TOF.

Términos Tesoro: [241102] Anestesiología. [321303] Anestesiología Quirúrgica.

ABSTRACT

TITLE: SUGAMMADEX IN PEDIATRICS: EFFECTIVENESS AND SAFETY OF THE DEEP NEUROMUSCULAR BLOCK INDUCED BY ROCURONIUM.

Introduction:

Sugammadex, a selective binding agent for relaxants, reverses the neuromuscular blockade (NMB) induced by neuromuscular relaxants drugs (NMRD) aminosteroids, through a new mechanism of action, which is not affected by the complex physiology of the neuromuscular junction, nor by the immaturity of the organs involved in its metabolism and excretion. It performs an encapsulation of the NMR molecules, in a dose-dependent manner and at any depth level of the NMB. Its efficacy and safety has been clearly demonstrated in adults. In pediatric patients, the classic reversion with Neostigmine is extended and sometimes at levels of deep blockage is impossible. Actually, there are not enough studies of Sugammadex in the pediatric population.

Objectives

The objective of this thesis is to compare the efficacy and safety of its use in a dose indication outside the data sheet: children older than 2 years at a dose of 4 mg/kg in deep block (without response to TOF and PTC 1-2), comparing it with the classic anticholinesterase reversal, Neostigmine.

Material and Methods :

Prospective, randomized, single blind study of parallel groups, outside the indication of the technical data and compared with conventional treatment. Technique with armored security through counseling. Presented in an independent Ethics Committee and in accordance with Norms of the Stockholm Review of Good Clinical Practices and of the Spanish Society of Anesthesiology.

After the signing of the informed consent (IC) by the parents/guardians, 100 patients aged between 2 and 11 years were included, programmed for elective surgery of short duration (< 2h), undergoing general anesthesia and muscle relaxation. An initial dose of rocuronium of 0.45 mg/kg was administered, followed by orotracheal intubation upon reaching maximum block. The maintenance was performed with rocuronium perfusion 0.45mg/kg/h and rocuronium boluses of 0.15mg/kg, when they were needed to maintain a deep blockade (TOF 0, PTC 1-2). The children were randomized into two groups, for the reversal of the deep NMB at the end of the surgery, administering them:

GROUP A.- CONTROL (n = 50): Neostigmine 0.05mg/kg + atropine 0.025mg/kg.

GROUP B.- EXPERIMENTAL (n = 50): Sugammadex 4 mg/kg.

Ventilatory support and hypnotic medication were maintained, until recovery of neuromuscular function (TOFr \geq 0.9) and subsequent extubation.

The neuromuscular function was monitored with Acceleromyography (TOF Watch® SX SCHERING-PLOUGH MSD), after a period of stabilization and optimal calibration. The values obtained every 15 seconds were recorded "in silico", using specific software.

The main efficacy variable was the time from the beginning of the administration of Sugammadex or Neostigmine, to recovery TOFr ≥ 0.9 . The main safety variable was the profile of adverse events (AE).

Secondary variables were the onset of action of rocuronium (Onset time). Maximum blocking. Total dose of Rocuronium. SAP, MAP, DAP and HR at 1, 3 and 5 minutes after the reversal. Time from administration of Sugammadex or Neostigmine, to recovery of T2, T3, T4, TOF > 0.7 and > 0.8 and extubation time.

The data were treated with statistical package SPSS.V 18, using Student's t for independent samples (quantitative data). They were considered significant for a level $p < 0.05$.

Results:

The demographic and surgical data were homogeneous in both groups. There was only one case of withdrawal in group B (Sugammadex) due to resistance to Rocuronium. The results obtained confirm with an important statistically significant difference the superior efficacy of Sugammadex in the reversal of deep neuromuscular relaxation induced by Rocuronium, presenting a time from its administration until the achievement of T4/T1 ≥ 0.9 of 1.17 ± 0.7 min. (0.3-3), [X \pm SD (Range O)], compared to 12.66 ± 10.93 (4.2-79), which was obtained in the group in which Neostigmine was administered as a reversal ($p < 0.0001$).

All patients in group B (Sugammadex) reversed deep neuromuscular blockade (T4 / T1 ≥ 0.9) in less than 4 minutes.

In relation to group A (Neostigmine), 52% of patients required more than 10 minutes to reverse relaxation, 25% more than 15 minutes, 8% more than 20 minutes, reaching even in one case, 79 minutes .

Regarding the safety of the reverting drugs used: the adverse events were mainly in group A (Neostigmine), in which a decrease in HR of 20% was observed compared to HR prior to the administration of the reversal at the end of Surgery. The mean value of the HR reduction in this subgroup was 34% based on the baseline value, requiring treatment of bradycardia (BC) by administration of atropine in 91% of cases in which the reduction in HR was $\geq 20\%$ of the baseline value.

On the other hand, there were two cases of bronchospasm in group A (Neostigmine), which required treatment with corticosteroids and inhalers (Salbutamol) and 6% of patients presented with vomiting.

In group B (Sugammadex) there was no serious adverse event, and no significant bradycardia (BC), only two patients had vomiting.

Conclusions: Sugammadex 4 mg/kg, reversed effectively and safely in less than 2 minutes, the deep NMB induced by rocuronium in pediatric patients older than 2 years, undergoing scheduled surgery, making it a suitable, fast and safe alternative to the conventional reversion with Neostigmine.

ABREVIATURAS

- AA: Acontecimientos Adversos
- Ach: Acetilcolina
- Achasa: Acetilcolinesterasa
- AE: *Adverse Event*(Evento/Efecto Adverso)
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- AMG: Aceleromiografía
- AP: Adductor del Pulgar
- ASA: American Society of Anesthesia (Clasificación de la Sociedad Americana de Anestesia referente al estado físico de los pacientes en preanestesia).
- ATM: Articulación témporo-mandibular
- BC: Bradicardia
- BCP/CPMP/ICH: Código de Buenas Prácticas Clínicas/ Normas del Comité para la propiedad de productos medicinales/ Normas de la Conferencia Internacional de Armonización.
- BNM: Bloqueo neuromuscular
- BNMR: Bloqueo neuromuscular residual
- CEIC: Comité de Ética e Investigación Clínica
- ClCr: Aclaramiento de creatinina
- CMA: Cirugía mayor ambulatoria
- CRD: Cuaderno de Recogida de Datos
- CS: Músculo Corrugator Supercili
- DAP: *Diastolic arterial pressure* (presión arterial diastólica)
- DBS: "*Double Burst Stimulation*" (Estímulo de Doble Ráfaga)
- DE50: Dosis eficaz 50%
- DE95: Dosis eficaz 95%
- EA: Efecto/Evento Adverso

- ELA: Esclerosis Lateral Amiotrófica
- EMA/EMA: *European Medicine Agency* (Agencia Europea de Medicamentos)
- EMG: Electromiografía
- ETCO₂: *End Tidal CO₂* (Carbónico tele-espirado)
- FBNM: Fármacos bloqueantes neuromusculares
- FBNMD: Fármacos bloqueantes neuromusculares despolarizantes
- FBNMND: Fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes
- FC: Frecuencia cardiaca
- FDA: *Food and Drug Administration*
- GC: Gasto Cardíaco
- HCUVA: Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca
- HR: *Heart Rate*
- IC: Intervalo de Confianza
- KMG: Kinemiografía
- MAP: *Mean arterial pressure*(presión arterial media)
- MMG: Mecanomiografía
- NTs: Neurotransmisores
- NVPO: náuseas y vómitos postoperatorios
- PAD: Presión arterial diastólica
- PAM: Presión arterial media
- PAS: Presión arterial sistólica
- PIO: Presión intraocular
- PMG: Fonomiografía
- PTC: *Post-tetanic count*
- QTc: QT corregido
- RAch: Receptor de Acetilcolina

- RAG: Reacción Adversa Grave
- RDPH: Receptor de dihidropiridina
- RN: Recién nacido
- RR: Riesgo Relativo
- RRd: Receptor de Rianodina
- SAP: *Systolic arterial pressure*(presión arterial sistólica)
- SEDAR: Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación
- SMS: Servicio Murciano de Salud
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SNS: Sistema Nacional de Salud
- SD: *Standard Deviation*(Desviación Estandar)
- ST: "*Single Twitch*" (Estímulo sencillo o único)
- T_{1/2} β: semivida o vida media
- TAD: Tensión arterial diastólica
- TAM: Tensión arterial media
- TAS: Tensión arterial sistólica
- TEC: Terapia Electroconvulsiva
- TOF: "*Train Of Four*" (Tren de Cuatro)
- TOF ratio: TOFr (Relación entre la cuarta y primera respuesta del TOF)
- TC: Taquicardia
- UCIs: Unidad de Cuidados Intensivos
- UNM: Unión neuromuscular
- URPA: Unidad de Recuperación Postanestésica
- TT: Túbulos T
- Vd: Volumen de distribución

ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1. Recomendaciones de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) (2009) para reducir la incidencia de bloqueo neuromuscular residual. Pág. 67
- Tabla 2. Características de los fármacos bloqueantes neuromusculares (FBNM). Pág. 70
- Tabla 3. Características diferenciales de los relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes. Pág. 72
- Tabla 4. Parámetros farmacocinéticas de los fármacos BNMND. Pág. 77
- Tabla 5. Definición de los parámetros farmacodinámicos de un relajante muscular. Pág. 78
- Tabla 6. Dosis de intubación estándar propuestas para los relajantes musculares de uso habitual en Pediatría. Pág. 79
- Tabla 7. Clasificación de los bloqueantes musculares no despolarizantes. Pág. 86
- Tabla 8. Tiempos de reversión de la relajación. Pág. 150
- Tabla 9. Características demográficas por grupo de estudio. Pág. 153
- Tabla 10. Parámetros hemodinámicos basales por grupo de estudio. Pág. 154

- Tabla 11. Antecedentes clínicos previos por grupo de estudio. Pág. 156
- Tabla 12. Especialidad quirúrgica por grupo de estudio. Pág. 158
- Tabla 13. Diagnóstico, técnica quirúrgica en grupo A: NESOSTIGMINA. Pág. 161
- Tabla 14. Diagnóstico, técnica quirúrgica en grupo B: SUGAMMADEX. Pág. 162
- Tabla 15. Datos relativos al relajante muscular Rocuronio. Pág. 165
- Tabla 16. Datos del proceso quirúrgico. Pág. 166
- Tabla 17. Parámetros hemodinámicos durante la estancia en quirófano, por grupo de estudio. Pág. 167
- Tabla 18. Parámetros de monitorización de la ventilación durante la estancia en quirófano, por grupo de estudio. Pág. 168
- Tabla 19. Parámetros de la relajación durante la estancia en quirófano por grupo de estudio. Pág. 169
- Tabla 20. Parámetros hemodinámicos tras administración del reversor. Pág. 171
- Tabla 21. Parámetros de monitorización de la ventilación (Sat. O2 y CO2) tras la administración del reversor. Pág. 174
- Tabla 22. Evolución de parámetros de función neuromuscular tras la administración del reversor. Pág. 176

- Tabla 23. Tiempo desde la administración del reversor hasta $T4/T1 \geq 0.9$. Pág. 179
- Tabla 24. Porcentaje de pacientes, según distintos rasgos de intervalos de tiempo (segundos), desde la administración del reversor hasta $T4/T1 \geq 0.9$. Pág. 181
- Tabla 25. Tiempo de extubación por grupo de estudio (TiE). Pág. 185
- Tabla 26. Porcentaje de pacientes, según distintos rasgos de intervalos de tiempo, desde la administración del reversor hasta la extubación. Pág. 186
- Tabla 27. Parámetros de recuperación de la función neuromuscular tras la administración del reversor. Pág. 187
- Tabla 28. Frecuencia de complicaciones tras la administración del reversor, por grupo de estudio. Pág. 191
- Tabla 29. Listado de Acontecimientos Adversos Relacionados con el fármaco control: Neostigmina. Pág. 193
- Tabla 30. Listado de Reacciones Adversas Graves (RAG) relacionadas con la administración del fármaco control Neostigmina durante el estudio. Pag. 194
- Tabla 31. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y tiempo de estancia en Rea. Pag. 197
- Tabla 32. Tiempo hasta $TOF \geq 0.9$, tras la administración de Sugammadex vs Neostigmina, en la reversión del BNM MODERADO, inducido por Rocuronio, (en la reversión al final de la cirugía, tras aparición de T2). (Sugammadex vs Neostigmina, rango- $p < 0.02 - 0.001$). Pág. 214

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.	Unión Neuromuscular (UNM)	40
Figura 2.	Unión Neuromuscular (Microscopia Electrónica)	41
Figura 3.	Estructura del Receptor de Acetilcolina (RAch)	42
Figura 4.	Transmisión sináptica	45
Figura 5.	Estímulo Simple (ST). Estimulación Tetánica. Contaje Post-Tetánico (PTC)	51
Figura 6.	Tren de Cuatro (TOF) y TOF-ratio	53
Figura 7.	Estímulo de doble ráfaga (DBS)	56
Figura 8.	Colocación de MMG en el AP	57
Figura 9.	Electromiógrafo Relaxograph NMT (Datex Instrumentarium Oy, Helsinki, Finlandia)	58
Figura 10.	Monitorización del AP, mediante Aceleromiografía (AMG) ...	58

Figura 11.	Fonomiografía (PMG)	59
Figura 12.	Mecanosensor NMT® (General Electric, Fairfield, Conneticut, USA)	59
Figura 13.	ManguitoTOF-CUFF	60
Figura 14.	Patrones de estimulación y músculos monitorizados, en las Distintas fases perioperatorias. (AP-Adductor Pollicis, PTC- Contaje Post-tetánico, CSC-Músculo Corrugator Supercilii)....	62
Figura 15.	Registro de los diferentes grados de profundidad del BNM	64
Figura 16.	Respuesta a la estimulación TOF de los relajantes despolarizantes	73
Figura 17.	Respuesta a la estimulación TOF de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, según el grado de intensidad del bloqueo	75
Figura 18.	Molécula de Succinilcolina (estructura química e imagen 3D)	82
Figura 19.	Estructura química del Mivacurio	87
Figura 20.	Fórmula de Atracurio	88
Figura 21.	Estructura química Cisatracurio e imagen en 3D	89

Figura 22.	Estructura química del Rocuronio y molécula 3D	91
Figura 23.	Molécula de Vecuronio	92
Figura 24.	Molécula de Pancuronio. Imagen 3D	93
Figura 25.	Estructura química de la Neostigmina	94
Figura 26.	Estructura química de Sugammadex e imagen 3D	96
Figura 27.	Monitorización BNM (Aceleromiografía)	137
Figura 28.	Ejemplo de BNM profundo	138
Figura 29.	Cronograma del Proceso	139
Figura 30.	Hojas de Registro y Evaluación de Datos	140
Figura 31.	Hoja de Registro Quirúrgico Grupo A: Neostigmina	141
Figura 32.	Hoja de Registro Quirúrgico Grupo B: Sugammadex	141
Figura 33.	Cronograma de Recogida de Variables	143
Figura 34.	Parámetros hemodinámicos basales, por grupo de estudio.....	155
Figura 35.	Patologías previas. Grupo A: NEOSTIGMINA	157

Figura 36.	Patologías previas. Grupo B: SUGAMMADEX	157
Figura 37.	Especialidad Quirúrgica en el Grupo A: NEOSTIGMINA	159
Figura 38.	Especialidad Quirúrgica en el Grupo B: SUGAMMADEX	160
Figura 39.	TAS y TAD tras la administración del reversor	172
Figura 40.	FC tras la administración del reversor	173
Figura 41.	Evolución de parámetros de función neuromuscular tras la administración del reversor	177
Figura 42.	Tiempo desde la administración del reversor hasta T4/T1 \geq 0.9	180
Figura 43.	Porcentaje de pacientes, según distintos rasgos de intervalos de tiempo (segundos), desde la administración del reversor hasta T4/T1 \geq 0.9	182
Figura 44.	Tiempo de extubación por grupo de estudio (TiE)	185

Figura 45.	Parámetros de recuperación de la función neuromuscular tras la administración del reversor. (T2: $p < 0.05$ – T3: $p < 0.01$ – T4: $p < 0.005$ – T4/T1 ≥ 0.7 : $p < 0.001$ – T4/T1 ≥ 0.8 : $p < 0.0001$).	188
Figura 46.	Ejemplo experimental de un registro de la función neuromuscular, durante el bloqueo con Rocuronio y su reversión por NEOSTIGMINA (Primer ejemplo experimental) vs SUGAMMADEX (Segundo ejemplo experimental).	189
Figura 47.	Frecuencia de complicaciones por grupo de estudio	192
Figura 48.	Acontecimientos Adversos Graves (AAG) y Reacciones Adversas Graves (RAG), con NEOSTIGMINA (GRUPO A)	195
Figura 49.	Parámetros durante la estancia en Reanimación	198

I. INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

Sugammadex, agente de unión selectiva a relajantes neuromusculares, revierte el bloqueo neuromuscular inducido por fármacos bloqueantes neuromusculares (BNM) aminoesteroides, mediante un nuevo mecanismo de acción; la encapsulación en plasma de las moléculas de BNM. Lo realiza de forma dosis-dependiente y a cualquier nivel de profundidad del bloqueo^{1,2}

La consecución de la relajación muscular, supuso un gran avance para la Anestesiología³, facilitando la intubación endotraqueal y el acceso quirúrgico a las cavidades corporales^{4,5,6}. También supuso un aumento de las complicaciones, la mayoría relacionadas con la depresión respiratoria.⁷

Los fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (FBNMND) evitan que la placa motora se despolarice debido a que ocupan los receptores de la acetilcolina (RAch), antagonizando su efecto e impidiendo de este modo la apertura del canal iónico.

La finalización del efecto de los fármacos BNMND puede producirse por la desaparición de las moléculas mediante la metabolización y posterior eliminación, o de una forma clásica, con el uso de un inhibidor de la actividad de la acetilcolinesterasa (Achasa), Neostigmina, que suele ser administrado cuando hay cierto grado de recuperación de la fuerza muscular y que permite el aumento de la cantidad de Acetilcolina (Ach), facilitando la transmisión neuromuscular. Sin embargo, su empleo se acompaña de importantes y frecuentes efectos indeseables, por su actividad sobre receptores muscarínicos⁸. La reversión con anticolinesterásicos produce un aumento de Ach que origina una activación no selectiva en todas las sinapsis colinérgicas, tanto nicotínicas como muscarínicas, lo que ocasiona efectos adversos tales como: bradicardia, hipotensión, aumento de la salivación, náuseas, vómitos, diarrea y broncoconstricción. Por ello, es necesario combinarlos con antagonistas muscarínicos, fármacos anticolinérgicos como atropina y glicopirrolato, que también producen efectos adversos: sequedad de boca, visión borrosa y taquicardia (TC).

Desde que se utilizaron fármacos BNM en pacientes pediátricos, fue notorio que sus efectos difieren de los del adulto. Estas diferencias son más marcadas en los neonatos y afectan tanto a su acción primaria (efectos de bloqueo neuromuscular) como a su acción secundaria en otros órganos.^{9,10}

En los pacientes pediátricos, debido a sus diferencias funcionales y fisiológicas respecto al adulto, antes de retirar el tubo endotraqueal es muy importante la certeza de que la función neuromuscular se haya recuperado a valores próximos a la normalidad.

Los fármacos BNMND, se asocian a complicaciones relacionadas con el bloqueo neuromuscular residual en el despertar ($T4/T1$ o TOF ratio < 0.7) o a la recurarización. Ambas se acompañan de problemas ventilatorios (hipoxia, hipercapnia, atelectasias, colapso de la vía aérea), que provocan un aumento de morbilidad postoperatoria.^{11,12}

El bloqueo neuromuscular residual, se ha cifrado en algunas series entre el 39-85% de los pacientes^{13,14,15}, variación amplia que se considera debida, a que con frecuencia no se realiza monitorización objetiva cuantitativa de la relajación muscular. Los criterios clínicos de recuperación se correlacionan sólo con valores de TOF superiores o próximos a 0.7. En la actualidad, el consenso general es alcanzar un TOF 0.9 o superior al final de la cirugía, antes de la extubación.

En el niño, el efecto de los fármacos BNM y de los antagonistas de los mismos, difiere respecto al del adulto, por su distinta farmacocinética y farmacodinámica^{16,17}. La morbilidad y mortalidad postoperatorias están muy elevadas, debido al menor calibre de la vía aérea, que tiende a la obstrucción y el broncoespasmo. Por lo que evitar el uso de neostigmina y contrarrestar totalmente el efecto de los relajantes neuromusculares es de gran interés sanitario.

Con la aparición de Sugammadex (Bridion®), se incrementa marcadamente la seguridad del uso de los fármacos FBNMND aminoesteroides gracias al aumento de la rapidez de recuperación de la fuerza muscular¹⁸, evitando además los efectos secundarios de los reversiones clásicos, los inhibidores de la acetilcolinesterasa.

Debido al novedoso mecanismo de acción de sugammadex, (en el que no interviene la compleja fisiología de la unión neuromuscular (UNM), ni su madurez o la de los órganos de eliminación, metabolización y excreción), cabe esperar que no existan modificaciones en cuanto a su farmacocinética y farmacodinamia en el niño respecto al adulto, a la hora de antagonizar el efecto de los fármacos BNM¹⁹.

La experiencia en el uso de Sugammadex en el paciente pediátrico durante el bloqueo neuromuscular profundo, es limitada. Así pues, son necesarios estudios de eficacia y seguridad, que nos permitan la utilización rutinaria de este fármaco en el n

Para poder entender las características del problema al que nos enfrentamos, realizaremos una revisión de los siguientes aspectos teóricos:

- Anatomía/Fisiología de la Unión Neuromuscular (UNM).
- Monitorización de la transmisión neuromuscular.
- Fármacos Bloqueantes neuromusculares.
- Reversión del Bloqueo neuromuscular.
- Sugammadex.

I.1.-ANATOMIA/FISIOLOGÍA DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR.

La Unión Neuromuscular (UNM) resulta de la interacción entre un axón emitido por la segunda motoneurona del asta anterior de la médula espinal y una fibra muscular^{20,21}. Figuras 1 y 2.

El axón está recubierto por una vaina de mielina, finalizando en la célula de Schwann. Conforme se aproxima al músculo, se ramifica para contactar con numerosas células musculares, formando así Unidades Motoras. Cuando la terminal alcanza la fibra muscular, se ve desprovista de su envoltura de mielina para formar un entramado de ramas terminales frente a la superficie muscular, cubriéndose de células de Schwann, que son las responsables de la protección y reparación del terminal axónico.

En el **botón pre-sináptico**, se encuentran las vesículas sinápticas que contienen la Ach, el 80-90% en zona de reserva y el 10-20% en la zona de liberación inmediata, próxima a la membrana presináptica y microscópicamente diferenciada, llamada **zona activa**, donde se encuentran los canales de calcio. La superficie sináptica del terminal nervioso, está provista de unas zonas que contienen canales de calcio voltaje-dependientes, lo que permiten la entrada de este catión al interior del nervio provocando con ello la migración de las vesículas sinápticas a la zona activa donde se fusionan con la membrana neuronal y liberan Ach en la hendidura sináptica, mediante exocitosis.

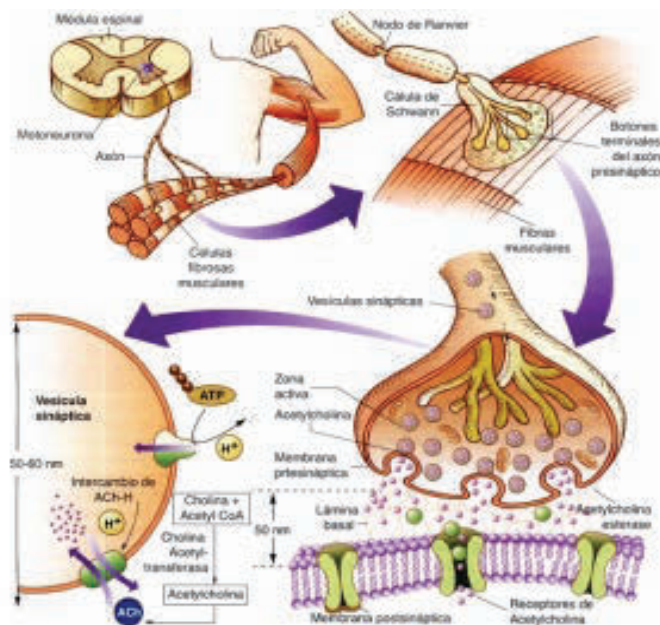


Figura 1. Unión Neuromuscular (UNM).

El espacio existente entre el terminal presináptico del nervio y la membrana muscular postsináptica, se denomina **Hendidura Sináptica** y se mantiene abierto por los puentes de colágeno, que emite la membrana basal o “TELOGLÍA DE COUTEAU”.

Los terminales presináptico y postsináptico se mantienen alineados mediante proteínas específicas de superficie que se acoplan entre sí a través de la hendidura sináptica; entre estas proteínas destaca la neurexina, que se une a las neuroliginas de la membrana postsináptica. En la hendidura sináptica se encuentra anclada la enzima acetilcolinesterasa (AChasa).

La superficie muscular muestra grandes ondulaciones, con invaginaciones profundas de la hendidura sináptica (hendiduras primarias y secundarias) entre los pliegues en la membrana muscular (sarcolema). Las crestas de estos pliegues están densamente pobladas de RACh, nicotínicos (enfrentados a las zonas activas, a diferencia de las profundidades (valles) de estos pliegues, que poseen numerosos canales de sodio y una menor cuantía de RACh.

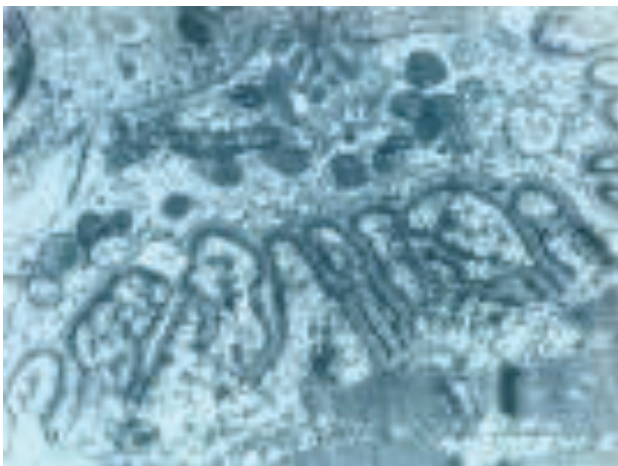


Figura 2. Unión Neuromuscular (Microscopia Electrónica).

Los receptores nicotínicos de Ach (Figura 3), que se encuentran en el terminal postsináptico, están compuestos de 5 subunidades. Cuando dos moléculas de Ach, se unen a dos subunidades α , se produce un cambio de conformación en el receptor, que ocasiona la apertura del canal iónico de sodio y la despolarización de la fibra muscular, y la consiguiente contracción.

La densidad de receptores nicotínicos en las fibras musculares y su madurez, es lo que va a determinar la sensibilidad a los FBNM.

La zona perisináptica, es el área del músculo adyacente al área de unión. Esta zona se caracteriza por contener una mezcla de receptores, con menor presencia de RACh y mayor de canales de sodio (Na). La mezcla de ambos, es el factor que favorece la capacidad de respuesta a la despolarización por activación de RACh y su propagación a lo largo del músculo²².

En esta zona pueden aparecer variantes especiales de receptores²³ y de canales de sodio en las diferentes etapas de la vida, en forma de anomalías congénitas en los RACh o mutaciones en los canales de sodio.

El sarcolema conecta con el interior de la célula muscular mediante los túbulos T (TT), y en su recorrido se encuentra con las cisternas laterales, donde se almacena el calcio necesario para la contracción. El receptor de dihidropiridina (RDPH) y el receptor de rianodina (RRd), responsables de la entrada de calcio a la zona de contracción.

En el sarcolema se encuentran las proteínas contráctiles actina y miosina, así como la troponina y la tropomiosina, reguladoras de la unión entre ambas proteínas.

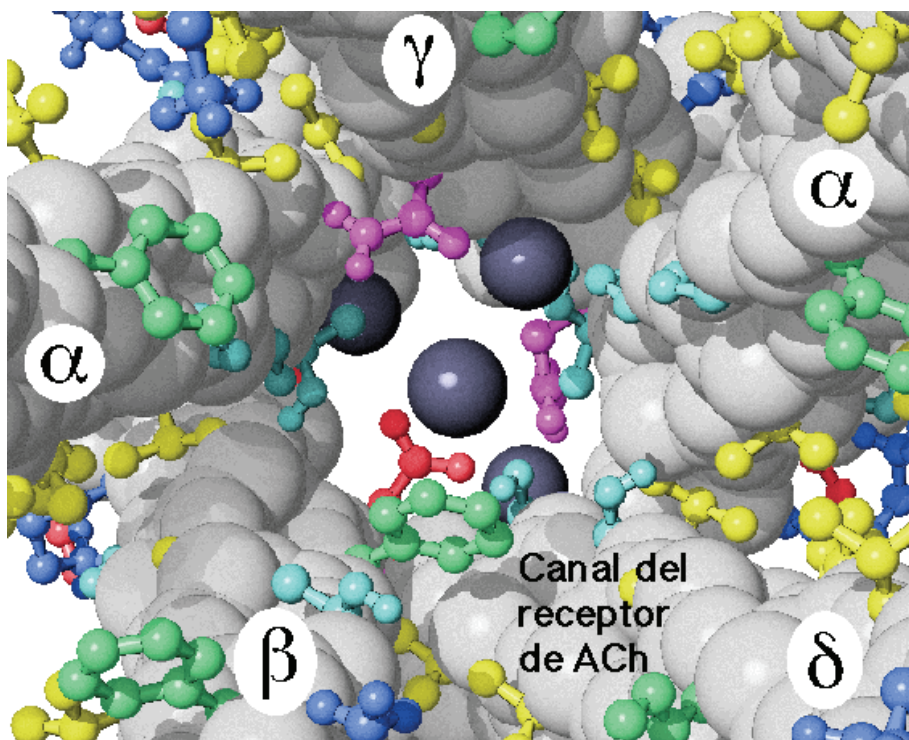


Figura 3. Estructura del Receptor de Acetilcolina (RACh).

I.1.1- Transmisión en la Unión Neuromuscular

La transmisión neuromuscular en el músculo esquelético se produce cuando se libera una cantidad de acetilcolina (ACh) desde la terminación nerviosa y se une al receptor nicotínico de la acetilcolina (RACh) de la placa terminal del músculo. Estos receptores de la placa terminal responden cuando se activan, mediante la apertura de canales de sodio presentes en toda la membrana muscular, lo que provoca la despolarización y contracción muscular²⁴. La ACh se separa inmediatamente del receptor que queda desactivado y se hidroliza por la enzima acetilcolinesterasa. Los cambios cualitativos o cuantitativos que suceden en los RACh modifican la neurotransmisión y la respuesta a los fármacos, como en el caso de Miopatías (Miastenia Gravis²⁵, en la que existe disminución de receptores)²⁰.

“Teoría de los cuantos”. Al analizar la actividad electrofisiológica de un músculo esquelético, pueden observarse pequeños y espontáneos potenciales de despolarización en la unión neuromuscular, en condiciones de reposo. Estos potenciales de placa en miniatura son el resultado de la liberación de de ACh de unas pocas vesículas, o incluso de una sola, se denomina *liberación cuántica*. Cuando un potencial de acción llega al terminal nervioso, se liberan sincrónicamente numerosas vesículas, lo que se traduce en la suma de potenciales en miniatura, lo que provoca un potencial de placa motora. Si la amplitud de dicho potencial de la placa terminal es lo suficientemente intenso como para despolarizar la fibra muscular, se induce la propagación del potencial de acción a lo largo de la membrana postsináptica, y da lugar a la liberación de calcio en el músculo (sarcómero). El calcio se une a la cabeza C de la troponina, lo que produce un movimiento de tracción sobre la cabeza T de la troponina, liberando a la tropomiosina de la zona de unión de la actina a la miosina. Esto se traduce en que la miosina es atraída por la cabeza de la actina donde se encuentra una molécula de ATP. Cuando se unen, se produce una defosforilación de ATP a ADP. Esta liberación de energía es la que permite la contracción muscular²⁶.

I.1.2.-Potencial de acción nervioso

Durante el potencial de acción (Figura 4), el sodio²⁷ fluye a través de la membrana hacia el interior y el voltaje resultante de la despolarización provoca la apertura de los canales de calcio, y con ello la entrada de calcio al interior del nervio, induciendo la liberación de ACh. La concentración de calcio ionizado en el fluido extracelular determinará el número de cuantos liberados por un nervio estimulado. La corriente de calcio se mantiene hasta que el potencial de membrana recupera el valor normal, mediante el flujo de potasio desde el interior de la célula

nerviosa hacia el exterior. Dicha corriente de calcio, puede prolongarse mediante bloqueantes de los canales de potasio, que impiden la salida de potasio fuera del nervio. Esto explica el fenómeno de potenciación posttetánica, por el efecto del aumento de calcio acumulado durante el periodo tetánico, por lo que un estímulo posterior a la tetania provoca la liberación de cantidades de Ach superiores a lo normal, produciendo un antagonismo del relajante y con ello un aumento llamativo en la magnitud de contracción.

Algunos fármacos pueden interferir en la transmisión nerviosa, actuando sobre el flujo de calcio al interior del terminal nervioso. En concreto, los cationes inorgánicos bivalentes (ej. Magnesio) si superan determinadas concentraciones, pueden bloquear la entrada de calcio a través de los canales de calcio tipo P, presentes en las terminaciones nerviosas. Este es el caso de la debilidad muscular maternofetal asociada al sulfato de magnesio en el tratamiento de la preeclampsia. Otros fármacos como verapamilo, diltiazem y nifedipino no afectan a los canales de calcio tipo P, pero sí a los canales de calcio tipo L, presentes en el sistema cardiovascular, por lo que su efecto sobre la liberación de acetilcolina y con ello la transmisión neuromuscular no es significativo. A pesar de ello, podrían aumentar el bloqueo producido por los relajantes musculares (posible presencia de algunos receptores L).

En relación a estos canales de calcio, existe una enfermedad, *Síndrome de Eaton-Lambert*, autoinmune adquirida, que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos dirigidos contra los canales de calcio voltaje-dependientes de las terminaciones nerviosas. La disminución funcional del canal de calcio provoca un descenso en su liberación, lo que se traduce en despolarización inadecuada y debilidad muscular. Por este motivo, los pacientes afectados, muestran mayor sensibilidad a los relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes.

La liberación de las vesículas (VP2) que contienen Ach, sucede cuando el calcio penetra en el terminal nervioso a través de los canales P dispuestos en hilera sobre los lados de las zonas activas, mediante unas proteínas²⁸llamadas SNARE, involucradas en la fusión, atraque y liberación de Ach. Si fuera necesario un funcionamiento extra del nervio o por agotamiento de las vesículas próximas a la terminal, se liberan otras vesículas con Ach, que son de reserva, con mayor tamaño (VP1). En estos casos, el calcio penetra más profundamente o a través de canales L y activa las enzimas calcio-dependientes que destruyen los puentes de sinapsina que sujetan estas vesículas de reserva al citoesqueleto, permitiendo así su traslado a la zona de liberación.

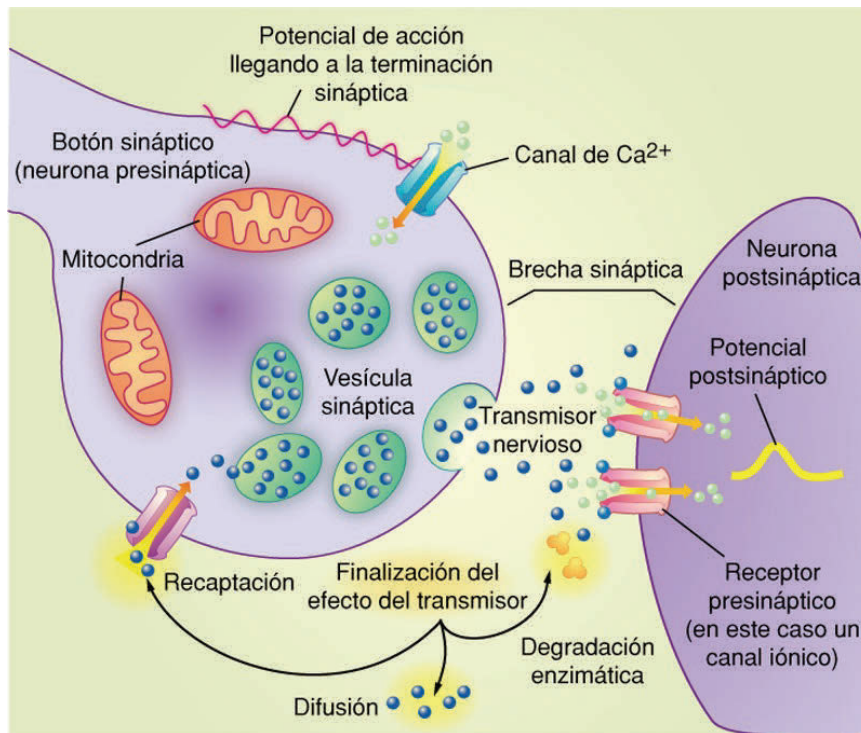


Figura 4. Transmisión sináptica

La liberación de la Ach sucede por un fenómeno de *exocitosis*²⁹, en el que intervienen proteínas SNARE, compuestas por sinaptobrevina (proteína de membrana filamentosa asociada a la vesícula) y por la SNAP-25 (sobre la membrana plasmática del terminal nervioso). La sinaptotagmina es el receptor de calcio neuronal que detecta la entrada de calcio, y la syntaxina y la SNAP-25 son complejos adheridos a la membrana plasmática. Durante la despolarización y entrada de calcio, la sinaptobrevina se despliega sobre la vesícula y forma un complejo ternario con la syntaxina y el SNAP-25. Este proceso es favorecido por la fosforilación de la sinapsina, también presente en la membrana de la vesícula. El ensamblaje del complejo ternario fuerza a la vesícula a aproximarse a la membrana nerviosa y liberar Ach, que puede liberar una parte de su contenido o el total. Una vez liberado el contenido, la vesícula puede ser reciclada.

La infección por *Clostridium botulinum*, puede producir una parálisis sistémica, a diferencia de la toxina botulínica administrada a través de inyección local con fines terapéuticos, que suele provocar una parálisis localizada, aunque también se han descrito efectos sistémicos. Esta toxina se usa en clínica para tratamiento de la espasticidad en la parálisis cerebral, la tortícolis, blefaroespasmos, etc... así como en procedimientos estéticos para atenuar las arrugas y líneas de expresión³⁰. Esta toxina y las neurotoxinas del tétanos afectan a una o todas las proteínas SNARE, inhibiendo así su función y bloqueando con ello la exocitosis (liberación de Ach), lo que se traduce en debilidad muscular o parálisis.

La Ach se metaboliza, mediante hidrólisis por la enzima Acetilcolinesterasa, que destruye la mayoría de moléculas de Ach liberada al espacio sináptico³¹. Existen síndromes congénitos, en

los que se altera esta enzima provocando enfermedades neuromusculares con síntomas miasteniformes. Otras enfermedades similares, adquiridas, que inhiben a la colinesterasa son las producidas por organofosforados (como plaguicidas en agricultura) o el tratamiento crónico con piridostigmina.

Se ha demostrado la existencia de los receptores presinápticos de Ach tanto farmacológicamente como por técnicas de biología molecular, aunque su forma y funciones se desconocen con exactitud. Este receptor sondea al transmisor de la hendidura y, mediante un sistema de retroalimentación positiva, provoca la liberación de más neurotransmisores (NTs). Se cree que el tren de cuatro (TOF) y la amortiguación tetánica, durante el bloqueo neuromuscular (BNM) mediante relajantes musculares, surge de autorreceptores colinérgicos presinápticos en el terminal nervioso motor. El subtipo neuronal de receptor implicado sobre el terminal nervioso responsable de la amortiguación se ha identificado como $\alpha 3\beta 2$. La succinilcolina no inhibe al receptor $\alpha 3\beta 2$ a concentraciones clínicamente relevantes.

Respecto a los receptores postsinápticos, existen tres isómeros^{24,32}, una forma madura, otra fetal o inmadura y el receptor neuronal $\alpha 7$.

Estos receptores están formados por cinco subunidades proteicas, dispuestas en torno a una cavidad central para el canal iónico. El receptor maduro consta de las subunidades α , α , β , δ y ϵ ; la forma fetal (inmaduro y extrasináptico)³³ de las α , α , β , δ y γ . El receptor neuronal $\alpha 7$ consta de cinco subunidades $\alpha 7$. El lugar de unión a la Ach reside en cada subunidad α , y constituye la zona competitiva entre agonistas y antagonistas del receptor. Justo antes y poco después del nacimiento, estos receptores que contienen la subunidad γ inmadura, se convierten a las formas maduras que contienen la subunidad ϵ .

Cuando la Ach se une a estos receptores postsinápticos, lo hace en las subunidades α , induciendo un cambio conformacional formándose un canal central a través del cual se produce el flujo de iones mediante un gradiente de concentración²⁰. Cuando este canal está abierto, se produce flujo de sodio y calcio al interior y de potasio al exterior. Con ello, se crea el potencial de acción de la placa terminal que induce la contracción muscular³⁴.

I.1.3.-Acción de los fármacos bloqueantes musculares despolarizantes

La succinilcolina se une al receptor de Ach, abre el canal, se produce el flujo de iones y se despolariza la placa terminal. Este fármaco no es susceptible de hidrólisis por la acetilcolinesterasa, por lo que no se elimina de la hendidura sináptica hasta que es aclarado del plasma. Puesto que esta reducción y eliminación plasmáticas no sucede con rapidez, reaccionan con los receptores, despolarizando repetidas veces la placa terminal. El rápido desplazamiento desde la excitación de la contracción muscular hasta el bloqueo de la transmisión por los

relajantes despolarizantes, se produce debido a que la placa terminal está continuamente despolarizada.

La membrana muscular está separada en tres zonas: la placa terminal, que se despolariza por la succinilcolina; la zona perisináptica, en la cual los canales de sodio están latentes en un estado inactivo; y el resto de la membrana muscular, en la que los canales de sodio están en una situación de reposo (se abren tras un cambio brusco de voltaje por despolarización de la membrana). La transmisión neuromuscular está bloqueada o en fenómeno de acomodación en las zonas perisinápticas con canales de sodio inactivados. Durante la acomodación, cuando la sinapsis es inexcitable a través del nervio, la estimulación eléctrica directa del músculo causa una contracción muscular porque los canales de sodio fuera de la zona sináptica están en situación de reposo y pueden ser excitados.

Mientras que las fasciculaciones tras la administración de succinilcolina reflejan la activación masiva de los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica muscular, la parálisis siguiente probablemente sea responsabilidad de la desensibilización del receptor muscular, la inactivación de los canales de sodio voltaje-dependientes y el aumento de la permeabilidad de potasio en los alrededores de la membrana.

Los músculos extraoculares contienen fibras con inervación múltiple, químicamente excitables, y expresan receptores maduros y fetales. En estos músculos no sucede la acomodación, por lo que pueden sufrir una contracción sostenida ante la succinilcolina y aumentar la presión intraocular (PIO). De igual forma, poseen un receptor especial que no se desensibiliza ante la presencia de Ach u otros agonistas.

Entre los efectos adversos asociados a la succinilcolina, destaca por sus consecuencias la hiperpotasemia, ante una "*up regulation*" (regulación al alza) de los receptores inmaduros de Ach, en el área perisináptica de uno o varios músculos.

I.1.4.-Acción de los fármacos bloqueantes musculares no despolarizantes

Los relajantes musculares no despolarizantes actúan mediante su unión a una o ambas subunidades α , evitando así la interacción de la Ach a su receptor, permaneciendo cerrado el canal iónico. Cuando uno de los lugares de unión está ligado al bloqueante neuromuscular, el receptor no se abre, incluso si la otra subunidad α está unida a la Ach. Se establece así una interacción competitiva, cuyo resultado dependerá de la concentración relativa y características de unión de los fármacos implicados. Si se duplica la concentración de relajante, será necesario cuadruplicar la concentración de Ach para que siga siendo competitiva. La Ach compite por el lugar de unión con el fármaco BNMND en el receptor, pero también puede interactuar con la

acetilcolinesterasa. La inhibición de esta enzima prolonga la semivida y concentración de Ach, aumentando así la probabilidad de que reaccione con un receptor.

Las medidas conducentes a prolongar el tiempo de permanencia de Ach en la hendidura sináptica, facilita la unión de Ach a su receptor cuando se disocia el fármaco antagonista de los receptores.

I.2.-PRINCIPIOS DE LA ESTIMULACION NERVIOSA PERIFERICA

La función neuromuscular se monitoriza mediante la evaluación de la respuesta del músculo esquelético a los estímulos eléctricos supramáximos de un nervio motor periférico. Se cumple la ley del “todo o nada” en la estimulación eléctrica del axón de una fibra nerviosa, a diferencia de la respuesta de todo el músculo que depende del número de fibras musculares activadas. Así pues, tras la administración de un BNM, se produce una disminución progresiva de la respuesta del músculo de forma paralela al número de fibras musculares bloqueadas. Esta reducción en dicha respuesta durante la estimulación constante, refleja el grado de bloqueo muscular.

Durante la estimulación nerviosa la fuerza muscular aumenta paulatinamente a medida que se incrementa el grado de intensidad suministrada, hasta llegar a una fase de meseta en la que se han estimulado todos los axones. Se alcanza en este punto la intensidad supramáxima y con ello la respuesta muscular no aumenta a pesar de incrementar la intensidad del estímulo. La corriente eléctrica necesaria para conseguir la máxima fuerza de contracción es el denominado **estímulo supramaximal**. Esta intensidad varía según el tipo de nervio y del paciente, oscila de 40-55 mA para el nervio cubital. Se suele elegir un estímulo de intensidad superior en un 10% a este umbral para garantizar una estimulación estable a lo largo del tiempo y que se extienda a todas las fibras nerviosas, precisando una corriente de al menos 65 mA para producir una estimulación supramaximal en todos los pacientes³⁵.

La aplicación del estímulo supramaximal es dolorosa, y puede ser molesta para el paciente que está emergiendo de la anestesia. Por esta razón, algunos autores proponen el uso de menor intensidad de estimulación submáxima (20-25mA), en especial durante la fase de recuperación, al despertar. Al ser de menor intensidad es menos dolorosa. No obstante, se debe considerar que este tipo de estimulación es muy variable e imprecisa como para recomendarlo de forma rutinaria en la práctica clínica³⁶. Por todo esto, se recomienda utilizar si es posible, la estimulación supramaximal con el fin de asegurar la activación de todos los axones del nervio motor. Para conseguir esta activación será necesario que el neuroestimulador aplique una intensidad $\geq 50-60$ mA por impulso en todas las frecuencias del impulso.

La morfología de la onda generada por cada impulso y la duración del estímulo son variables a considerar, así el impulso debe ser monofásico y rectangular (onda cuadrada), ya que un impulso bifásico puede causar una descarga sucesiva de potenciales de acción en el nervio (estímulo repetitivo). La duración óptima del impulso es de 0.2-0.3 ms. Si es superior a 0.5 ms, podría estimular directamente el músculo o producir disparos repetitivos (la misma estimulación puede generar dos potenciales de acción). Esto sucede así porque la duración del impulso excede el periodo refractario del nervio, que es el periodo de tiempo (0.5-1 ms) que sucede tras la despolarización del nervio con potencial de acción, durante el cual es resistente a estímulos posteriores.

El impulso aplicado debe ser de corriente constante, debido a que la corriente es el factor determinante de la estimulación neuronal. Un estimulador de corriente constante, se caracteriza por suministrar una corriente seleccionada, independiente de cualquier variabilidad en la resistencia entre los electrodos, como cambios en la temperatura de la piel. De esta forma, un estimulador adecuado debe ser capaz de variar su voltaje frente a distintas resistencias y producir una corriente constante.

En relación a la monitorización de los diferentes grupos musculares^{37,38}, de entrada se puede aplicar a cualquier nervio motor periférico superficial, siendo los más habituales: nervio cubital con respuesta del músculo adductor del pulgar (AP), nervio facial con respuesta del músculo corrugator supercilii (CS) y el nervio tibial posterior con respuesta del músculo flexor corto del primer dedo del pie. De todos ellos, el grupo mejor estudiado es el AP, a pesar de no ser representativo del resto de musculatura. De hecho, el diafragma y la musculatura laríngea aductora son más resistentes a los efectos de los fármacos BNM, con un inicio de acción más lento y recuperación más rápida, asemejándose su comportamiento más al CS^{37,16,39,40,41}.

I.3.-PATRONES DE ESTIMULACION NERVIOSA

En la práctica clínica diaria se utilizan habitualmente cinco patrones de estimulación neuromuscular: estímulo sencillo o único, tren de cuatro, estimulación tetánica, contaje postetánico y doble ráfaga^{42,43}. (Figuras 5, 6 y 7)

I.3.1.-Estímulo sencillo o único (“single twitch”, ST)

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

Generalmente se aplica a 0.1 Hz, ya que una mayor frecuencia puede afectar a la respuesta obtenida.

Previa a la administración del fármaco BNM, es necesario realizar una medición para calibrar la respuesta correctamente, tras ello, se administra el BNM lo que produce una disminución de la altura (amplitud) directamente proporcional al grado de bloqueo. Dicha altura del estímulo permanece normal hasta que se bloquean 70-75% de los receptores de Ach y desaparece por completo cuando llega al 90-95%⁴⁴.

El grado de respuesta a una única estimulación depende de la frecuencia con la que se apliquen los estímulos individuales, si la frecuencia es mayor de 0.15 Hz, la respuesta evocada es progresivamente menor y se situará a un nivel inferior, por efecto presináptico del fármaco BNMND, al reducir la movilización y liberación de Ach. El inicio de acción y la duración del bloqueo neuromuscular varían en función del patrón y de la duración de la estimulación. Por tanto, los resultados obtenidos utilizando una estimulación de contracción simple de 1 Hz no son comparables a los obtenidos por ejemplo con una estimulación de contracción simple de 0.1 Hz o estimulación TOF⁴⁵.

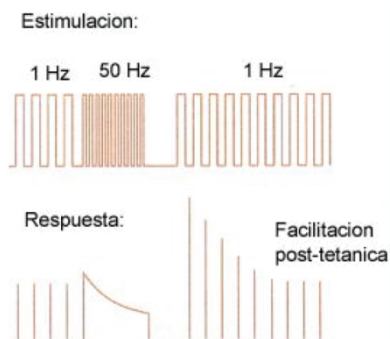


Figura 5. Estímulo Simple (ST). Estimulación Tetánica. Contaje Post-Tetánico (PTC).

I.3.2.-Tren de cuatro (“Train Of Four”, TOF)

El Tren De Cuatro o TOF es el método estándar para la monitorización de la función neuromuscular. Este método de estimulación se basa en la observación de que en el BNMND, el aumento en la frecuencia de los estímulos provoca una fatiga muscular en cada impulso secundaria a una disminución de liberación de Ach. Se ha seleccionado una frecuencia de 2 Hz, lo que permite observar las respuestas obtenidas y al mismo tiempo, la fatiga no aumenta con frecuencias superiores. Así pues, con esta frecuencia, son suficientes cuatro estimulaciones, ya que se alcanza el grado máximo de fatiga muscular a partir de la cuarta respuesta⁴⁶. Por tanto, en la estimulación nerviosa con TOF se aplican cuatro estímulos supramáximos con un intervalo de 0.5 segundos a una frecuencia de 2 Hz, y de duración individual de cada estímulo de 0.2 ms.^{47,45}

Cuando se aplica de forma continua, cada grupo de tren de estímulos, se repite cada diez, quince o veinte segundos para evitar debilitamiento^{48,49}. Cada uno de estos estímulos del TOF provoca una contracción muscular, y la disminución de la respuesta aporta la base para la evaluación. El cociente entre la cuarta respuesta y la primera (T4/T1) es lo que se denomina *Relación del Tren de Cuatro (TOF-ratio)* (Fig. 6).

En la respuesta control (la que se obtiene antes de suministrar el bloqueante neuromuscular), las cuatro respuestas son iguales: TOF-ratio es 1.

La profundidad alcanzada con el BNM es inversamente proporcional a la intensidad y número de respuestas obtenidas en el TOF. Durante el BNM con un fármaco BNMND se produce un debilitamiento de la contracción con respuestas musculares decrecientes y posteriormente, la desaparición progresiva de cada una de estas respuestas. Así, la cuarta respuesta desaparece cuando la ocupación de los receptores nicotínicos es próxima al 75%, la tercera cuando se sitúa entre 80-85%, la segunda 85-90% y finalmente desaparece la primera respuesta, cuando se bloquean 90-100% de receptores nicotínicos.

Durante la fase de recuperación o descurarización, también se observa una correlación entre el número de respuestas al TOF y la fuerza muscular. Con una respuesta del TOF (T1) la fuerza muscular oscila entre 0-10% del valor control previo a la curarización, la segunda respuesta (T2) reaparece cuando la fuerza muscular alcanza un valor entre 10-20%, y la cuarta respuesta (T4) cuando la fuerza muscular alcanza al menos el 25% del valor control. De manera que cuando reaparecen las cuatro respuestas, como se definía anteriormente, se puede valorar la intensidad de la cuarta en relación a la primera: cociente T4/T1. Todos los fármacos BNM muestran menor debilitamiento del TOF durante el inicio de acción que durante la recuperación del BNM, aunque lógicamente, el grado de debilitamiento varía en función del relajante muscular administrado (Figura 6). Este fenómeno de debilitamiento es una manifestación de la ocupación de los receptores presinápticos, cuyo resultado es una progresiva reducción en la tasa de liberación de Ach por el nervio motor terminal.

En relación al TOF, se ha considerado durante bastante tiempo que un cociente T4/T1 de 0.7 medido en el AP, garantizaba una adecuada recuperación del BNM y con ello la ausencia de depresión respiratoria por bloqueo residual, sin embargo, a la luz de estudios posteriores, se ha demostrado la posibilidad de depresión ventilatoria con las consiguientes complicaciones respiratorias asociadas, si no se alcanza una recuperación T4/T1 de 0.9, considerándose este ,el patrón de referencia (gold standard) para la extubación o reversión segura del BNM^{50,51,52,36}.

En general, cuando se alcanza el TOF de 0, las condiciones para la intubación endotraqueal son satisfactorias (buenas o excelentes). Prematuros < 32 semanas de gestación tienen reducidos los valores de TOF ($83 \pm 2 \%$) en relación a neonatos más maduros. En recién nacidos (RN) a término, menores de 1 mes, el máximo que se alcanza en la respuesta del TOF es del 95%. Esto probablemente es debido a la maduración de la UNM que sucede durante el primer mes de vida. Así en niños ≥ 2 meses, todos los componentes del TOF son practicamente iguales a los estándar (100 %).^{53,54,55,56}

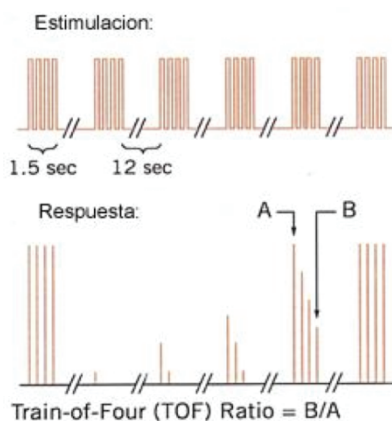


Figura 6. Tren de cuatro (TOF) y TOF-ratio.

I.3.3.-Estimulación Tetánica.

La estimulación tetánica consiste en la aplicación de una descarga muy rápida de estímulos eléctricos (30-50-100 Hz). El patrón habitual usado en clínica es de 50 Hz durante cinco segundos, ya que una frecuencia de estimulación de 50 Hz, se considera como la máxima frecuencia fisiológica, y su tensión muscular evocada es similar a la desarrollada durante el máximo esfuerzo voluntario.

La estimulación tetánica se utiliza como componente fundamental del denominado Contaje Post Tetánico (PTC) para evidenciar el BNM profundo durante el período de ausencia de respuesta al TOF, aplicando una estimulación tetánica y contando así el número de respuestas post-tetánicas observadas. En relación a esto, se ha propuesto también como una forma nueva de predecir el BNMR. No obstante, la sensibilidad de la estimulación tetánica para detectar el BNMR basada en una valoración visual o táctil no es superior a la del TOF.

Este tipo de estimulación presenta varios inconvenientes:

- a) Si se aplica de forma repetida puede producir una descurarización local (aparente recuperación acelerada en el músculo estimulado), lo cual no puede asegurar el efecto sistémico del fármaco FBNMND, lo que podría resultar en una recuperación prematura del twitch y de la respuesta local del TOF.
- b) Es una estimulación muy dolorosa (por su intensidad), por lo que sólo debería utilizarse en pacientes anestesiados.
- c) Se caracteriza por su baja especificidad, sobre todo, tras el uso de agentes inhalatorios.

I.3.4.-Contaje Post-Tetánico (“Post Tetanic Count”, PTC)

Consiste en aplicar 15 estímulos simples de 1 Hz, 3 segundos después de un estímulo tetánico de 50 Hz. Se basa en la facilitación de la transmisión neuromuscular una vez aplicado un estímulo tetánico de gran intensidad. Con la precaución de que este tipo de estímulo no puede ser repetido en al menos 5-6 minutos.

Este es el método de elección para cuantificar el grado de bloqueo neuromuscular cuando no existe respuesta al TOF. El número de respuestas post-tetánicas está inversamente relacionado con el grado de profundidad del bloqueo neuromuscular. Durante el bloqueo intenso, no existe respuesta ni al tétanos ni a la estimulación post-tetánica, a diferencia del bloqueo profundo, antes de que aparezca la primera respuesta al TOF, por disminución del bloqueo intenso, en el que se observa la primera respuesta al contaje post-tetánico (BNM profundo).

El valor de PTC nos orienta en relación al tiempo que va a transcurrir hasta la aparición de la primera respuesta del TOF. Este tiempo es característico de cada relajante muscular. Así pues, un valor de PTC bajo se asocia a un periodo más prolongado hasta la aparición de la primera respuesta al TOF. En general, tras la obtención de un PTC de 2, la primera respuesta al TOF aparecerá entre 25-30 minutos después, y cuando el PTC es de 6, dicha respuesta al TOF aparecerá entre 5-10 minutos después. La obtención de respuestas al PTC, además de su utilidad en BNM profundos, nos permite distinguir si la ausencia de respuestas al TOF es debido a una estimulación incorrecta o por la existencia de BNM profundo.

Durante la inducción anestésica e intubación traqueal, la administración i.v. de un bolo de relajante muscular persigue asegurar unas condiciones óptimas de intubación, anulando los esfuerzos de tos y las náuseas en respuesta a la estimulación traqueobronquial, por lo que el BNM de los músculos periféricos debe ser tan intenso como para que no se desencadene ninguna respuesta ante la estimulación PTC (bloqueo intenso).⁴¹

El patrón de estimulación PTC se puede utilizar también como guía de la monitorización intraoperatoria del BNM cuando se deba evitar cualquier movimiento brusco en determinadas intervenciones quirúrgicas (microcirugía, cirugía oftálmica, ótica, etc...) y sea necesario el BNM de cierta intensidad durante toda la cirugía.

Las cuentas post-tetánicas (PTC) han sido utilizadas en la evaluación de la intensidad del BNM en niños.

I.3.5.-Doble Ráfaga (“Double Burst Stimulation”, DBS)

Las dificultades en la valoración del debilitamiento tetánico o TOF⁵⁷, han promovido el desarrollo de un nuevo patrón de estimulación. Se sabe que el debilitamiento de las dos respuestas intermedias del TOF, puede interferir en la comparación entre la primera y la última respuesta. Para salvar este inconveniente se ha propuesto evaluar la aplicación de dos estímulos tetánicos cortos de 50 Hz espaciados por un intervalo de 750 milisegundos (ms): DBS (Double-Burst-Stimulation). La respuesta que se obtiene a este patrón de estimulación consiste en dos contracciones musculares simples separadas, de las cuales, la segunda es menor que la primera durante el BNMR (BNMResidual) no despolarizante. Cada ráfaga se compone de 3 pulsos (DBS_{3,3}) o una de ellas de 2 (DBS_{3,2}), de 0.2 ms de duración.

El estímulo DBS nos permite fundamentalmente valorar si existe bloqueo neuromuscular residual, al facilitar la identificación del debilitamiento de forma subjetiva, ya sea visual o táctil, ya que induce una respuesta de mayor magnitud que la del TOF. Si se registra una intensidad de contracción diferente a la esperada en la segunda respuesta, ello implica un efecto residual del BNM; por el contrario, si las dos respuestas son obtenidas con la misma intensidad, supone en el 80% de casos, que el TOF ratio es mayor de 0.6⁴⁹. Esto se traduce en una mejora sobre la monitorización del TOF, pero no garantiza la presencia visual del debilitamiento cuando el TOF-ratio sea mayor de 0.7. Así pues, con un TOF ratio 0.71-0.8, el debilitamiento en respuesta al DBS_{3,3} se identifica de forma táctil sólo en aprox. 25% de los casos⁵⁸. Por tanto, basándonos en DBS_{3,3}, no se puede asegurar una adecuada recuperación del BNM, es decir, la ausencia de bloqueo residual, para lo cual es necesaria la monitorización objetiva del BNM.

Además de una mayor intensidad, la evaluación táctil de la aparición de la primera respuesta al DBS es anterior a la respuesta táctil de T1 al TOF durante la fase de recuperación de

la función neuromuscular. En el transcurso de intervenciones quirúrgicas, en las que es necesario garantizar un grado profundo de BNM, la evaluación táctil de la respuesta al DBS es superior a la misma del TOF, y la reaparición de la respuesta táctil al DBS nos informa del paso de profundo a moderado del BNM. Es decir, aunque el DBS se desarrolló para mejorar la detección clínica de bloqueo residual, nos permite además monitorizar niveles más profundos de bloqueo neuromuscular, cuando la monitorización neuromuscular intraoperatoria es subjetiva⁴⁹. Así, cuando la segunda respuesta evocada al DBS no es detectable de forma táctil, se considera suficiente profundidad del BNM para la actuación quirúrgica.⁵⁷

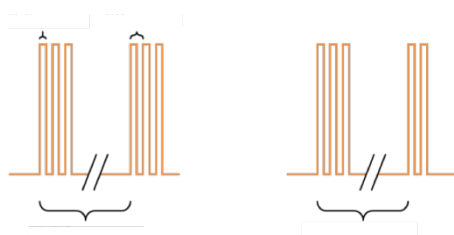


Figura 7. Estímulo doble ráfaga (DBS).

I.4.-METODOS DE MONITORIZACION DE LA ESTIMULACION NERVIOSA

I.4.1.-Mecanomiografía (MMG).

La Mecanomiografía (MMG), mide la contracción muscular isométrica (fuerza de contracción) en respuesta a la estimulación nerviosa⁵⁹. En clínica, esta medición se consigue más fácilmente midiendo el movimiento del pulgar (respuesta en el adductor pollicis (AP), tras la estimulación del nervio cubital) (Figura 8). Requiere una medición de control, la inmovilización de la extremidad y una fijación rígida del brazo y la mano, al ser un método muy sensible al movimiento⁶⁰.



Figura 8. Colocación de MMG en el AP.

I.4.2.-Electromiografía (EMG).

La Electromiografía (EMG) registra los potenciales de acción compuestos, producidos por la estimulación de un nervio periférico (Figura 9). La EMG se suele obtener de músculos inervados por los nervios cubital o mediano, en la eminencia tenar o hipotenar de la mano o en el primer músculo interóseo dorsal de la mano^{61,62}. Es fácil de usar en niños pequeños, y por tanto, factible de obtener respuestas de músculos inaccesibles a la monitorización mecánica⁶³. Los resultados se presentan como un porcentaje del control o como proporción del TOF.



Figura 9. Electromiógrafo Relaxograph NMT (Datex Instrumentarium Oy, Helsinki, Finlandia).

I.4.3.-Aceleromiografía (AMG).

La Aceleromiografía (AMG) se basa en la 2ª Ley de Newton (fuerza = masa x aceleración). Tras la estimulación de un nervio se puede, según esta ley, medir la fuerza evocada y la aceleración del pulgar^{64,65}.

En la práctica clínica, este método se puede utilizar al final de la cirugía o de forma continuada durante toda la intervención y con o sin calibración inicial. Puede ser importante corregir el valor del TOF para evitar la sobreestimación de la recuperación neuromuscular y que pase desapercibida una parálisis residual superficial^{66,67}.

En la actualidad, la AMG (Figura 10), representa la monitorización de elección por su versatilidad, rapidez y facilidad de colocación, bajo coste y aplicación a varios grupos musculares^{15,68}.



Figura 10. Monitorización del AP, mediante AMG.

I.4.4.-Fonmiografía (PMG).

Es un método basado en el registro de los sonidos intrínsecos de baja frecuencia generados por la contracción de los músculos esqueléticos⁶⁹. (Figura 11).

Podría aplicarse a músculos como el diafragma, la laringe y musculatura ocular⁷⁰.

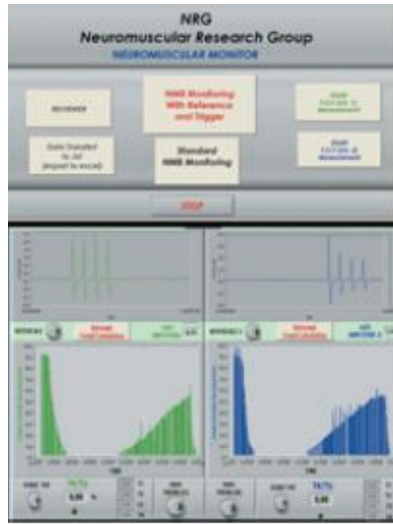


Figura 11. Fonmiografía (PMG).

I.4.5.-Kinemiografía (KMG).

Mide la electricidad generada por la deformación de un transductor piezoeléctrico (mecanosensor), (Figura 12), colocado entre el pulgar y el índice, en respuesta a la estimulación cubital.⁷¹

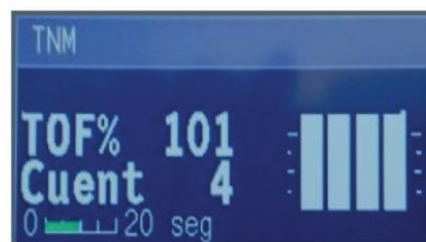


Figura 12. Mecanosensor NMT[®] (General Electric, Fairfield, Connecticut, USA).

I.4.6.-TOF-CUFF.

Se basa en un manguito de presión arterial modificado, (Figura 13), que incorpora electrodos de estimulación, capaces de medir y amplificar los cambios de presión que se producen en el manguito, ante cada estímulo del TOF, sobre el nervio mediano en el brazo⁷².

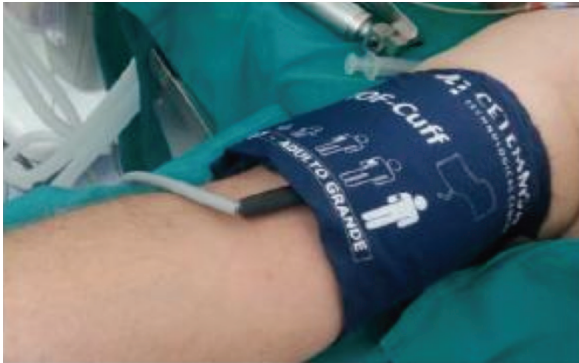


Figura 13. Manguito TOF-CUFF.

I.5.-MONITORIZACIÓN DE LA TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR EN CLINICA

I.5.1.-Inducción e Intubación

Durante la inducción anestésica, tradicionalmente una respuesta del TOF se ha considerado suficiente para asegurar una relajación óptima de la musculatura de la mandíbula y laríngea, con el fin de facilitar la laringoscopia e intubación endotraqueal⁷³. La musculatura de la vía aérea superior⁷⁴, incluyendo la musculatura laríngea, se comporta de forma similar al diafragma, en ella, los fármacos BNM, poseen un inicio de acción muy rápido, seguido de una recuperación más rápida que en la musculatura del AP. La estimulación del nervio facial y la monitorización de la respuesta del CS puede ser más apropiada que la del AP, para procurar condiciones de intubación óptimas⁷³. La musculatura del CS tiene una sensibilidad y comportamiento similares a los de la musculatura de la vía aérea superior .^{69,9}.

I.5.2.-BNM Quirúrgico Intraoperatorio

La monitorización^{75,34} del BNM más frecuente durante el mantenimiento anestésico es la del músculo AP, mediante Aceleromiografía (AMG). Por regla general, si se mantienen una o dos respuestas del TOF⁷⁶, permite que el paciente tolere la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, obteniendo condiciones adecuadas de relajación quirúrgica para la mayoría de intervenciones. En ocasiones, no es suficiente este nivel de relajación muscular, al tratarse de pacientes con hipertrofia muscular o por requerir BNM profundo. La ausencia de respuesta al TOF en el AP, no descarta la posibilidad de tos, hipo o emisión de contenido abdominal, que puede suceder por las discrepancias entre musculatura más resistente al BNM (diafragma y musculatura vía aérea superior) y otras más sensibles como la del AP. En estas circunstancias, se recomienda mantener un PTC 3-5 para asegurar unas condiciones quirúrgicas adecuadas. Por otro lado, un PTC de 1 o menos es necesario para asegurar que no haya tos ni hipo, siendo el grado indicado de BNM durante la neurocirugía y cirugía oftálmica.

Se puede evaluar el BNM profundo durante el llamado “periodo de no respuesta”, en el que el número de respuestas al TOF es 0 mediante dos técnicas: la PTC en el AP y el TOF en el CS. Por un lado, el tiempo hasta la reaparición de la primera respuesta del TOF está relacionado con la PTC para cada relajante muscular, y por otro lado, porque la respuesta del CS es un buen indicador de la relajación diafragmática. Cuando no es esencial el bloqueo profundo, es suficiente con el TOF para la monitorización del AP.

I.5.3.-Recuperación y extubación

Se suele utilizar la monitorización de la musculatura del AP⁷⁷ para la valoración de la recuperación de la función neuromuscular, al ser más sensible y de recuperación más tardía que el CS⁶⁹, a pesar de que este músculo sería útil para evaluar el inicio de acción del BNM y el mantenimiento del bloqueo profundo. Por tanto, cuando el AP se recupera completamente, podemos asumir que no existe parálisis residual en la musculatura diafragmática y laríngea⁷⁸.

En la fase de recuperación, la cuarta respuesta al TOF reaparece cuando se desactivan el 25-30% de los receptores. Clásicamente se consideraba un TOF-ratio 0.7-0.8 como indicación de adecuada recuperación⁷⁹ y con ello motivo de extubación, lo cual se ha modificado⁸⁰. En la actualidad, el consenso alcanzado determina que el criterio de extubación⁸¹ segura del paciente ha de ser un TOF-ratio 0.9.^{5,28,42}

En la Figura 14, viene reflejada la monitorización recomendada para cada etapa del periodo perioperatorio.

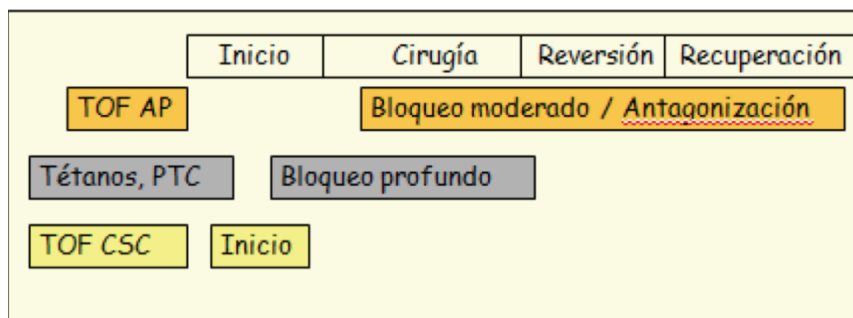


Figura 14. Patrones de estimulación y músculos monitorizados, en las distintas fases perioperatorias. (AP-Adductor Pollicis, PTC-Contaje post-tetánico, CSC- Músculo Corrugator Supercilii).

I.6.-GRADOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR (BNM)

Para establecer la clasificación de la profundidad del BNM, se utiliza la respuesta obtenida frente a los dos patrones de estimulación más frecuentemente empleados: el TOF y la PTC.

Tras la administración de una dosis de intubación de un FBNMND, los registros pueden mostrar cuatro niveles de bloqueo neuromuscular (Figura 15): intenso, profundo, moderado y de recuperación o superficial^{16,30}.

I.6.1.-Bloqueo Intenso

Corresponde al BNM en el que no existe respuesta al TOF ni a estímulos simples evocados tras un estímulo tetánico (PTC). Se produce inmediatamente después (3-6 minutos) de la administración de altas dosis de un FBNMND (dosis de intubación).

A esta fase también se la conoce como “periodo sin respuesta”^{82,83}, debido a la ausencia de respuesta a todos los patrones de estimulación, y su duración varía dependiendo de la duración de acción del BNM, la dosis administrada y la sensibilidad del paciente al fármaco.

I.6.2. Bloqueo Profundo

Es la fase que sucede tras la del bloqueo intenso, comienza con la aparición de respuestas a estímulos simples tras un estímulo tetánico (PTC) y termina con la aparición de la primera respuesta al TOF. De manera aproximada se puede predecir cuánto durará el BNM profundo, al existir una correlación entre el número de cuentas post-tetánicas y el tiempo restante hasta la reaparición de la primera respuesta al TOF.

I.6.3. Bloqueo Moderado

Es la fase que sucede desde la aparición de la primera respuesta hasta la cuarta respuesta del TOF. Estas respuestas van reapareciendo de forma gradual.

I.6.4. Bloqueo Superficial o Fase de Recuperación

Es la fase caracterizada por la aparición de la cuarta respuesta del TOF y establecimiento de un TOF ratio (T4/T1), durante la cual, se está recuperando la función neuromuscular. Cuando la cuarta respuesta del TOF alcanza un TOF-ratio ≥ 0.1 , se trata ya de un BNM superficial. Para prevenir la aparición de bloqueo residual se debe tener la certeza de una recuperación completa de la función neuromuscular, para ello es fundamental la monitorización neuromuscular. Aunque es cierto que existe una correlación razonable entre la observación clínica y las respuestas del TOF, la relación entre la proporción del TOF y los signos/síntomas de bloqueo residual, varía entre pacientes. La presencia de bloqueo neuromuscular residual (BNMR) asocia morbilidad y

mortalidad en el postoperatorio inmediato⁸⁴, siendo fundamental para su prevención una adecuada monitorización neuromuscular y la administración de un agente reversor.⁷

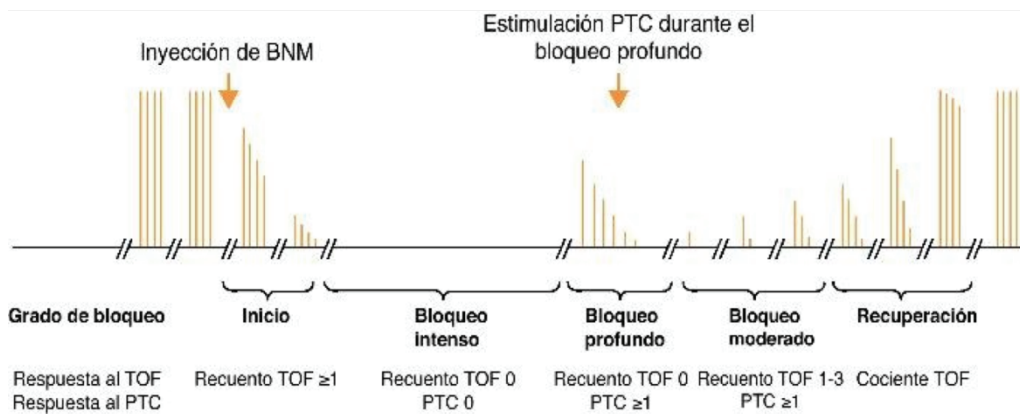


Figura 15. Registro de los diferentes grados de profundidad del BNM.

I.7.BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL (BNMR)

El manejo del BNM ha experimentado un importante desarrollo durante los últimos años, lo cual ha contribuido a una mayor seguridad en la utilización de los fármacos BNM durante la anestesia general. Estos fármacos que son de uso habitual en la práctica clínica, se caracterizan por: inicio de acción más rápido, menor duración de acción, patrón de recuperación más predecible, y una mayor estabilidad hemodinámica. Por otra parte, el desarrollo de dispositivos para la monitorización objetiva del BNM de uso y manejo más sencillos, representan para los anestesiólogos un instrumento de gran utilidad en el ajuste y titulación de las dosis de fármacos BNM durante la anestesia general, aunque estos dispositivos sigan infrautilizados en muchos países, incluso de nuestro entorno.⁸⁵ Se describe que la monitorización de rutina oscila próximo al 25% en países desarrollados.

Los anestesiólogos disponen de estrategias conducentes a prevenir el bloqueo residual, como son: la monitorización objetiva del BNM durante el periodo perioperatorio, la elección del relajante muscular, la obtención de un grado de bloqueo ajustado al tipo de cirugía, la determinación de las necesidades individuales de cada paciente en el transcurso de la anestesia general y la adecuada reversión del bloqueo al final de la intervención.^{86,67,87,88,32,47}

I.7.1.-Definición

El bloqueo neuromuscular residual (BNMR) se define por la presencia de signos/síntomas de debilidad muscular durante el postoperatorio tras la administración de un fármaco bloqueante neuromuscular y su reversión insuficiente o inadecuada en el contexto de una anestesia general, siendo valorado por medio de un valor cuantitativo⁸⁹.

La reversión completa del BNM puede definirse como un estado clínico durante el cual, las respuestas que se obtienen en pacientes en fase de despertar de una anestesia general frente a test clínicos e instrumentales no difieren a las observadas en pacientes a los que no se han administrado fármacos BNM. De forma rutinaria, evaluamos variables tales como, la ventilación pulmonar, la protección y mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas al final de la cirugía^{90,14,15}.

En la evaluación de si la recuperación de la función neuromuscular es idónea o no, disponemos de parámetros de utilidad en la ventilación pulmonar, tales como, la presión inspiratoria máxima y la capacidad vital. También se incluyen otros indicadores de restablecimiento clínico: apretar fuertemente la mano, sacar la lengua, mantener la cabeza elevada durante cinco segundos, toser de forma efectiva, mantener los ojos abiertos durante cinco segundos y la ausencia de visión doble. Estos test clínicos deberían aplicarse en la fase de despertar de la anestesia, previa a la extubación traqueal. Sin embargo, la mayoría requieren de la

colaboración del paciente, el cual debe estar completamente despierto y lo habitual es que aún estén influenciados por los efectos de la premedicación y de los fármacos empleados en la anestesia general. Además, algunos de estos test clínicos (apretar la mano o elevar la cabeza) no son específicos de la musculatura respiratoria, y por ello el hecho de que estén presentes no nos garantiza un adecuado restablecimiento de la función ventilatoria. A pesar de las carencias de estos test clínicos, la mayoría de los anestesiólogos los usan como referencia para descartar BNMR previo a la extubación del paciente, en especial, el test más frecuente es el de mantener la cabeza erguida durante cinco segundos⁹¹. En pacientes recién despiertos de la anestesia general⁴⁷, se ha constatado que son capaces de elevar la cabeza cinco segundos con TOF ratios < 0.5. Por otro lado, numerosos estudios han mostrado la presencia de diversos grados de bloqueo residual, cuando los test clínicos eran positivos, debido a su escasa sensibilidad (11-14%) para detectar valores de TOF-ratio < 0.9^{84,92}, siendo la valoración de la mordida (fuerza del músculo masetero), el test más específico para la detección del bloqueo residual, ya que son minoría los pacientes con TOF-ratio > 0.9 que no lo realizan correctamente⁹³.

La existencia de bloqueo residual se establece por la combinación de predictores clínicos de debilidad muscular durante el postoperatorio y la medición de un valor cuantitativo (TOF), utilizando como referencia un valor preestablecido del TOF ratio, medido mediante un método de registro validado. Clásicamente, se consideraba que la recuperación del BNM era inadecuada si TOF-ratio era < 0.7⁹⁴. En estos, los pacientes con TOF-ratio de 0.74 eran capaces de abrir los ojos, protruir la lengua, toser, mantener erguida la cabeza durante cinco segundos, y presentar una capacidad vital forzada de al menos 15-20 ml/kg.

Sin embargo, estudios posteriores sugieren que se debe alcanzar un TOF-ratio al menos de 0.9 para mayor seguridad del paciente, ya que con un valor < 0.9 se ha observado disfunción faríngea y mayor riesgo de broncoaspiración en voluntarios sanos, a los que se monitorizó mediante mecanomiografía y videomanometría simultáneamente^{95,96}. En la misma línea que estos estudios⁹⁷, se ha evidenciado un flujo inspiratorio irregular y una obstrucción parcial de la vía aérea para valores de 0.8. Por todo esto, debemos considerar un TOF-ratio de 0.9 como el nuevo criterio (Gold Estandar) para la recuperación adecuada del BNM^{98,99}.

I.7.2. Incidencia

Numerosos estudios publicados en los últimos años, muestran una incidencia aún muy elevada de BNMR (considerando un TOF-ratio T4/T1 < 0.9) en las *Unidades de Recuperación PostAnestésicas (URPAS)*.

La incidencia de BNMR muestra una gran variabilidad según los estudios comparados, que oscila entre el 2-64%^{93,100,101,102,103,104,105,100,13,106,107,108,109,110,111,112}. Así, en un meta-análisis,⁸⁵ en el que se analizaron veinticuatro estudios publicados entre los años 1979-2005, se constató la

existencia de una alta incidencia de aparición de BNMR (TOF-ratio < 0.7 en un 12% y TOF-ratio < 0.9 en el 41%), asociando una tasa de reversión farmacológica del 62.1%. No obstante, la mayoría de anestesiólogos minimizan esta incidencia de BNMR llegando a considerarla < 1% en la práctica clínica, cuando se les ha encuestado al respecto⁸⁰, tanto en Europa (52%) como en USA (64%), lo que revela una situación claramente infradiagnosticada en nuestro medio.⁸⁵

Se han publicado recomendaciones, para reducir su incidencia (Tabla 1).^{5,75}

Tabla 1. Recomendaciones de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) (2009) para reducir la incidencia de bloqueo neuromuscular residual⁵.

RECOMENDACIONES	COMENTARIOS
Prevenir o evitar el bloqueo residual	Aumenta la morbilidad y es un factor de riesgo para complicaciones postoperatorias cuando se ha utilizado BNM
Considerar que puede no existir bloqueo residual si TOFr > 0.9	El indicador (patrón de referencia) de recuperación de la función muscular
Se recomienda la monitorización cuantitativa para la detección del bloqueo residual (Aceleromiografía)	Los test clínicos no son suficientemente sensibles
Se recomienda no utilizar fármacos BNM de larga duración	
Se recomienda revertir farmacológicamente el bloqueo de forma rutinaria	Neostigmina 40-50 µg/kg + Atropina (15-20 µg/kg). Sugammadex 2 mg/kg
Se debe iniciar la reversión farmacológica a partir de un mínimo de 2 respuestas TOF	Siempre en el caso de usar neostigmina. No necesario con sugammadex.
Sugammadex permite revertir cualquier grado de bloqueo, ajustando las dosis	Bloqueo moderado (2 respuestas TOF) 2mg/kg Bloqueo profundo (no respuesta TOF, PTC >1 respuesta), 4 mg/kg. Bloqueo intenso (no respuesta TOF ni PTC), reversión inmediata 16 mg/kg

I.7.3.-Efectos adversos del BNMR

En los ensayos clínicos randomizados y controlados puede resultar difícil diferenciar los efectos adversos asociados¹⁴ al BNMR de los producidos por los diversos fármacos administrados durante la anestesia general (benzodiacepinas, opioides, etc...), por lo que resultan de mayor utilidad los estudios realizados en voluntarios sanos. En estos estudios^{95,96}, se ha observado que las principales variables respiratorias (volumen corriente, capacidad vital, fuerza inspiratoria y espiratoria) no se muestran alteradas al alcanzar un TOF-ratio ≥ 0.7 , pero sin embargo, los músculos implicados en la protección de la vía aérea son más sensibles a pequeños grados de bloqueo residual, y con TOF-ratios < 0.8 , el músculo constrictor de la faringe presenta un menor tono de contracción. Así para ese grado de parálisis residual¹¹³, los volúmenes teleinspiratorios a nivel de vía aérea superior se encuentran disminuidos (por una reducción de las áreas retropalatina y retroglosa), por lo que el mecanismo que media en la obstrucción parcial de la vía aérea superior, parece que se debe a la debilidad de los músculos dilatadores a ese nivel. También se ha observado cierta correlación entre mínimos grados de bloqueo residual y una disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la aparición de sintomatología de malestar asociada a la presencia de debilidad muscular en el paciente despierto. Incluso en voluntarios sanos ASA I, un TOF-ratio de 0.7-0.75 se asoció a diplopia y alteraciones visuales, incapacidad para la sedestación sin ayuda y para mantener la mordida, debilidad de la musculatura facial y dificultad para deglución y fonación¹¹⁴.

Por otro lado, se ha observado cierta asociación entre los efectos adversos postoperatorios graves relacionados con la anestesia y los derivados del bloqueo residual⁷⁸, destacando la insuficiencia respiratoria por debilidad muscular, la segunda causa de mortalidad en relación a la anestesia (tras la hipovolemia) y la principal causa de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por complicaciones anestésicas^{115,116}.

Además de contribuir a la mortalidad, estas complicaciones respiratorias conllevan una morbilidad asociada, en forma de mayor riesgo de neumonía debido a las microaspiraciones inadvertidas secundarias al bloqueo residual no detectado en la fase de despertar y extubación del paciente. Todo ello contribuye a su vez, a prolongar la estancia en las URPA's con el consiguiente gasto hospitalario¹¹⁷.

I.8.-FARMACOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES O RELAJANTES MUSCULARES.

El bloqueo neuromuscular induce una parálisis temporal que permite la intubación endotraqueal y la ventilación mecánica, además de contribuir al acceso quirúrgico a las cavidades corporales. El principal efecto farmacológico de los fármacos bloqueantes neuromusculares (FBNM),¹¹⁸ es la interrupción de la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular (UNM), lo que provoca una parálisis reversible de la musculatura esquelética. Su mecanismo de acción es a través de la unión al receptor nicotínico de acetilcolina (ACh), impidiendo que la ACh se una a él (antagonismo).

Históricamente, se evidencia el primer uso de un BNM de forma controlada durante una anestesia, el 23 de enero de 1942, fueron Harold Griffith y Enid Johnson los artífices de su utilización al sugerir la d-tubocurarina¹¹⁹ (Intocostrín) para lograr la relajación muscular durante la cirugía. Así pues, administraron curare al paciente B. Townsend durante una apendicectomía. Posteriormente, se utilizó en una muestra de 25 pacientes en Montreal (Canadá) sin que se observaran complicaciones⁵⁹. Desde entonces, el uso de BNM ha experimentado un notable desarrollo, siendo en la actualidad muy frecuente su empleo durante la anestesia general.¹²⁰

En 1975,⁷⁴ SE cuantificó de forma visual el grado de BNM observando los movimientos de los dedos de la mano al estimular el nervio cubital, mediante un tren de cuatro (TOF).⁸²

En la actualidad se recomienda la monitorización neuromuscular asociada a la administración de estos fármacos BNM, para aumentar la seguridad durante el periodo perioperatorio y evitar así complicaciones respiratorias.

La investigación sobre los fármacos BNM se ha centrado en el desarrollo de dos grandes grupos: FBNM Despolarizantes (FBNMD) y los Fármacos BNM No Despolarizantes (FBNMND). Dentro de estos últimos se distinguen dos subgrupos: Aminoesteroides y los Esteres Bencilisoquinolínicos. Los bloqueantes neuromusculares habitualmente empleados en la actualidad son no despolarizantes de acción intermedia (Rocuronio, Vecuronio y Cisatracurio) o bien de corta acción, despolarizantes (Succinilcolina). El bloqueo neuromuscular inducido por agentes no despolarizantes puede requerir el uso de un agente reversor, mientras que la Succinilcolina debido a su mecanismo de acción, no puede ser revertido. (Tablas 2 y 3).¹²¹

Aunque la Succinilcolina se usa ampliamente en Anestesiología, cuando se requiere un bloqueo neuromuscular de breve duración (aprox. 9 minutos), sus efectos adversos (hiperpirexia maligna, aumento de presión intraocular e hiperkaliemia) y sus contraindicaciones (grandes quemados, aplastamiento o enfermedad neuromuscular) limitan su uso.

Los agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes no se asocian con este tipo de efectos adversos o contraindicaciones, pero debido a su mayor duración (≥ 20 minutos), pueden

requerir el uso de un agente reversor para minimizar los efectos postoperatorios (hipoventilación, obstrucción de vía aérea superior e hipoxia) del bloqueo neuromuscular residual.

Tabla 2. Características de los fármacos bloqueantes neuromusculares (BNM).

	DESPOLARIZANTES	NO DESPOLARIZANTES					
		AMINOEST.			BENZILISISOQUIN.		
	Succinilcolina ANECTINE®	Rocuronio ESMERON®	Vecuronio NORCURON®	Pancuronio PAVULON®	Atracurio Tracrium®	Cisatracurio NIMBEX®	Mivacurio MIVACRON®
Clasificación (duración de acción)	Ultracorta	Intermedia	Intermedia	Larga	Intermedia	Intermedia	Corta
DE 95 (mg/kg)	0.25	0.3	0.06	0.07	0.25	0.05	0.09
Tiempo hasta intubación (min)	1	0.6-1.2	0.1-0.12	0.08-1	0.4-0.5	0.15-0.2	0.15-0.25
Tiempo recuperación 25%(min)	5-20	40-150	25-30	80-100	25-30	50-60	16-20
Eliminación	Colinesterasas plasmáticas	Hepática 50-70% Renal 30-45%	Hepática 80% Renal 10-20%	Renal 70-80% Hepática 15-20%	Hidrólisis éster R.Hoffman	R. Hoffman	Colinesterasas plasmáticas Hepática
Uso en hepatopatía	SI	Duplica vida media	Duplica vida media	SI funcionan riñones	SI	SI	SI
Uso en neuropatía	SI	Acumulación	Acumulación	Acumulación	SI	SI	SI

Liberación de histamina	SI	NO	NO	NO	SI	LEVE	SI
Efectos ganglionares	↑ Transmisión	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Efectos sobre receptores muscarínicos cardiacos	Estimulación	LEVE	NO	LEVE	NO	NO	NO
Efectos simpaticomiméticos	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO

I.8.1.-Relación Estructura-Actividad

Los fármacos BNM comparten similitudes estructurales con la Ach, de hecho, la succinilcolina está compuesta por dos moléculas de Ach unidas por grupos metilacetato. Los fármacos BNMND son macromoléculas de elevado peso molecular (PM) y rígidas que contienen fragmentos similares a la Ach. La Ach tiene un grupo amonio cuaternario de carga positiva (cuatro átomos de carbono unidos a un átomo de nitrógeno) y que se une al receptor colinérgico, que se encuentra cargado negativamente en la unión neuromuscular (UNM).

Esta atracción electrostática entre ambos puede ocurrir en otros sitios colinérgicos fuera de la UNM, incluyendo los receptores cardíacos muscarínicos y los nicotínicos de los ganglios autonómicos.

A altas dosis también pueden producir la liberación de histamina por la unión a receptores histaminérgicos y con ello asociar efectos adversos circulatorios. El mecanismo que media en esta reacción es la fijación y activación directa del fármaco BNM sobre la superficie de los mastocitos y basófilos, induciendo su degranulación y liberación de histamina. El grupo amonio cuaternario también es el responsable de la alergia cruzada entre los fármacos BNM.^{122,8}

I.8.2.-Mecanismo de Acción de los Fármacos BNM

Los fármacos BNM bloquean la transmisión a través de la UNM en los receptores nicotínicos, disminuyendo el tono muscular. Estos fármacos difieren en cuanto a su especificidad por la UNM, inicio de acción, duración del FBNM, metabolismo y efectos cardiovasculares asociados (Tabla 3).^{122,8}

Tabla 3. Características diferenciales de los relajantes musculares despolarizantes y no despolarizantes.

Bloqueante neuromuscular despolarizante	Bloqueante neuromuscular no despolarizante
Mimetiza la acción de la succinilcolina en los receptores nicotínicos	Competición reversible en los receptores nicotínicos
Despolariza la membrana postyuncional	Impide la apertura del canal iónico
Produce fasciculaciones: activación inicial de la placa motora	No produce fasciculaciones: no tiene actividad agonista
No actúa sobre los receptores presinápticos: no amortiguación de la respuesta	Amortiguación de la respuesta
No facilitación postetánica	Facilitación postetánica: los estímulos tetánicos producen una mayor liberación de acetilcolina mejorando transitoriamente la transmisión
Potenciación por anticolinesterásicos: aumenta la cantidad de acetilcolina	Antagonismo por anticolinesterásicos: aumentan la acetilcolina y mejoran la transmisión

Se clasifican según su efecto sobre el potencial de membrana de la UNM, en despolarizantes y no despolarizantes (Tabla 3). El bloqueo despolarizante produce una despolarización persistente de la UNM, pero en un tiempo breve, el fármaco es hidrolizado por la acetilcolinesterasa. En la actualidad solo se comercializa la succinilcolina. Los fármacos BNM no despolarizantes, son compuestos de amonio cuaternario y se clasifican en derivados esteroideos

(pancuronio/vecuronio/rocuronio/pipecuronio) y (d-tubocurarina/atracurio/doxacurio/mivacurio y cisatracurio).

bencilisoquilinas

La elección de estos fármacos se hará basándose en el estado del paciente, tipo de intervención quirúrgica, tiempo necesario para la intubación endotraqueal, efectos colaterales y metabolismo.

1.8.2.1.-BLOQUEO DESPOLARIZANTE.

En este tipo de bloqueo, el fármaco simula la acción de la Ach, que es una amina cuaternaria que se une y activa el RAch, produciendo la despolarización de la placa motora y la membrana celular adyacente. La succinilcolina no se degrada de forma tan rápida como la Ach, por lo que se mantiene la despolarización de la placa motora, provocando con ello la inexcitabilidad de la membrana muscular próxima a la membrana sináptica. Esto explica la profunda relajación muscular que sucede ante un potencial de despolarización muscular por debajo del valor umbral, lo que normalmente desencadenaría un potencial de acción muscular. Este bloqueo finaliza cuando el fármaco difunde a través del receptor y se hidroliza por la colinesterasa plasmática¹²³ a colina y ácido succínico.

Ante una exposición continuada al fármaco, el bloqueo se convierte en no despolarizante (bloqueo de fase II),¹²⁴. La apertura mantenida de los canales iónicos del receptor conlleva un flujo exterior de potasio desde la célula y llega a registrarse un aumento de 0.5 mEq/L en los niveles plasmáticos de potasio (hiperpotasemia).

Desde el punto de vista clínico, este tipo de bloqueo se caracteriza por una fasciculación muscular seguida de relajación, antagonismo del bloqueo por relajantes no despolarizantes, ausencia de potenciación postetánica, ausencia de amortiguación tras estímulo tetánico o TOF, (Figura 16).¹²⁵

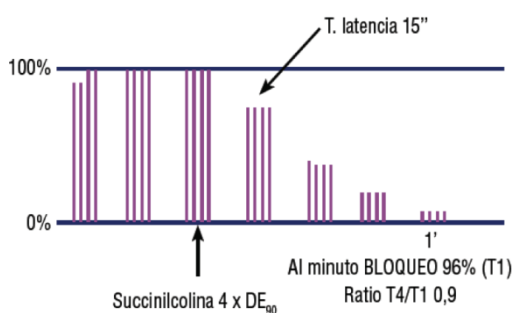


Figura 16. Respuesta a la estimulación TOF de los relajantes despolarizantes.

1.8.2.2.-BLOQUEO NO DESPOLARIZANTE

Este tipo de bloqueo sucede por competición reversible pura entre moléculas agonistas, el relajante muscular sin actividad intrínseca, y la Ach, en las subunidades alfa de los receptores postsinápticos. Se disocian y vuelven al mismo u otro receptor. No se metabolizan en la hendidura sináptica, por lo que su concentración disminuye por difusión al existir un gradiente de concentración con los niveles plasmáticos. La ocupación de un 70% de los receptores nicotínicos por el fármaco BNMND no produce apenas clínica de relajación muscular (margen de seguridad)^{126,127}.

Se han descrito otros mecanismos de acción:

- Bloqueo del canal iónico del receptor post-sináptico. En este caso, el fármaco BNMND obstruye el paso de iones sin unirse al receptor. La gallamina y la d-tubocurarina tienen mayor capacidad para bloquear estos canales.
- Bloqueo de canales cerrados.
- Unión a otro lugar “alostérico” en el receptor, insensibilizándolo a la Ach.
- Desensibilización producida por una prolongada exposición del receptor a un agonista. Puede deberse a la fosforilación de las proteínas del receptor, induciendo cambios en la configuración del receptor y dificultando el flujo de iones. De esta forma disminuyen los receptores disponibles, favoreciendo el bloqueo por antagonistas.

Las características de este bloqueo no despolarizante son:

- Disminución de la respuesta a un estímulo sencillo.
- Potenciación posttetánica.
- Potenciación por parte de otros fármacos BNMND.
- Ausencia de fasciculaciones.
- Antagonismo por anticolinesterásicos.
- Fenómeno de amortiguación*.

* AMORTIGUACIÓN Y POTENCIACIÓN POST-TETÁNICA

El *fade* o desaparición gradual de la respuesta al estímulo, consiste en la disminución de la contracción muscular con la estimulación rápida y repetitiva. Así cuando se utilizan fármacos BNMND, el número de receptores de Ach en la membrana postsináptica disminuye. Esto conlleva una reducción del margen de seguridad de la transmisión neuromuscular, traduciéndose en disminución de la contracción muscular. Se observa cuando se monitoriza con los modos de TOF (Figura 17), estímulo tetánico, cuenta posttetánica y estímulo doble ráfaga. También es debido a la

deplección parcial de los depósitos de Ach por efecto presináptico de los fármacos BNMND. A mayor frecuencia de estímulos, mayor rapidez en la reducción de las reservas de Ach.

La estimulación de alta frecuencia produce una gran liberación de Ach desde los depósitos de disponibilidad inmediata en el terminal nervioso. Cuando se vacían estos depósitos, disminuye la tasa de liberación de Ach hasta alcanzar un equilibrio entre movilización y síntesis. La contracción muscular normal producida al estimular con estímulos de alta frecuencia, induce una mayor liberación de Ach que la necesaria para obtener la respuesta muscular completa. Este aumento de la síntesis y movilización de Ach, explica el fenómeno de *potenciación posttetánica*.^{128,129} Si se administra un único estímulo 2 minutos después de un estímulo tetánico de 5 segundos, aumenta la intensidad de la contracción muscular.

En lactantes y niños pequeños anestesiados con halotano, el % de amortiguación durante la estimulación tetánica durante 5 segundos a razón de 20 ciclos/seg es del 5 % y a razón de 50 ciclos/seg es del 9 %. Estos valores son comparables con los del adulto. En lactantes pequeños, se ha observado un descenso del 50 % en la altura de la respuesta tetánica tras estimulación tetánica durante 15 segundos. Este descenso es incluso más llamativo en prematuros^{55,130}. Estos hallazgos sugieren que niños de edades tempranas, responden a cortos periodos de estimulación tetánica pero su musculatura se fatiga con más rapidez que en niños mayores.

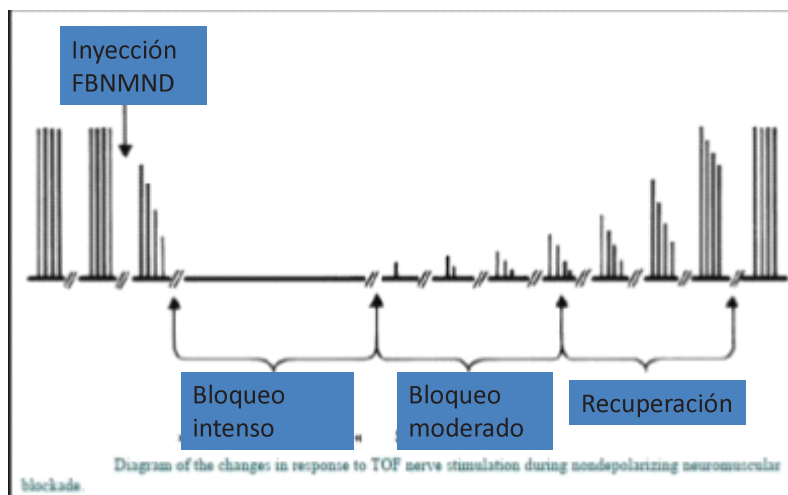


Figura 17. Respuesta a la estimulación TOF de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, según el grado de intensidad del bloqueo.

I.8.3.-Farmacocinética de los bloqueantes neuromusculares

El efecto de de los fármacos BNM depende de su concentración plasmática, que se equilibra rápidamente con la de los lugares de acción.

Existen diferentes modelos que relacionan las concentraciones de BNM en plasma con el bloqueo obtenido mediante diferentes tipos de monitorización (relacionan dosis de fármaco, con su concentración plasmática y su efecto farmacológico).

La farmacocinética de estos fármacos BNM, (Tabla 4)^{29,131,132} se adapta a modelos de dos y tres compartimentos, con una fase de distribución rápida desde el compartimento central hacia los periféricos, seguida de otra fase de disposición más lenta de biotransformación y excreción, una vez alcanzado el equilibrio dinámico entre estos compartimentos. Esta fase de disposición lenta se corresponde con el aclaramiento del fármaco BNM por todas las vías (aclaramiento total). Basándonos en modelos y ajustes matemáticos, se podrían calcular los tiempos de semivida de los distintos procesos y los volúmenes de distribución central y total, correspondientes al volumen inicial de distribución del fármaco BNM tras su administración intravenosa y el volumen del compartimento central más el de los compartimentos periféricos. (volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario).

Los fármacos BNM contienen un grupo amonio cuaternario (así permanecen ionizados independientemente del pH), lo que les convierte en muy hidrofílicos y de escasa difusibilidad, de modo que apenas pueden atravesar las membranas lipídicas. Su volumen de distribución central casi no supera el de agua plasmática. El volumen de distribución en estado de equilibrio estacionario de estos fármacos BNM, está limitado al del agua extracelular. La concentración plasmática determina la velocidad de acceso a la biofase (lugares de unión). Dicho acceso se realiza desde el compartimento central, alcanzando con rapidez un equilibrio estacionario.

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos de los fármacos BNMND.

Curares	Aclaramiento plasmático (ml/kg/min)	Volumen de distribución (ml/kg)	Vida media de eliminación (min)
Mivacurio	105	290	1.8
Atracurio	5	87-141	20
Cisatracurio	5.3	144	22-25
Vecuronio	3-5	480	116
Rocuronio	4	270	131
Pancuronio	1.7-1.9	260	110-140

El modelo farmacocinético/farmacodinámico puede utilizarse para determinar las propiedades de los fármacos BNM en relación a su inicio de acción, duración del efecto y potencia, y para entre diferentes fármacos BNM.

La liposolubilidad del fármaco BNM aumenta su capacidad de difusión, pero disminuye su afinidad por los receptores, por lo que se necesita mayor concentración del fármaco.

La unión a proteínas plasmáticas del fármaco BNM determinará la fracción libre del mismo y con ello la fracción activa.

El volumen de distribución (Vd) del fármaco BNM está aumentado en niños y reducido en ancianos.

El aclaramiento plasmático de los fármacos BNM se realiza mediante la biotransformación o metabolización y la eliminación. La biotransformación es la principal vía de metabolismo del fármaco BNM como la succinilcolina y los bencilisoquinolínicos. A diferencia de los de tipo esteroideo, de metabolismo mayoritariamente hepático. La excreción de los fármacos BNM metabolizados, se realiza por vía renal y hepática (bilis) en distintas proporciones. Así pues, se deben valorar los antecedentes médicos de enfermedades orgánicas previas para una adecuada elección del fármaco BNM.²⁸

I.8.4.-Farmacodinamia de los BNM.

La definición de los parámetros farmacodinámicos de un relajante muscular se muestran en la Tabla 5.¹³³

Tabla 5. Definición de los parámetros farmacodinámicos de un relajante muscular

Dosis eficaz 50 % (DE50)	Dosis responsable de una depresión de la fuerza muscular del 50 %
Dosis eficaz 95% (DE95)	Dosis responsable de una depresión de la fuerza muscular del 95 %
Inicio de acción	Tiempo transcurrido desde el comienzo de la inyección hasta la desaparición de las respuestas a la estimulación de un nervio periférico
Duración del efecto clínico	Intervalo de tiempo que transcurre entre el final de la inyección y la recuperación espontánea del 25 % de la fuerza muscular inicial
Duración total	Intervalo de tiempo que transcurre entre el final de la inyección y la recuperación espontánea del 90 % de la fuerza muscular inicial
Indice de recuperación	Intervalo de tiempo que transcurre entre la recuperación del 25 % y del 75 % de la fuerza muscular inicial

Según las características farmacodinámicas del fármaco BNM, cuanto mayor potencia asocie, menor dosis se requerirá y por tanto se retrasará la ocupación de los receptores, demorando así el inicio del bloqueo (Tabla 6).

Según la intervención quirúrgica, el bloqueo neuromuscular se debe mantener entre el 75-100% del control. Objetivo que se puede conseguir mediante la administración de bolos i.v. o en infusión continua, teniendo presente que en esta última se precisa menor dosis que la inicial, al estar bloqueados gran parte de los receptores. En el caso de los fármacos BNMND aminoesteroides, se debe considerar igualmente, la acumulación.

La recuperación tras un BNMD no requiere reversión, sino que sucede espontáneamente mediante degradación a través de la colinesterasa plasmática unos minutos después de la administración de succinilcolina.

En el caso de fármacos BNMND, el bloqueo finaliza espontáneamente por difusión del relajante fuera de la UNM. En el caso de algunos de estos fármacos de corta e intermedia duración, la reversión espontánea puede ser suficiente, no obstante, este proceso se puede acelerar mediante fármacos reversores. Se considera fundamental en la actualidad no extubar nunca al paciente hasta que no se alcanza un TOF ratio de 0.9-1-0 (reversión completa).¹³⁴

Tabla 6. Dosis de intubación estándar propuestas para los relajantes musculares de uso habitual en Pediatría.

	Lactantes		Niños	
	mg/kg	µg/kg	mg/kg	µg/kg
Succinilcolina	3	3000	1.5-2	1500-2000
Cisatracurio	0.1	100	0-1-0.2	100-200
Atracurio	0.5	500	0.5	500
Rocuronio*	0.25-0.5	250-500	0.6-1.2	600-1200
Pancuronio	0.1	100	0.1	100
Vecuronio	0.07-0.1	70-100	0.1	100

* Dosis bajas de Rocuronio (0.3 mg/kg) permite la intubación traqueal después de 3 minutos durante la anestesia inhalatoria en niños, pero se revierte en menos tiempo, en unos 20 minutos. Dosis altas de rocuronio (1.2 mg/kg) pueden ser usadas como alternativa a la succinilcolina para secuencia rápida en niños.

En relación a su farmacodinamia,^{135,136,8,137} los fármacos BNM se caracterizan por no asociar importantes efectos secundarios.

1.8.4.1.-SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (SNC)

En teoría, no atraviesan la barrera hematoencefálica por su alto nivel de ionización. En el caso de los fármacos BNMND se produciría tras la descurarización incompleta (TOF ratio < 0.7), apareciendo un cuadro de reducción de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia y las alteraciones observadas en cuidados intensivos tras su uso prolongado.

1.8.4.2.- PRESIÓN INTRAOCULAR

La succinilcolina aumenta la presión intraocular; los fármacos BNMND no lo hacen.

1.8.4.3.-EFECTOS SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Los fármacos BNMND antagonizan la transmisión del impulso nervioso a distintos niveles, además de en la UNM. En principio a dosis de uso clínico no tienen dichos efectos, pero a altas dosis la d-tubocurarina es capaz de bloquear los receptores nicotínicos ganglionares, provocando hipotensión arterial.

Algunos fármacos BNMND como el pancuronio, actúan sobre los receptores muscarínicos M2, entre ellos a nivel cardíaco (reflejos vagales), los de las terminaciones simpáticas que inhiben la liberación de noradrenalina y las células dopaminérgicas internupciales de los ganglios simpáticos, tanto inhibiéndolos (las dos primeras), com activándolos (la última) y provocando con ello TC e hipertensión.

La diferencia entre las dosis de fármaco BNM responsables de efectos cardiocirculatorios y las que producen BNM, se define como *margen de seguridad*.

1.8.4.4.-LIBERACIÓN DE HISTAMINA

Algunos fármacos BNMND inducen la liberación de histamina, que depende de la dosis y disminuye enlenteciendo su administración. De todos ellos, el atracurio es el más liberador de histamina. Su efecto se traduce en eritema facial, en cuello y tórax, leve hipotensión y ligero broncoespasmo.

1.8.4.5.-EFECTOS CARDIOVASCULARES

Varios fármacos BNMND producen bradicardia (BC), el vecuronio parece ser el que menos efecto tiene sobre la FC. El pancuronio produce taquicardia (TC).

1.8.4.6.-INTERACCIONES.

A.-Interacciones Farmacológicas:

Existen numerosos fármacos que potencian el bloqueo neuromuscular:^{138,8,139,140,141,140,142,143,144}

- a) Agentes inhalatorios^{8,119}:dependiendo de la dosis, aumentan la intensidad y duración del BNM, siendo más intenso con desflurano e isoflurano.

- b) Antibióticos aminoglucósidos.
- c) Anestésicos locales.
- d) Antiarrítmicos (lidocaína y quinidina).
- e) Diuréticos de asa.
- f) Magnesio.
- g) Litio.
- h) Fenitoína.
- i) Ciclosporina.
- j) BNM entre sí:

** Un fármaco BNMND administrado antes de la succinilcolina reduce los efectos indeseables, pero reduce el efecto agonista.

** La succinilcolina tras un fármaco BNM es impredecible ya que depende de numerosas variables.

** Fármacos BNMND entre sí: pueden ser sinérgicos entre diferentes grupos químicos y aditivos entre el mismo grupo.

Todos los antibióticos teóricamente tienen efectos depresores de la función neuromuscular cuando se administran conjuntamente con relajantes musculares¹⁴⁵. De entre ellos, los derivados de los aminoglucósidos como gentamicina, tobramicina y neomicina son los que tienen mayor efecto depresor neuromuscular¹⁴⁶. Probablemente una única dosis de antibiótico tendrá un efecto mínimo sobre la función neuromuscular⁹⁹. Estas interacciones se han reducido en la actualidad con el uso de fármacos BNM de acción intermedia, en lugar de los de larga duración, de tiempos pasados¹⁴⁷.

B. Otros factores que afectan al BNM:

- a) Hipotermia (disminuye el aclaramiento renal y hepático).
- b) Potasemia (la hipopotasemia aumenta el efecto de los BNM y la hiperpotasemia lo disminuye).
- c) Alteraciones en el equilibrio ácido-base (sobre todo la acidosis respiratoria).

La hipotermia potencia la acción de la mayoría de los fármacos BNMND y retrasa su eliminación¹⁴³. Este efecto puede suponer un problema especial al final de la cirugía, cuando el niño intenta recuperar la ventilación espontánea. Los escalofríos aumentan el consumo del oxígeno y con ello la sobrecarga de la función respiratoria. Si la musculatura respiratoria (diafragma y faringo-laríngea) no es capaz de compensar este aumento de demanda de oxígeno, puede aparecer hipoxemia y retención de CO₂, lo que conduciría a acidosis, que a su vez potencia la relajación neuromuscular. Para evitar esta sobrecarga cardiorrespiratoria en el niño postquirúrgico, parece razonable calentar al niño con mantas de aire caliente o agua, si su temperatura es < 35 °C.

I.9.-FARMACOS BLOQUEANTES MUSCULARES DESPOLARIZANTES

La succinilcolina^{8,148} es el único fármaco relajante muscular despolarizante utilizado en la práctica clínica, fundamentalmente para facilitar la intubación endotraqueal. Se compone de dos moléculas de Ach unidas por una función éster (Fig. 18). Sus dos grupos amonio cuaternario están separados por una distancia de 14 Ångstrom, y son los responsables de su alto nivel de ionización a pH fisiológico. Su dosis eficaz 95 % (DE95) es de 0.25 mg/kg por vía i.v. Se administra en dosis de 0.5-1 mg/kg por vía i.v., con inicio de acción al cabo de 1 minuto a dosis de 1 mg/kg. La recuperación espontánea del 25 % sucede en 5-10 minutos.

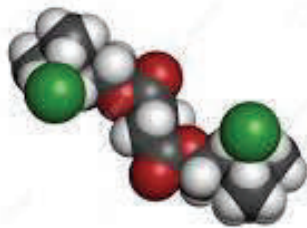
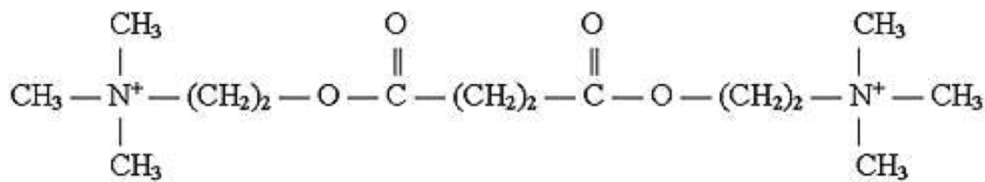


Fig.18. Molécula de Succinilcolina (estructura química e imagen 3D)

Dosis > 2 mg/kg, dosis repetidas o una infusión continua de succinilcolina pueden inducir un estado en el que las membranas posyuncionales no respondan con normalidad a la Ach, incluso cuando se han repolarizado (bloqueo fase II). Se metaboliza a través de las colinesterasas plasmáticas. Después de 1 minuto, sólo el 30 % del fármaco permanece inalterado, un 20 % a los 3 minutos y un 12 % a los 5 minutos. Se degrada a succinilmonocolina y monocolina. Más del 90 % de la dosis administrada se metaboliza antes de alcanzar la placa motora.

El inicio de acción es muy rápido¹⁴⁹, permitiendo la intubación del paciente en 40-50 segundos, utilizando para ello hasta 3-5 DE90. La duración estimada del bloqueo es de 6-8 minutos. En épocas pasadas se realizaba el mantenimiento del BNM mediante infusión continua a dosis de 3-5 mg/kg/min (riesgo de bloqueo de fase II).

Respecto a su utilización en niños está aprobado su uso, aunque en la actualidad coexiste junto con FBNMND (Rocuronio). Los niños más pequeños son menos sensibles que los adultos, a la acción de estos fármacos. Estudios recientes han demostrado que el grado de BNM alcanzado con una dosis de 1 mg/kg i.v. en lactantes es prácticamente el mismo que con 0.5 mg/kg en niños mayores¹⁵⁰. El incremento de la dosis necesaria para conseguir un BNM adecuado en niños más pequeños se explica por la rápida distribución del fármaco en el amplio compartimento extracelular que tienen^{151,152}.

Al igual que en adultos, la administración de una infusión continua de succinilcolina en lactantes y niños produce taquifilaxia y puede asociar bloqueo fase II, que se evidencia con un TOF < 50 %. En niños, la taquifilaxia suele suceder tras la administración de succinilcolina 3 mg/kg y el bloqueo de fase II tras 4 mg/kg. Además de la vía i.v. de administración, en niños como vías alternativas destacan la i.m.^{119,153} y la sublingual^{118,110}. El inicio de acción en la vía sublingual¹⁵⁴ es más rápido que la vía i.m. y debe¹⁵⁵ ir precedido de la administración de un fármaco anticolinérgico para evitar arritmias.

I.9.1.-Efectos Adversos (EA)

Se relacionan con su capacidad para simular la acción de la Ach, actuando sobre sus receptores nicotínicos y muscarínicos en otros tejidos.

- Mialgias: dolores musculares debido a las fasciculaciones. Se produce con más frecuencia en mujeres y en pacientes ambulatorios. Estas fasciculaciones se suelen ver en niños y adolescentes, siendo raras en lactantes^{156,157}. Su incidencia se puede reducir mediante la administración previa de una pequeña dosis de fármaco BNMND. La mioglobinemia, puede ser un indicador de lesión muscular.
- Hiperpotasemia: puede causar un aumento del potasio plasmático de 0.5-1 mEq/L. Este efecto puede ser grave en algunas situaciones, tales como, pacientes quemados, encamamiento, infecciones crónicas (sepsis intra-abdominal y Clostridium), traumatismos y enfermedades musculares, enfermedades de la primera y segunda motoneurona, etc... y se debe a la proliferación de RAch fuera de la UNM. La administración de succinilcolina en niños con estas afecciones puede provocar una parada cardiaca. El tratamiento de esta hiperpotasemia inducida por succinilcolina es con calcio i.v. (Cloruro Cálcico 10 mg/kg o Gluconato Cálcico 30 mg/kg) junto a resucitación cardiopulmonar, adrenalina, bicarbonato sódico, glucosa e insulina e hiperventilación.
- Aumento transitorio de la presión intraocular: debido a la contracción de los músculos extraoculares. En niños, sucede de forma transitoria incluso en ausencia de fasciculaciones. En caso de lesiones intraoculares o traumatismos penetrantes se propone como alternativa el uso de Rocuronio a altas dosis (1.2 mg/kg) para la inducción de secuencia rápida.

- Aumento leve y de corta duración del flujo sanguíneo cerebral y de la presión intracraneal.
- Aumento de la presión intragástrica: debido a las fasciculaciones de la musculatura abdominal.
- Estimulación ganglionar: puede aumentar la frecuencia cardiaca (FC) y la tensión arterial en adultos y producir BC en niños (se contrarresta con la premedicación con atropina). Los cambios en la FC son frecuentes tras el uso de succinilcolina, en forma de aumento transitorio, en especial en presencia de sevofluorano. El riesgo de arritmias severas al igual que en adultos, aumenta tras una segunda dosis. De ahí, que se recomiende administrar previamente un anticolinérgico.
- Hipertermia maligna: es el factor desencadenante más importante de la hipertermia maligna en pacientes susceptibles. Se trata de un cuadro que se mantiene como un episodio de hipermetabolismo muscular, desencadenado por la alteración aguda de la homeostasis del calcio del interior de la célula muscular. La incapacidad del masetero para relajarse o una miotonía generalizada tras la administración de succinilcolina, orientan hacia esta posibilidad. Rigidez de la articulación tèmoro-mandibular (ATM).
- Anafilaxia: es el fármaco BNM que más reacciones anafilácticas asocia (80 % del total de reacciones alérgicas por estos fármacos).
- Bloqueo prolongado debido a:

** Niveles reducidos de colinesterasa en el tercer trimestre del embarazo, hepatopatías, quemados, etc...

** Inhibición de la colinesterasa por fármacos como el ecotiofato, la fenelcina los organofosforados y los anticolinesterásicos.

** Alteraciones genéticas, como colinesterasa plasmática heterocigota atípica (4 % de la población) o una colinesterasa homocigota atípica (1/2.800). Se traduce en bloqueo prolongado durante unas 2-3 horas. La colinesterasa se evalúa mediante una determinación analítica de laboratorio, que produce determinadas cifras de dibucaína y flúor. Esta cifra refleja la calidad de la colinesterasa plasmática (capacidad para metabolizar succinilcolina), no así la cantidad de enzima circulante. Así en las hepatopatías no se altera la cifra de dibucaína (30-65 % heterocigotos y 20 % en homocigotos). La cifra normal está próxima al 80 %.

- La FDA en USA, recomienda no utilizar succinilcolina en niños y adolescentes de forma rutinaria, salvo que se precise una intubación de emergencia. En la actualidad, el uso de Rocuronio a dosis elevadas (1-1.2 mg/kg) podría sustituirla para esta indicación.

I.9.2.-Las indicaciones para el uso de succinilcolina son:

- Inducción de secuencia rápida, para anestesia general en situación de estómago lleno, con maniobra de Sellick. En lactantes < 1 año, la dosis de 3 mg/kg i.v., sería la dosis adecuada precedida de atropina (0.01-0.02 mg/kg).
- Laringoespasma.
- Terapia electroconvulsiva (TEC, dosis de 0.3 mg/kg).
- Intervenciones quirúrgicas de corta duración.

La succinilcolina puede causar hiperpotasemia en niños quemados y con ello un cuadro clínico de parada cardíaca. A mayor gravedad de las quemaduras, mayor riesgo de hiperpotasemia, de hecho, la mayoría de casos de paradas cardíacas en estos pacientes, ocurre entre 20-50 días después de producirse las lesiones. En estos casos es probable que estos pacientes requieran mayores dosis de fármacos BNMND (2-3 veces)

I.9.3.-Sus contraindicaciones son:

- Alergia al fármaco o alergia cruzada a los fármacos BNM.
- Hiperpotasemia o susceptibilidad a ésta.
- Antecedentes personales de hipertermia maligna.
- Miopatías y disftrofias musculares, tales como, Miastenia Gravis, Miotonías,...

Así pues, la succinilcolina es el fármaco BNM que asocia más efectos adversos.¹⁴⁹

I.10.-FARMACOS BLOQUEANTES MUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

Estos fármacos se pueden clasificar en función de su duración (corta, intermedia o larga) o de su estructura química (Tabla 7). Destacaremos los de uso en la actualidad^{124,8,148}.

Tabla 7. Clasificación de los bloqueantes musculares no despolarizantes.

Por su duración	
Larga duración	Pancuronio Doxacurio Pipecuronio
Duración intermedia	Atracurio Cisatracurio Rocuronio Vecuronio
Corta duración	Mivacurio
Por su estructura química	
Bencilisoquinoleínas	Atracurio Cisatracurio Doxacurio Mivacurio
Aminoesteroides	Pancuronio Vecuronio Rocuronio Pipecuronio Rapacuronio

I.10.1.-En función de su duración se clasifican en:

I.10.1.1.-CORTA DURACIÓN

A. Mivacurio

Fármaco BNM perteneciente a la familia de las bencilisoquinoleínas, es hidrolizado por la butirilcolinesterasa plasmática, lo que acorta su duración (Figura 19). El déficit (congénito o adquirido) de esta enzima, prolongaría la acción del fármaco. La insuficiencia hepática y renal pueden prolongar su duración.

Su semivida es muy corta y su aclaramiento plasmático muy rápido.

La DE 95 es de 0.075 mg/kg. Para la intubación endotraqueal se utiliza una dosis de 2 mg/kg, que permite realizar el procedimiento en 3 minutos, con una duración clínica de 20-25 minutos. El índice de recuperación es de 6-8 minutos. La dosis de mantenimiento en bolos de 0.075 mg/kg y en infusión de 0.4-0.5 mg/kg/h. La reversión con anticolinesterásicos es rápida y efectiva. Libera histamina si se administra de forma rápida y a altas dosis.

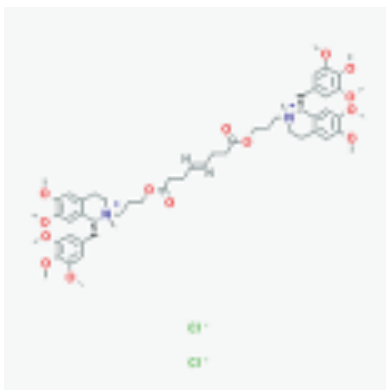


Fig. 19. Estructura química del Mivacurio

I.10.1.2.-DURACION INTERMEDIA

A. Atracurio

Fármaco BNM perteneciente a la familia de las bencilisoquinoleínas (Figura 20), se metaboliza por eliminación a través de la vía de Hofmann, en la que a pH y temperatura fisiológicos el grupo cíclico de amonio cuaternario se convierte en una amina terciaria sin efecto de BNM^{49,132}. Así pues, su duración es independiente de las funciones hepática y renal. Se generan metabolitos como la laudanosina y monoacrilatos. La degradación se complementa con cierto grado de hidrólisis por esterazas. Un 90 % se destruye en el plasma. No tiene lugar fenómeno de acumulación.

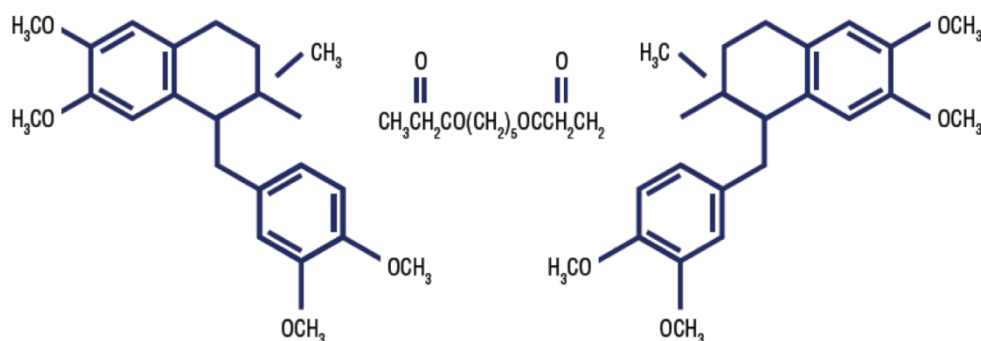


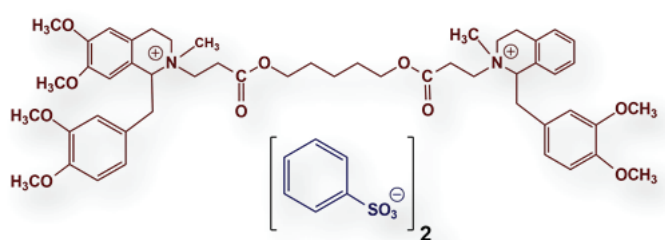
Figura 20. Fórmula de Atracurio.

Se caracteriza por su duración intermedia, escaso volumen de distribución (Vd) y limitada unión tisular. Su DE95 es de 0.25. Con 2 DE95 se puede intubar en un tiempo de 2.5 minutos, siendo su duración clínica de 40-60 minutos. El índice de recuperación es de 12 minutos. Para el mantenimiento se pueden utilizar bolos de 0.1-0.15 mg/kg o una infusión continua de 0.2-0.5 mg/kg/h. Su duración es predecible y es de fácil reversión con los anticolinesterásicos. Los efectos adversos son mínimos. No produce bloqueo autónomo, pero sí libera histamina, provocando con ello hipotensión y TC a altas dosis.¹⁵⁸

En la mayoría de niños se suele administrar 2-3 DE95 (0.3-0.6 mg/kg) para conseguir un grado adecuado de BNM previo a la intubación, que se alcanza en 2 minutos. La comparativa entre niños y adultos, revela que los niños requieren mayores dosis de atracurio por kg de peso y generalmente se recuperan más rápido. A altas dosis (0.6 mg/kg) en niños no se altera significativamente la FC ni la presión arterial, en ocasiones se observa eritema facial leve y son muy raras las reacciones anafilactoides o el broncoespasmo.

B. Cisatracurio

Es un estereoisómero del atracurio de duración intermedia/larga (Fig. 21), aunque tiene mejor perfil, más potencia (3 veces más) y menos efectos secundarios. Su excreción es similar a la del atracurio. Al ser de mayor potencia, produce menos metabolitos debido a que precisa menor dosis. Su duración clínica es un poco mayor, ya que su semivida de eliminación es más larga.



CISATRACURIO BESILATO
 Mono-1-(3,4-dimetoxibencil)-2-(3-((5-((3-1-(3,4-dimetoxibencil)-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo-2-il)propanoilo)oxi)pentilo)oxi)-3-oxopropil)6,7-dimetoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo monobenzenosulfonato



Figura 21. Estructura química Cisatracurio.

Cisatracurio (imagen 3D)

La DE95 es de 0.05 mg/kg. Con una dosis de 2DE95 se puede intubar en 2-3 minutos, si se aumenta la dosis, se acorta el inicio de acción. Su duración clínica es de 60 minutos. El índice de recuperación es de 15 minutos. Se utilizan dosis de mantenimiento en bolos de 0.01 mg/kg y en infusión continua de 0.05 mg/kg/h. La reversión por anticolinesterásicos es efectiva. No es liberador de histamina ni asocia bloqueo autonómico.

En niños, la distribución y eliminación de su semivida sucede en 3.5 y 23 minutos, respectivamente, debido al mayor Vd y aclaramiento total corporal respecto a los adultos, lo que explica mayor rapidez en su recuperación¹⁵⁹

La duración de su acción no se prolonga de forma notable en pacientes con insuficiencia renal. En pacientes que consumen habitualmente terapia anticonvulsivante crónica (fenitoína o carbamacepina), pueden desarrollar una resistencia moderada al cisatracurio¹⁶⁰.

C. Rocuronio

Fármaco BNM perteneciente a la familia de los fármacos aminoesteroides (Figura 22). Se caracteriza por un tiempo de latencia e inicio de bloqueo muy rápido¹⁶¹. Presenta mayor Vd que el vecuronio. Su excreción es hepatobiliar principalmente, y en menor medida renal (15%). Su DE95 es de 0.3 mg/kg (TABLA 22-5). A dosis de 0.6 mg/kg se logra intubar en 1 minuto, siendo su duración clínica de 40-45 minutos¹⁶². Se puede adelantar la intubación^{135,136}, aumentando la dosis a 0.9-1.2 mg/kg, a costa de prolongar su duración (60-70 minutos). Se pueden usar dosis de mantenimiento de 0-15 mg/kg en bolos i.v. o en infusión continua de 0.3-0.6 mg/kg/h. No libera histamina¹³⁴.

Se puede usar en adultos y en niños con insuficiencia renal sin que afecte al inicio de acción del BNM, sin embargo, en adultos puede prolongarse su duración¹⁶³, lo que no ocurre en niños > 1 año. En niños anestesiados con sevoflurano 8 %, es suficiente una dosis de rocuronio de 0.3 mg/kg para lograr condiciones de intubación adecuadas en 2-3 minutos, pudiendo revertirse en 20 minutos. Estudios de dosificación en lactantes de 2-11 meses han demostrado un inicio de acción ligeramente más rápido que en niños mayores con la misma dosis (0.6 mg/kg). En lactantes, el inicio de acción del BNM en 60 segundos es comparable con el de la succinilcolina. Los neonatos parecen ser más sensibles al rocuronio que niños mayores, y a dosis de 0.6 mg/kg muestran mayor duración de acción (aprox. 90 minutos). Por este motivo, en neonatos, una dosis de 0.45 mg/kg procura adecuadas condiciones de intubación y una duración del efecto de unos 60 minutos. En estudios de farmacocinética se ha observado un menor aclaramiento en lactantes que en niños mayores (4 frente a 7 ml/kg/min), mientras que el Vd era menor en lactantes. Debido a estas características, se requieren menores concentraciones plasmáticas de rocuronio en el compartimento efecto en lactantes que en niños mayores para obtener el mismo grado de BNM. El sevoflurano potencia de forma notable el efecto del rocuronio.

Si la vía i.v. no está disponible, se puede administrar el rocuronio por vía i.m. como alternativa, en dosis de 1.8 mg/kg, para conseguir condiciones de intubación en 4 minutos tras su administración, en la mayoría de los niños. Su duración de acción por esta vía de administración (i.m.) es mucho mayor que la vía i.m. de succinilcolina.¹²⁴

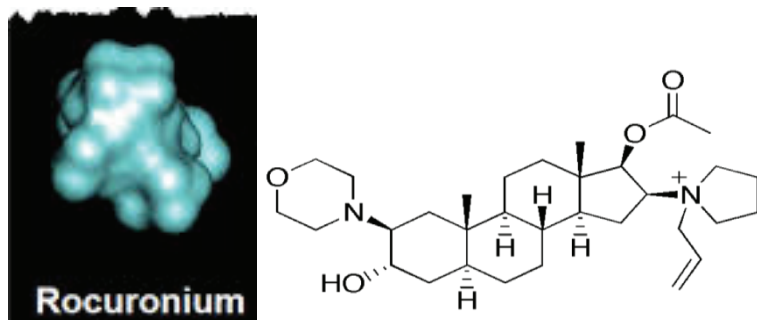


Figura 22. Estructura química del Rocuronio y molécula 3D.

D. Vecuronio

Fármaco BNM perteneciente a la familia de los fármacos aminoesteroides, (Fig. 23) se caracteriza por su rápido aclaramiento plasmático en relación con una rápida captación hepática y excreción biliar). También se elimina por vía renal, en menor medida. Su DE95 es de 0.04-0.05 mg/kg, siendo suficiente para la intubación una dosis de 0.1 mg/kg (3-4 minutos)^{164,145}. Su duración clínica es de 20-28 minutos¹⁶⁵. Las dosis de repetición en bolos son de 0.025 mg/kg. En infusión continua se recomienda administrar 0.07 mg/kg/h. El índice de recuperación es de 10-15 minutos¹³. No se acumula ni libera histamina. Desde el punto de vista cardiovascular es el más estable de todos los fármacos BNM¹⁶⁵.

Las dosis requeridas de este fármaco se correlacionan en mayor medida con los grupos de edad (> 50 %), con una distribución bifásica de la dosis y de la duración de acción⁵. Lactantes < 1 año son significativamente más sensibles a la acción del vecuronio que niños mayores⁵⁶, por lo que éstos últimos precisarían mayor dosis para alcanzar el mismo grado de BNM. Ocurre así hasta la adolescencia, etapa a partir de la cual, la dosis requerida disminuye hasta la etapa adulta^{17,166,167,168,169}. Sin embargo, se han observado en raras ocasiones que puede haber resistencia al vecuronio en neonatos.¹⁷⁰

Con frecuencia se administran fármacos BNM en niños críticos, destacando el vecuronio por la ausencia de efectos cardiovasculares y al parecer sus metabolitos carecen de efectos en SNC. Sin embargo, se ha constatado debilidad muscular residual tanto en niños como en adultos en Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs) tras interrumpir la administración de vecuronio¹⁷¹. En neonatos y lactantes las dosis requeridas eran un 45% menores que en niños mayores¹⁷². En relación a ello, el cisatracurio parece ser más ventajoso que el vecuronio por su pronta recuperación tras infusiones prolongadas de fármacos BNM en niños.

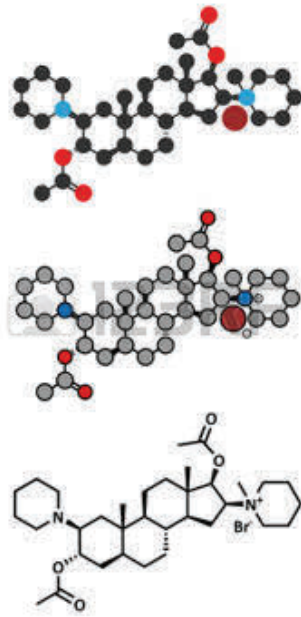


Fig. 23. Molécula de Vecuronio.

I.10. 1.3.-LARGA DURACION

A. Pancuronio

Fármaco BNM perteneciente a la familia de los fármacos aminoesteroides, (Figura 24), se caracteriza por su débil unión a proteínas plasmáticas. Tiene un metabolismo fundamentalmente hepático¹³⁸ y excreción renal (40-65%), se metaboliza por hidrólisis de los grupos acetilo .

Su DE95 es de 0.05-0.06 mg/kg. Se utiliza una dosis de 0.1mg/kg para la intubación (3-4 minutos), con una duración clínica de 50-70 minutos. La dosis de mantenimiento es de 0.025 mg/kg cada 30-40 minutos¹⁷³. El índice de recuperación es de 30-40 minutos^{145,174}. Se potencia por los anestésicos halogenados, aunque es dosis dependiente, puede aumentar la FC, la tensión arterial y el gasto cardíaco (GC). No libera histamina y tiene efecto vagolítico.

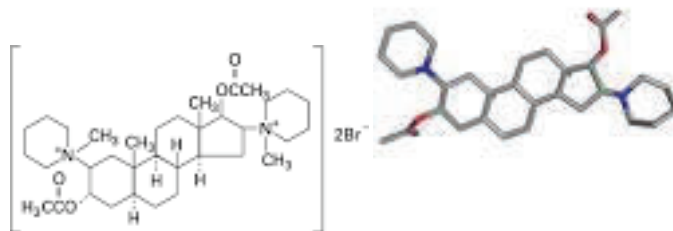


Figura 24 . Molécula de Pancuronio. Imagen 3D.

En lactantes y en niños mayores, se ha recomendado el pancuronio en cirugía cardíaca y procedimientos de alto riesgo. Desde el punto de vista cardiovascular, se tolera bien este fármaco cuando se administra conjuntamente con opioides a altas dosis, ya que su efecto vagolítico (TC) contrarresta el vagotónico de los opioides (BC) y su relajación contrapone la rigidez torácica y glótica¹⁷⁵ de los opioides. Se ha usado para facilitar la ventilación en prematuros y neonatos ingresados en UCIs.¹⁷⁶

En la actualidad tiene un uso muy restringido.

I.11.- REVERSIÓN DEL BNMND

Tras las últimas recomendaciones propuestas para reducir el riesgo de de BNMR, se incluyen: monitorización objetiva del BNM durante el periodo perioperatorio, la elección del relajante muscular, el ajuste del grado de bloqueo al tipo de cirugía y a las necesidades individuales del paciente en el transcurso de la anestesia general y la reversión adecuada del BNM al final de la intervención. Los reversiones aceleran y facilitan la recuperación del tono muscular y pueden evitar así las complicaciones derivadas del uso de fármacos BNM

En la reversión del BNM disponemos de dos grupos de fármacos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa y el sugammadex (inhibidor selectivo de los bloqueantes aminoesteroides)

En los niños y especialmente en lactantes, el consumo de oxígeno es mayor que en adultos. De hecho, existe una ligera disminución del tono de la musculatura respiratoria en estas edades, lo que puede conducir a hipoxemia e hipercapnia. Por ello, es muy importante restablecer la función neuromuscular a la normalidad, al final del procedimiento quirúrgico. Los neonatos tienen mayor riesgo de bloqueo residual que los adultos por varios motivos, que incluyen: inmadurez del sistema neuromuscular (evidenciado por la reducción del TOF y facilitación post-tetánica), mayor semivida de los relajantes musculares, menor número de fibras musculares tipo I en la musculatura respiratoria (mayor riesgo de fatiga)³⁰ y mayor riesgo de

colapso respiratorio (el volumen de cierre pulmonar de un neonato supera al volumen corriente)¹⁷⁷. Consecuencia del colapso alveolar, puede suceder hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria que pueden potenciar la acción de los relajantes musculares.

En estos grupos de edad, existen otros signos/síntomas clínicos que nos indican el restablecimiento de la función neuromuscular, tales como, capacidad de flexionar las caderas, flexionar los brazos, levantar las piernas y el tono muscular abdominal^{178,179}. El TOF es un valor medible, debido a que puede usarse hasta en los niños más pequeños.

I.11.1.- Inhibidores de la Acetilcolinesterasa

Los inhibidores de la enzima Acetilcolinesterasa^{127,180} se clasifican en cuatro grupos de acuerdo a su estructura química y mecanismos de acción:

- Alcoholes simples con un grupo amonio cuaternario (edrofonio).
- Esteres del ácido carbámico con grupos de amonio cuaternario (neostigmina y piridostigmina) o terciario (fisostigmina).
- Aminopiridinas
- Derivados orgánicos de ésteres fosfóricos¹²⁹.

El anticolinesterásico más frecuentemente utilizado es la **NEOSTIGMINA**, cuyo efecto es más constante y predecible, aunque todos ellos poseen un nitrógeno cuaternario en su estructura, que los hace más potentes e hidrosolubles. (Fig. 25).¹²⁷

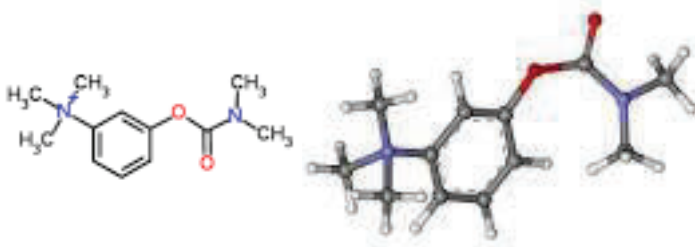


Figura 25. Estructura química de la Neostigmina

El principal mecanismo de acción de los anticolinesterásicos es la inhibición de la enzima Acetilcolinesterasa, con ello se evita la hidrólisis de la Ach, aumentando su vida media biológica (al acelerar un proceso espontáneo ya iniciado), y se restablece la transmisión neuromuscular¹²⁹. Sin embargo, su administración no es inocua, sino que asocia una serie de efectos adversos sobre el sistema cardiovascular, musculatura lisa y glándulas exocrinas debido a la activación no selectiva en todas las sinapsis colinérgicas, tanto nicotínicas como muscarínicas. Los efectos adversos más frecuentes son: bradicardia, hipotensión, aumento de salivación,

náuseas y vómitos, diarrea y broncoconstricción. Para evitar su aparición, es necesaria la administración simultánea de anticolinérgicos como atropina o glicopirrolato. Tanto la atropina como el glicopirrolato también asocian efectos adversos tales como, sequedad de boca, visión borrosa y taquicardia. Otro inconveniente destacable que presentan los anticolinesterásicos, es que sólo son efectivos si se ha iniciado la recuperación espontánea, siendo incapaz de revertir bloqueos profundos, incluso administrando altas dosis del reversor, y con ello el riesgo de persistencia de bloqueo residual durante la reversión de bloqueo neuromuscular.

La reversión con anticolinesterásicos por antagonismo competitivo es limitado, ya que cuando se alcanza la máxima inhibición, la administración posterior del fármaco no aumenta su efectividad (efecto techo, "ceiling effect").

La dosis necesaria para la reversión del bloqueo neuromuscular en niños es menor que en los adultos¹⁷⁸, sin embargo, la velocidad de reversión depende del grado de bloqueo neuromuscular cuando se va a administrar el reversor, así como del tipo de relajante y la dosis administrada^{181,102,171}. En presencia de cuarta respuesta del TOF, es suficiente administrar 20 µg/kg de neostigmina precedido de 10-20 µg/kg de atropina o de 5-10 µg/kg de glicopirrolato para alcanzar la recuperación completa de la función neuromuscular. La dosis de neostigmina se puede repetir si es necesario (hasta 70 µg/kg). Dosis > 100 µg/kg pueden inducir una debilidad paradójica por exceso de acetilcolina en la unión neuromuscular. El edrofonio tiene la ventaja teórica de su inicio de acción 2-3 minutos más rápido que la neostigmina. La dosis de edrofonio en niños es mayor que en adultos; al menos 0.3 mg/kg, lo más habitual de 0.5-1.0 mg/kg^{182,178,183,184,185}.

Los niños tienen la ventaja de recuperarse del BNM más rápidamente que los adultos de manera natural.^{184,185} Por lo que, es posible que no sea necesaria la reversión especialmente de los relajantes musculares de acción corta e intermedia (atracurio y cisatracurio, que se hidrolizan en el plasma).

I.11.2.- SUGAMMADEX.

El **SUGAMMADEX**, (antes denominado Org 25969) es una γ -ciclodextrina sintética² modificada, compuesta de una estructura circular con ocho moléculas de glucosa unidas y una cavidad central interna lipofílica con un diámetro de 7,5-8,3 Å, que alberga el lugar de unión y encapsulación del anillo esteroideo de Rocuronio o Vecuronio^{186,187,188}, (Figura 26). Este fármaco ha sido diseñado específicamente para encapsular agentes neuromusculares no despolarizantes aminoesteroides^{159,189,190} como Rocuronio y Vecuronio (que se utilizan comúnmente durante la

anestesia general), formando complejos de inclusión, Sugammadex/Rocuronio-Vecuronio, unidos por fuerzas electrostáticas.^{189,191,192,193}

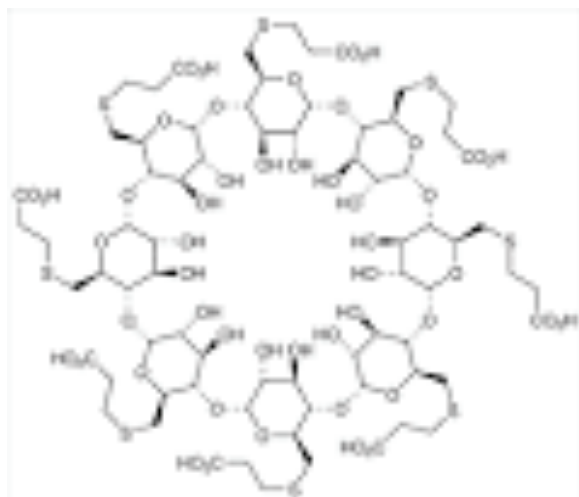


Fig. 26. Estructura química Sugammadex .

Molécula Sugammadex (3D).

I.11.2.1.-MECANISMO DE ACCIÓN

Su mecanismo de acción es único entre los agentes reversores neuromusculares disponibles en la actualidad¹⁹⁴. Se une selectivamente y de forma reversible a las moléculas libres en el plasma de rocuronio o vecuronio¹⁹⁵. Este secuestro reduce la cantidad de rocuronio o vecuronio¹⁹⁶ disponible para unirse a sus lugares de acción, incluyendo los receptores nicotínicos en la placa neuromuscular, creando un gradiente de concentración^{197,198,199}. Se produce el paso de estas moléculas de relajante desde la unión neuromuscular al compartimento central, donde se une a otras moléculas de Sugammadex, lo que se traduce en la rápida reversión del bloqueo neuromuscular inducido por estos fármacos^{200,201}. Se evidencia un aumento simultáneo de la concentración plasmática total de rocuronio tras la administración de sugammadex. El complejo resultante Rocuronio-Sugammadex²⁰² es inactivo y se elimina en función de las propiedades farmacocinéticas del Sugammadex, no del rocuronio.

I.11.2.2.-REVERSIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

En estudios en animales y en otros realizados in vitro²⁰³, el Sugammadex ha demostrado tener una acción reversora frente al bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio de manera tan efectiva como la neostigmina^{204,205}. En ensayos clínicos parcial o totalmente randomizados, doble ciego, multicéntricos, Fase II, Sugammadex fue efectivo de forma dosis-dependiente²⁰⁶ en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio¹⁸⁷. Estos estudios incluyeron pacientes ≥ 18 años, ASA I-II o I-III, y en diferentes estadios de recuperación del bloqueo neuromuscular, que se monitorizó a través de la estimulación de un nervio periférico con un impulso eléctrico externo, en concreto, con dos patrones de estimulación habituales en la práctica anestésica, el TOF y el PTC.

Cuando se administra Sugammadex durante la reaparición de T₂, el tiempo hasta alcanzar su reversión, es decir TOF ratio de 0.9 fue de 1.6 minutos con Sugammadex 2 mg/kg^{207,208,209,210} y 60.0 minutos con placebo para la reversión del rocuronio, y de 2.8 minutos con sugammadex 2 mg/kg y 74.2 minutos con placebo para reversión de vecuronio. Cuando se administró Sugammadex con PTC 1-2 o 15 minutos después de la dosis de rocuronio, el tiempo en alcanzar TOF 0.9 fue 1.8 minutos con Sugammadex 4 mg/kg y 35.6 minutos con placebo; el tiempo para alcanzar TOF 0.9 con PTC 1-2 después de dosis de vecuronio con Sugammadex 4 mg/kg fue 3.2 minutos y 73.0 minutos con placebo. El tiempo hasta alcanzar TOF 0.9 cuando se administró 3 o 5 minutos después de rocuronio 1.2 mg/kg fue de 1.6 minutos con Sugammadex 16 mg/kg y 122.5 minutos con placebo^{80,211}.

Usando el cálculo de intervalos de confianza, es de esperar (con una confianza 97.5%) que tras una dosis de Sugammadex 2 mg/kg administrado tras la reaparición de T₂, el 90% de los individuos alcancen TOF 0.9 o superior en 3.0 minutos en la reversión del rocuronio²¹² y en 5.9 minutos en la reversión del vecuronio. De forma similar, cuando se administran 4 mg/kg tras 1-2 PTC del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, o al cabo de 15 minutos tras la administración de rocuronio 0.6 mg/kg, el 90% de individuos se espera que alcancen TOF 0.9 o superior en 3.9 minutos. Las dosis óptimas calculadas en estos ensayos que se emplearon en estudios de Fase III, fueron aprobadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA/EMEA)²⁰⁶.

I.11.2.3.-OTROS EFECTOS.

Dos estudios que analizaron QT/QT corregido (QT_c)^{213,214,215} en pacientes despiertos, sanos y voluntarios, no mostraron prolongación del QT_c tras el uso de sugammadex. En ensayos clínicos en los que se administró sugammadex en combinación con propofol o sevoflurano (ambos tienen posibilidad de prolongar el intervalo QT_c) en pacientes quirúrgicos, muy pocos mostraron

evidencia de prolongación de QT_c (QT_c>500 mseg o incrementos > 60mseg)²¹³. De hecho, en un subgrupo de pacientes quirúrgicos con cardiopatía severa, que recibieron Sugammadex, no hubo un incremento clínico significativo del QT_c^{216,217}.

No se registraron efectos clínicamente relevantes en la función renal ni hepática en los ensayos de Fase II y III. Pruebas preclínicas y de toxicología tras dosis repetidas, tolerancia local o compatibilidad con alimentos han revelado que no existe riesgo especial en humanos.^{203,218}

Algunos autores han descrito efectos anticoagulantes del Sugammadex (alargamiento del Tiempo de Tromboplastina Parcial Activado -PTTA- y del Tiempo de Protrombina -PT), pero han sido descritos in vitro.^{219,220}

También hay indicios de que este fármaco pueda ser efectivo en contrarrestar la anafilaxia producida por Rocuronio^{221,222,223,224,225}

I.11.2.4.-INTERACCIONES FARMACODINÁMICAS CON OTROS FÁRMACOS.

Las interacciones potenciales del sugammadex con otros fármacos, se basan en la afinidad por su unión con otros fármacos, sin que haya demasiada evidencia clínica.

Así la administración de Toremifeno, Acido Fucsídico o de Flucloxacilina puede afectar a la eficacia del sugammadex^{226,227}, al desplazar al rocuronio o el vecuronio del lugar de unión al sugammadex, por su elevada afinidad por este agente. Ello conlleva un aumento de concentración del relajante en plasma y por tanto un retardo en la reversión del mismo.. Debido a ello, la recuperación del TOFr hasta 0.9 puede retrasarse en pacientes que han recibido Toremifeno el mismo día de la intervención. La administración intravenosa postoperatoria de Ac. Fucsídico o altas dosis de Flucloxacilina (≥500 mg) pueden desplazar al rocuronio o al vecuronio de su lugar de unión al sugammadex, por lo que se recomienda evitar estos fármacos en las primeras 6h postoperatorias. De igual manera, se recomienda una estrecha monitorización neuromuscular para detectar signos de recurarización o bloqueo residual, especialmente durante los quince minutos posteriores a la administración de Ac. Fucsídico o Flucloxacilina, si no se puede evitar el uso de estos fármacos.

La administración de sugammadex en el mismo día que una dosis de anticonceptivos esteroideos orales (combinados o sólo Progesterona)²²⁷ tiene el mismo efecto que si no se hubiera administrado una de las dosis de anticonceptivos. Estos compuestos hormonales tienen 2 - 22 % de la afinidad de la unión de rocuronio con sugammadex. Sugammadex 4mg/kg es capaz de reducir la eficacia de la progesterona. No interfiere en cambio en los análisis en general, salvo

en análisis hormonales (niveles de progesterona) y en pruebas de coagulación (puede alterar el valor de algunos parámetros), sin que al parecer tenga relevancia clínica²¹⁹.

I.11.2.5.-PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Las propiedades farmacocinéticas del sugammadex han sido evaluadas en estudios de Fase I, II y III, el foco de discusión se ha puesto en el sugammadex y complejo sugammadex-rocuronio.

Debido a que no interacciona con los receptores colinérgicos, sugammadex no se ha asociado a efectos colinérgicos, tampoco se une a proteínas plasmáticas^{189,190,195,228,197,199}

El sugammadex intravenoso ha demostrado tener propiedades farmacocinéticas²²⁹ de carácter lineal por encima del rango de dosis (1-16 mg/kg) cuando se administra en bolo i.v. En general, a medida que aumentan las dosis de sugammadex, hay una tendencia a, según modelo predictivo, una reversión más rápida y eficiente²³⁰ comparado con los tiempos de reversión observados. Para todos los escenarios, los tiempos de reversión medios hasta alcanzar TOF 0.9, fueron bien predecidos, estando dentro de la media de los tiempos observados. En el caso del sugammadex 2 mg/kg fue de 1.5 minutos independientemente de la técnica anestésica (Propofol vs Sevoflurano).²³¹

El volumen de distribución aparente en la fase terminal del sugammadex es aprox. 18L (0.26 L/kg) y en estado estable (Vd) es aprox. 1-14 L (0.16-0.20L/kg), ambos tras una única dosis y su vida media ($t_{1/2} \beta$) es de 136 minutos. En estudios in vitro de plasma humano y sangre completa, el sugammadex (libre o unido al rocuronio como complejo) no se une a proteínas plasmáticas o a los hematíes.

Se acepta que el sugammadex no sufre metabolismo²³², sino que se excreta en estado libre o unido al rocuronio en forma de complejo sin sufrir transformación, y no se han detectado metabolitos derivados en estudios clínicos o preclínicos.

Sólo se ha descrito la excreción renal del fármaco sin metabolizar como vía de eliminación del sugammadex. En adultos voluntarios sanos, su vida media de eliminación ($t_{1/2} \beta$) es de 1.8h. La mayor parte (>90%) de la dosis de sugammadex se excreta en las primeras 24h tras la administración. Su aclaramiento plasmático en adultos con función renal normal es de 84 - 138ml/min^{198,199}, casi idéntico al de la creatinina. No existe relación entre la dosis de sugammadex administrada y el porcentaje excretado en orina.

A. Efectos del Rocuronio en sus Propiedades Farmacocinéticas

El Rocuronio, al igual que el Sugammadex se excreta²³³ mayoritariamente sin metabolizar en orina y bilis²³⁴, con un 40% de la dosis excretada en orina en 24h. La concentración plasmática del rocuronio cuando se administra con sugammadex, no se puede distinguir entre rocuronio libre y el unido a sugammadex como complejo.²³⁵

El volumen de distribución del rocuronio disminuye cuando se administra sugammadex, comparado con la administración de placebo. Así la administración de sugammadex tras rocuronio aumenta los niveles plasmáticos de este último (de forma sugammadex dosis-dependiente) por el gradiente generado entre el compartimento tisular y el plasma, desplazando al rocuronio de su lugar de acción (receptores nicotínicos) en la placa neuromuscular.

Sugammadex incrementa la excreción urinaria del rocuronio y reduce su vida media ($t_{1/2}$) en aproximadamente un 30%. En concreto, la administración de rocuronio y sugammadex 2 o 4 mg/kg se asoció con un incremento de 2-3 veces la excreción urinaria²³⁶ del rocuronio en las primeras 24h, comparado con rocuronio y placebo en voluntarios sanos, o en pacientes quirúrgicos en las primeras 16h. El efecto del sugammadex sobre la excreción urinaria del rocuronio parece ser dosis-dependiente.²³⁷

El aclaramiento renal de rocuronio se reduce aprox. 2 veces con la adición de sugammadex. Aunque el rocuronio se elimina parcialmente por vía biliar, no así el sugammadex ni el complejo sugammadex-rocuronio, que poseen excreción renal.

B. Población especial de pacientes.

La eliminación del sugammadex o el complejo sugammadex-rocuronio se retrasa significativamente en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina <30 mL/min) comparado con pacientes con función renal normal ($CL_{CR} \geq 80$ mL/min). Sin embargo, la eficacia del sugammadex no se afecta y no hay riesgo de recurarización en estos pacientes.²³⁸ Así pues no se recomienda el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal severa o en diálisis. No se ha evaluado su uso en pacientes con insuficiencia hepática, a pesar de que su excreción es renal, por la ausencia de estudios relacionados, no se recomienda su uso en insuficiencia hepática severa.

En pacientes pediátricos, los valores de Cl, Vd y $t_{1/2}$ β aumentan con la edad, las variaciones plasmáticas de estos fármacos son similares a las de los adultos.

Actualmente el sugammadex no se recomienda en ficha técnica, para su uso en niños <2 años, por la ausencia de datos en este grupo de población. Aunque en la literatura aparecen descritas algunas experiencias^{224,239,240,241,242,243,238,244,10}

No existen datos clínicos disponibles en relación al uso de sugammadex en embarazadas, y se recomienda precaución. No se sabe con certeza si se excreta por la leche materna, pero las ciclodextrinas generalmente tienen baja absorción, por lo que se podría afirmar que una dosis única de sugammadex no se espera que afecte de manera adversa al niño lactante.

No se han observado diferencias clínicamente relevantes en función del sexo, raza o peso corporal.²⁴⁵

I.11.2.5.-EFICACIA TERAPEUTICA

La eficacia clínica del sugammadex ha sido investigada en varios estudios randomizados, doble ciego, multicéntricos, fase II y III^{208,246,247,198,248,249} y en estudios de poblaciones de pacientes especiales. Todos estos estudios incluyeron pacientes adultos (18-65 años o >18 años), aunque dos estudios incluyeron además ancianos (>65 años) o pacientes pediátricos (28 días-18 años), ASA I-II, I-III, II-III o II-IV, sometidos a cirugía en posición supina que requerían anestesia general²⁰¹ y bloqueo neuromuscular. Tres estudios^{250,251,252} implicaron pacientes con insuficiencia renal severa ($CL_{CR} < 30$ mL/min), cardiopatía²⁵³ (arritmia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca crónica, etc.) o historia/diagnóstico de enfermedad pulmonar (asma, EPOC o bronquitis)^{254,255,256}. En todos los estudios se empleó la monitorización neuromuscular mediante Aceleromiografía (TOF-Watch® SX), como método recomendado.²⁴⁸

La variable principal a estudio era el tiempo desde la administración del agente reversor hasta alcanzar un TOF 0.9, que en la actualidad es el objetivo recomendado para una adecuada reversión del bloqueo neuromuscular²⁵⁷. Se consideran variables secundarias, el tiempo hasta alcanzar TOF 0.7 y 0.8

Otros parámetros de recuperación fueron elevación de la cabeza, tono muscular y nivel de consciencia que reaparecieron más rápidamente con sugammadex que con neostigmina.

A. Pacientes Adultos

Los tiempos de recuperación obtenidos con sugammadex²⁵⁸ empleando diferentes metodologías, suponen una disminución significativa cuantitativa respecto a los anticolinesterásicos, con un grado de evidencia A, tanto si la reversión se realiza desde un grado de bloqueo neuromuscular profundo (TOF = 0, PTC \geq 1) como si es moderado (TOF \geq 1)^{198,199}. Se utilizan las mismas dosis tanto en adultos sanos como en poblaciones pediátricas y seniles.

La reversión rutinaria del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio, moderado²⁵⁹ (reaparición de T₂) o profundo¹⁹⁸ (PTC 1-2) fue significativamente más rápida con sugammadex

que neostigmina + glicopirrolato²⁶⁰. La reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio 0.6 mg/kg con sugammadex 2 mg/kg tras reaparición de T₂ (bloqueo moderado) sucedió en una media de 2 minutos y fue casi 12 veces más rápido que con neostigmina 50 µg/kg + glicopirrolato 10 µg/kg. De forma similar la reversión del bloqueo neuromuscular profundo^{261,262} inducido por rocuronio con sugammadex 4 mg/kg tras la reaparición de 1-2 PTC fue casi 17 veces más rápido que con neostigmina 70 µg/kg + glicopirrolato 14 µg/kg.

La reversión del bloqueo neuromuscular moderado inducido por rocuronio con sugammadex fue significativamente más rápido que la reversión del bloqueo neuromuscular moderado inducido por cisatracurio²⁶³ con neostigmina + glicopirrolato. Una dosis habitual de rocuronio (0.6 mg/kg) se revirtió con sugammadex 2 mg/kg en aprox. la quinta parte del tiempo requerido para neostigmina 50 µg/kg + glicopirrolato 10 µg/kg para revertir cisatracurio 0.15 mg/kg, tras reaparición de T₂.

De igual forma, la reversión del bloqueo neuromuscular moderado o profundo²⁴⁷ inducido por rocuronio valorado mediante TOF 0.8 y TOF 0.7 con sugammadex fue más rápido que con la combinación neostigmina + glicopirrolato al igual que el bloqueo neuromuscular moderado inducido por rocuronio con sugammadex fue más rápido que el mismo inducido por cisatracurio con neostigmina + glicopirrolato.

El tiempo para revertir una alta dosis de rocuronio (1.2 mg/kg), con sugammadex 16 mg/kg (administrado 3 minutos después de rocuronio) fue significativamente más corto (aprox. 40%) que la recuperación espontánea de la succinilcolina 1 mg/kg valorado por la recuperación de T₁10% y T₁90%. Se usó rocuronio 1.2 mg/kg para reproducir condiciones similares de intubación que las producidas por succinilcolina. Cuando se valoró el tiempo hasta alcanzar TOF 0.9, el tiempo necesario para revertir una dosis elevada de rocuronio (1.2 mg/kg) con una alta dosis de sugammadex 16 mg/kg, administrada 3 minutos después del rocuronio, fue <2.5 minutos.

Sugammadex fue significativamente más rápido que neostigmina + glicopirrolato en la reversión del bloqueo neuromuscular moderado o profundo inducido por vecuronio en ensayos de fase III. El tiempo para revertir vecuronio 0.1 mg/kg con sugammadex 2 mg/kg administrado tras la reaparición de T₂ (bloqueo moderado) fue < 3 minutos, y la sexta parte del tiempo requerido con neostigmina 50 µg/kg + glicopirrolato 10 µg/kg. Los tiempos para alcanzar TOF 0.8 y 0.7 fueron significativamente más rápidos con sugammadex que neostigmina + glicopirrolato. El tiempo para revertir bloqueo neuromuscular profundo inducido por vecuronio con sugammadex 4 mg/kg (1-2 PTC), fue casi 15 veces menor que con neostigmina 70 µg/kg + glicopirrolato 14 µg/kg.

B. Población de pacientes especiales

En todos los ensayos clínicos con poblaciones de pacientes especiales, todos los pacientes recibieron rocuronio 0.6 mg/kg como bolo i.v. único, seguido de mantenimiento de 0.1 - 0.2 mg/kg

si fuera necesario. El ensayo que incluía pacientes pediátricos, fue un ensayo de comprobación de dosis, un estudio **Fase III**, aunque en él se evaluó en unos pocos pacientes, otras dosis de sugammadex⁸³ (0.5, 1.0 y 4.0 mg/kg). No se ha discutido hasta la fecha su uso a una dosis diferente de 2 mg/kg, como dosis recomendada en pacientes pediátricos (> 2 años).

Sugammadex ha mostrado ser un agente reversor efectivo del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en pacientes pediátricos^{264,208,209,210}. El tiempo medio hasta alcanzar TOF 0.9 con sugammadex 2 mg/kg en lactantes (28 días-23 meses), niños (2-11 años), adolescentes (12-17 años) y adultos (18-65 años) fue de 0.6 minutos en lactantes, 1.1 - 1.9 minutos en niños, adolescentes y adultos, frente a los 19.6 - 29.5 minutos con placebo (n = 2 lactantes, 4 niños, 5 adolescentes y 6 adultos), (rango 0.6 - 5.2 minutos con sugammadex frente a 6.8 - 44.0 minutos con placebo). Dependiendo de su edad, los pacientes pediátricos²⁶⁵ han mostrado una gran variabilidad en la respuesta a los relajantes musculares así como en la recuperación del bloqueo neuromuscular. En relación al uso de sugammadex en esta población de pacientes, existen escasos datos disponibles por la dificultad para la realización de ensayos clínicos en pediatría.²³⁹

Sugammadex fue efectivo en ancianos^{266,267} pero se asoció a un retraso en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio²⁶⁸ comparado con pacientes adultos más jóvenes. La recuperación de TOF 0.9 con sugammadex 2 mg/kg se alcanzó siguiendo una media de tiempo de 2.3 minutos en adultos más jóvenes (edad 18-64 años; n=48) comparado con 2.6 minutos en ancianos (65-74 años; n=62) y 3.6 minutos en ≥75 años (n = 40). No obstante, la mayoría de pacientes alcanzaron TOF 0.9 en <4 minutos (85.4% de adultos más jóvenes y 75.5% de ancianos). El tiempo hasta alcanzar TOF 0.9 fue generalmente similar entre pacientes que recibieron sólo una dosis de intubación de aquellos otros que recibieron dosis de mantenimiento de rocuronio en todos los grupos de edad.

La eficacia de sugammadex en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio no difiere significativamente entre pacientes con función renal normal y aquellos otros con insuficiencia renal severa^{251,250,238}. El tiempo medio hasta alcanzar TOF 0.9 con sugammadex 2 mg/kg fue de 1.6 minutos en pacientes con función renal normal ($CL_{CR} \geq 80$ mL/min; n = 14) y 2.0 minutos en aquellos con insuficiencia renal ($CL_{CR} < 30$ mL/min; n = 15).

La presencia de cardiopatías²⁵³ o neumopatías tampoco parece que afecten a la eficacia de sugammadex en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio. En pacientes con cardiopatía, el tiempo medio hasta alcanzar TOF 0.9 fue de 1.7 minutos (n = 37) con sugammadex 2 mg/kg, 1.4 minutos (n = 36) con sugammadex 4 mg/kg y 34.3 minutos (n = 36) con placebo. En pacientes con neumopatía, el tiempo medio hasta alcanzar TOF 0.9 fue de 2.1 minutos (n = 39) con sugammadex 2 mg/kg y de 1.8 minutos (n = 38) con sugammadex 4 mg/kg.^{256,255}

La obesidad^{269,245} no parece afectar a la eficacia de sugammadex en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio²⁷⁰ o vecuronio. En un análisis de 18 ensayos clínicos no se observaron diferencias significativas²⁷¹ en el tiempo hasta alcanzar TOF 0.9 entre pacientes no obesos (IMC 24.9 - 25.7 kg/m²) y obesos (IMC 31.7 - 38.6 kg/m²) que recibieron sugammadex 2 mg/kg tras reaparición de T₂ siguiente a la administración de rocuronio (media geométrica 2.1 vs 2.1 minutos) o vecuronio (2.9 vs 2.4 minutos), sugammadex 4mg/kg tras 1-2 PTC siguiente a la administración de rocuronio (2.0 vs 3.0 minutos) o vecuronio (3.9 vs 4.0 minutos) o sugammadex 16 mg/kg 3 minutos después de administrar rocuronio (1.7 vs 2.2 minutos) [todos ellos con p ≥ 0.09]. Aunque *Le Corre et al*²⁷¹, han descrito un caso clínico de recurarización, tras la administración de sugammadex en un paciente obeso.

En casos de enfermedades musculares como Miastenia Gravis^{272,273} y otras miopatías^{185,274,275} el uso de relajantes musculares es un reto, debido a la alteración de la sensibilidad a estos fármacos, por la debilidad muscular previa, e incluso el empleo de anticolinesterásicos como medicación. No obstante, no se puede evitar el uso de los relajantes neuromusculares en pacientes que requieran intubación endotraqueal. La respuesta de los niños con enfermedades neuromusculares a los fármacos BNMND es variable^{276,277}, la mayoría son sensibles a los relajantes, en especial, los afectados por distrofia muscular²⁷⁸. Con frecuencia la duración del bloqueo neuromuscular está prolongado en estos casos. Hasta hace relativamente poco tiempo, se recomendaba la elección de cisatracurio como fármaco BNMND, debido a sus múltiples vías de degradación, independientes de la función de varios órganos^{279,280,281}. Así, la dosis requerida de vecuronio en niños con Distrofia muscular de Duchenne es similar a la usada en niños sin afectación por esta enfermedad, aunque la duración del bloqueo podría prolongarse²⁷⁶. La respuesta a la dosis de rocuronio en niños con distrofia muscular de Duchenne muestra una prolongación tanto en el inicio de acción como en el tiempo de recuperación (2-3 veces el valor normal)²⁸². Por ello es tan importante revertir cualquier grado de bloqueo neuromuscular residual al final de la cirugía. De manera que, si existe la menor duda acerca de la función de la UNM, se debe mantener al niño anestesiado con soporte ventilatorio e intubado hasta que se restablezca la fuerza muscular.

El uso de una nueva estrategia de reversión con sugammadex representa una opción segura y viable en estos pacientes. En 6 casos clínicos publicados con Miastenia Gravis^{273,283} se documentó el uso de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular con éxito. En otras enfermedades musculares más raras como Dermatomiositis, Distrofia Muscular de Duchenne²⁸⁴, Distrofia Miotónica (Steinert), Atrofia Muscular Espinal y ELA (Esclerosis Lateral Amiotrófica)²⁸⁵ casos clínicos documentan el éxito en la reversión del rocuronio con sugammadex, por lo que se restableció rápidamente la función muscular y el estado preoperatorio previo del paciente, de forma fiable.

C. Análisis Almacenados

El menor tiempo de recuperación observado con sugammadex, comparado con otros agentes reversores del bloqueo neuromuscular (administrados tras la reaparición de T₂), en la reversión del bloqueo neuromuscular moderado inducido por rocuronio, en análisis almacenados de fase II (incluidos datos inéditos) y ensayos de fase III, se considera clínicamente relevante. De igual forma, se ha demostrado esta relevancia clínica entre sugammadex y neostigmina + glicopirrolato o placebo en la reversión del bloqueo neuromuscular moderado inducido por vecuronio.^{286,201,287}

I.11.2.6.-TOLERABILIDAD

Los datos de tolerabilidad para sugammadex en pacientes quirúrgicos se obtuvieron de ensayos fase III y de otros ensayos clínicos, que incluyeron dos estudios con empleo de altas dosis del fármaco. Los análisis almacenados de tolerabilidad se han obtenido principalmente de la documentación archivada de la FDA (Food and Drug Administration) y de la EMEA (European Medicines Agency).²⁸⁸

A. Perfil General

Sugammadex fue generalmente bien tolerado en ensayos de fase II y III, y la mayoría de efectos adversos considerados relacionados con este fármaco fueron leves o moderados. Como cabría esperar tras un procedimiento quirúrgico, los efectos adversos más comunmente registrados en los datos almacenados de ensayos controlados con placebo o controlados con comparador activo, fueron dolor, náuseas y vómitos.

En análisis almacenados, el perfil de tolerabilidad de sugammadex fue generalmente similar al del placebo o al de la neostigmina + glicopirrolato. Efectos adversos se registraron en 68% pacientes con sugammadex y 72% con placebo en un análisis y 88% con sugammadex vs 89% con neostigmina + glicopirrolato en otro análisis. Los resultados recogidos mostraron que sólo varios receptores de sugammadex experimentaron un suceso adverso grave en el estudio controlado con placebo (5.8% vs 4.3 con placebo) o estudio controlado con comparador activo (3.4% vs 3.6% con neostigmina + glicopirrolato). En todos los ensayos clínicos no hubieron muertes relacionadas con la medicación a estudio. La disgeusia (sabor metálico o amargo) fue infrecuente con la dosis de sugammadex recomendada (0.0 - 7.1% con sugammadex ≤16mg/kg), pero fue el efecto adverso más frecuente a altas dosis (15.4% con sugammadex 32 mg/kg y 66.7% con sugammadex 96 mg/kg) en voluntarios despiertos sanos. No se registraron efectos adversos dosis-dependientes o efectos adversos graves en estudios con altas dosis de sugammadex en

voluntarios sanos²⁸⁹ 16, 20, 32, 64 o 96 mg/kg²⁸⁸ o en caso de sobredosificación inadvertida con sugammadex 40 mg/kg.

Los efectos adversos incluyeron complicaciones anestésicas y tos²⁰⁷, y aprox. 45% de estos efectos se relacionaron con el uso de sugammadex. Complicaciones anestésicas incluyeron signos de anestesia superficial (movimiento, tos, muecas faciales o succión del tubo endotraqueal) y se recogieron principalmente en ensayos fase II en los que sugammadex se administró 3 - 15 minutos después del agente bloqueante neuromuscular, a diferencia de los ensayos fase III en los que sugammadex se administró tras reaparición de T₂ o 1-2 PTC. La incidencia de complicaciones anestésicas con sugammadex 16 mg/kg fue > 4 veces superior que con sugammadex 2 mg/kg o 4 mg/kg o placebo (9.1 % vs 1.5-2 % y 1.4 %), lo que refleja la reversión extremadamente rápida del bloqueo neuromuscular con las mayores dosis de sugammadex. El despertar intraoperatorio fue una rara complicación y se ignora su relación con el sugammadex.

Se ha mostrado como un fármaco seguro en todos los estudios realizados y en la práctica clínica habitual^{108,109}. Debido a que no interacciona ni con receptores ni con enzimas, no se ha asociado a efectos muscarínicos. Sus efectos adversos tienen una incidencia de aprox. 15%, siendo los más frecuentes: náuseas/vómitos, bradicardia, hipotensión e hipertensión, oliguria, vértigo, cefalea, tos y movimientos intraoperatorios (coincidiendo con nivel superficial de anestesia) sin relación con la dosis administrada²⁹⁰.

Debido a que sugammadex es capaz de revertir a diferentes dosis cualquier grado de bloqueo neuromuscular²⁹¹, se considera el agente de elección en el BNM intenso, profundo y moderado, mientras que los anticolinesterásicos siguen teniendo utilidad vigente en el bloqueo superficial²⁵⁵ (fase de recuperación).

El bloqueo residual^{292,9} o la recurarización fue infrecuente con sugammadex²⁹³. En un análisis de ensayos almacenados controlados con placebo, el bloqueo residual o la recurarización se registró en 1.7% de sugammadex < 2-16 mg/kg y en 0.0% individuos con placebo; la mayoría de casos (20 de 24; 83%) se han relacionado con individuos que recibieron una dosis subóptima de sugammadex < 2 mg/kg^{209,294,295,65}.

La frecuencia de hipersensibilidad o reacciones alérgicas^{296,297,298,299,300,221,222} al sugammadex fue mínima (<1%) en un estudio de 1926 individuos que recibieron varias dosis de sugammadex hasta 32 mg/kg. En ensayos de fase III, los efectos adversos que pueden reflejar una hipersensibilidad o reacción alérgica^{298,301} (tales como dermatitis de contacto, prurito, hipersensibilidad al fármaco o reacción transfusional) no se relacionaron con sugammadex^{294,219,220}. En dos amplios ensayos fase I (n = 62 o n = 83), 6 voluntarios que habían recibido sugammadex 32 mg/kg mostraron síntomas (enrojecimiento cutáneo y rash) coherentes con posible hipersensibilidad a sugammadex.^{302,303} En otro ensayo fase I (n = 13), un voluntario que había recibido 8.4 mg/kg de sugammadex de los 32 mg/kg previstos tuvo una probable reacción de hipersensibilidad³⁰⁴ y test cutáneo intradérmico positivo^{305,299,306}.

Los efectos adversos con una incidencia > 2% en el grupo de sugammadex y al menos doble que la incidencia en el grupo de neostigmina + glicopirrolato, incluyen flatulencia (5.6% vs 2.4%), y trastorno gastrointestinal (2.2% vs 0.0%). Efectos adversos en el grupo de neostigmina + glicopirrolato con una incidencia al menos doble que el grupo sugammadex, incluyeron sequedad de boca (8.4% vs 2.2%), ansiedad (4.8 vs 1.7%) y bloqueo neuromuscular prolongado (2.4% vs 0.0%).

B. Poblaciones de pacientes especiales

En general, la tolerabilidad de sugammadex en pacientes adultos jóvenes fue similar a pacientes ancianos o pediátricos.

De igual manera, la tolerabilidad de sugammadex fue generalmente similar entre pacientes con función renal normal y aquellos otros con insuficiencia renal severa, sin embargo, no se recomienda su uso en pacientes con fallo renal severo²⁵¹.

Sugammadex ha mostrado ser bien tolerado por lo general en pacientes quirúrgicos afectados de cardiopatía²⁵³(incluyendo cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca crónica o arritmias). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la duración del QT_c²⁸¹ corregido con la fórmula de Fridericia en individuos que recibieron sugammadex 2 o 4 mg/kg o placebo.

En pacientes quirúrgicos con neumopatía (incluyendo Asma, EPOC o Bronquitis), sugammadex fue generalmente bien tolerado.

1.11.2.7.-DOSIFICACION Y ADMINISTRACION

Sugammadex está indicado en la Unión Europea para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio en pacientes adultos o el rocuronio en pacientes pediátricos (se aprobó su uso en el 2008). También se ha aprobado su uso en Australia, Islandia, Nueva Zelanda y Noruega. En el 2010 se aprobó su uso en Japón y recientemente lo ha sido en USA, por parte de la FDA. Se recomienda una monitorización apropiada del grado de bloqueo neuromuscular

Sugammadex debe administrarse como bolo i.v. único, a lo largo de 10 segundos. Si fuera necesario repetir la administración de rocuronio o vecuronio, el periodo de espera recomendado es de 24h tras el uso de sugammadex, sin embargo, si se requiere bloqueo neuromuscular antes de esas 24h, se recurrirá a un relajante no esteroideo de acción intermedia (atracurio o cisatracurio). Las dosis administradas de sugammadex deberían ser capaces de acelerar la

velocidad de recuperación del bloqueo neuromuscular hasta alcanzar TOF ratio 0.9 en una media de 3 minutos.

No existe en la actualidad una recomendación de dosis para la reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio. Las dosis de sugammadex para revertir bloqueo neuromuscular profundo (PTC 1-2) o moderado (TOF T₂) inducido por vecuronio, es igual que para el rocuronio. Sin embargo, debido a la menor afinidad, la velocidad de recuperación del bloqueo neuromuscular es ligeramente más lento (3.3 minutos tras sugammadex 4 mg/kg, con PTC 1-2 y 2.3 minutos tras 2 mg/kg con T₂).

Se contraindica el uso de sugammadex en pacientes con historia conocida de hipersensibilidad al fármaco²²⁵ o a sus excipientes y tampoco se recomienda su uso en pacientes con insuficiencia renal severa.

I.11.2.8.-SUGAMMADEX EN LA PRÁCTICA ANESTÉSICA

El agente bloqueante neuromuscular ideal debería tener una acción breve, no despolarizante, no acumulativa, de rápido inicio de acción y de recuperación y sin efectos adversos clínicamente importantes. De los agentes bloqueantes no despolarizantes más ampliamente utilizados, el rocuronio es el que tiene el más rápido inicio de acción³⁰⁷ (< 1 minuto con 1.2 mg/kg, o <2 minutos con dosis menores) y una duración de acción intermedia (37 minutos con 0.6 mg/kg). La succinilcolina (FBNMD), tiene igualmente inicio de acción rápido (< 1 minuto a dosis de 1 mg/kg) y corta duración (9 minutos con 1 mg/kg), pero es el BNM que posee más efectos adversos (la FDA lo desaconseja en niños).

Hasta ahora la succinilcolina había sido el “gold standard” de relajante muscular en situaciones de inducción de secuencia rápida debido a su rápido inicio de acción y corta duración. Sin embargo, tiene numerosas contraindicaciones y efectos indeseables, tales como hiperkaliemia³⁰⁸, mialgias y rabdomiolisis.

El uso de succinilcolina en pacientes con mutaciones genéticas en el gen de la butirilcolinesterasa, se asocia con periodos prolongados de bloqueo neuromuscular (duración de la relajación 12 - 300 minutos).

Así pues, con la actual disponibilidad de sugammadex y rocuronio, el uso de succinilcolina podría ser relegado, por sus potenciales efectos indeseables, siendo casi innecesaria su utilización.

Sugammadex puede revertir de forma predictiva el bloqueo neuromuscular¹⁹³ y con ello evitar los potenciales efectos adversos de un bloqueo neuromuscular prolongado, reduciendo el tiempo de estancia del paciente en quirófano.

Sugammadex puede ser usado teóricamente en situaciones de “no ventilable, no intubable”^{309,244,307}, considerándose como un agente reversor de rescate^{310,311}. En la actualidad, basándose en el soporte reciente de una revisión de la Cochrane, la combinación sugammadex-rocuronio en este tipo de situaciones³¹², parece ser potencialmente más segura, que la succinilcolina. A pesar de que es improbable que aparezca bloqueo neuromuscular residual³¹³ en el postoperatorio, en la actualidad se considera necesaria la monitorización neuromuscular para determinar el grado de profundidad del bloqueo neuromuscular y con ello la dosis de sugammadex requerida para su reversión³¹⁴.

En situaciones de pacientes sometidas a cesárea bajo anestesia general¹⁵⁷, en las que se indica una inducción de secuencia rápida⁴⁴, al considerar a la gestante paciente de alto riesgo de broncoaspiración (relajación del esfínter esofágico inferior). El uso de rocuronio 1.2 mg/kg, resulta ser igualmente efectivo³¹⁵ que la succinilcolina 1 mg/kg, para permitir condiciones adecuadas de intubación. Rocuronio no ha mostrado efectos indeseables en neonatos, si el bloqueo neuromuscular ha sido revertido con sugammadex tras la extracción del niño. No obstante, sólo existen tres series de casos de Cesáreas en las que se hayan usado la combinación rocuronio-sugammadex en lugar de succinilcolina, de ahí que se requieran futuros estudios para respaldarlo.³¹⁶

La Terapia Electroconvulsiva (TEC) es otra indicación especial para inducción de secuencia rápida³¹⁷, de hecho, es necesaria la anestesia general con relajación muscular completa para ello³¹⁸. Sin embargo, la sesión de tratamiento dura sólo varios minutos y por ello hasta la fecha se prefiere el uso de succinilcolina, aunque la combinación rocuronio-sugammadex se postula como nueva alternativa clínica^{319,320}.

En la práctica clínica, el consenso general actual es alcanzar un TOF 0.9 o superior al final de la cirugía antes de la extubación, lo que obliga a una correcta reversión de la relajación muscular.

En los últimos 30 años, los agentes reversores neuromusculares más ampliamente utilizados, han sido los inhibidores de la Colinesterasas, de ellos el más comunmente usado es la Neostigmina. Estos fármacos actúan mediante la inhibición de la degradación de la acetilcolina, lo que incrementa su cantidad en la placa neuromuscular sin efecto en el metabolismo o en la eliminación de los agentes bloqueantes neuromusculares. Las mayores limitaciones de estos fármacos incluyen, incapacidad de revertir el bloqueo neuromuscular profundo y la necesidad de la administración conjunta de agentes anticolinérgicos para contrarrestar los efectos muscarínicos de los reversores. Junto a ello, su duración de acción es breve, menor que la actividad neuromuscular de los agentes bloqueantes, con el consiguiente riesgo de bloqueo residual o de

recurarización. En un reciente meta-análisis,¹¹ el bloqueo neuromuscular residual postoperatorio registrado tras reversión con neostigmina, variaba del 11.5% - 41.3 %. Todo ello contribuye significativamente a aumentar la morbimortalidad (por hipoxemia o por obstrucción de vía aérea superior). Las limitaciones de su eficacia y los efectos indeseables colinérgicos tanto de los anticolinesterásicos, como de los agentes antimuscarínicos administrados para contrarrestar los efectos adversos de los primeros, se traducen en que esta combinación de fármacos dista de ser la ideal y en la práctica algunos anestesiólogos no los usan rutinariamente por estas limitaciones potenciales

El Sugammadex, al no metabolizarse, se asocia con escasas interacciones farmacológicas y el complejo resultante de su unión al rocuronio se elimina relativamente rápido del organismo debido a su alta solubilidad acuosa. La estabilidad del complejo sugammadex-rocuronio explica la improbable reaparición del bloqueo neuromuscular por disociación.¹⁹³

Sugammadex revierte de forma efectiva³²¹ dosis rutinarias de rocuronio (0.6 mg/kg) o vecuronio (0.1 mg/kg), además del bloqueo neuromuscular profundo (rocuronio 1.2 mg/kg o administración con 1-2 PTC) a diferencia de otros reversores neuromusculares. Tiene una buena eficacia en grupos de pacientes especiales³²², incluyendo ancianos y pacientes pediátricos, pacientes con insuficiencia renal, cardiopatía o neumopatía. Su eficacia en la reversión rutinaria del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio no se ve afectada por la técnica anestésica empleada²⁹⁵, ya sea mediada por profol o gases halogenados (sevoflurano)²¹⁰. Aunque el efecto de los diferentes regímenes de mantenimiento anestésico, no se han comparado directamente sobre la reversión del bloqueo neuromuscular profundo, hay estudios que sugieren la eficacia de sugammadex en pacientes con bloqueo profundo y mantenimiento anestésico con sevoflurano^{323,290}.

Como ocurre con todos los fármacos de reciente introducción, la seguridad es una cuestión de importancia capital, así Sugammadex ha mostrado ser bien tolerado en pacientes adultos quirúrgicos y poblaciones de pacientes especiales y tiene un perfil de tolerabilidad similar a placebo o a neostigmina + glicopirrolato. Entre sus limitaciones, destacar que no tiene efecto alguno sobre los bloqueantes neuromusculares no esteroideos (atracurio, cisatracurio y mivacurio), siendo necesarios otros agentes reversores (Neostigmina).^{289,93,141}

Aunque un modelo preliminar de coste-beneficio³²⁴ ha mostrado ser favorable para el uso de Sugammadex en términos de reducción del tiempo intraoperatorio, fue un estudio realizado en USA y no se puede extrapolar a otros países o a otros modelos de sistema sanitario, lo cual sería de interés para futuros estudios.

Otras cuestiones relacionadas con el uso de Sugammadex deben ser ampliamente estudiadas, como la hipersensibilidad y las reacciones alérgicas potenciales, pero no así su eficacia, que parece totalmente contrastada. Por otro lado, la eficacia y tolerabilidad de Sugammadex se han evaluado principalmente en sujetos relativamente sanos (ASA I-III), por lo que sería

interesante evaluar estos parámetros en pacientes con mayor deterioro (ASA IV) y en pacientes con enfermedades neuromusculares (Miastenia Gravis)²⁸⁴.

Se deben realizar más estudios futuros, que evalúen la incidencia de efectos adversos en poblaciones con mayor número de pacientes y el coste-efectividad del fármaco.

No obstante, Sugammadex representa una incorporación útil al conjunto de agentes reversores comúnmente empleados en la práctica anestésica^{324,1}.

I.11.2.9. SUGAMMADEX: RESUMEN FINAL.

Este agente, no tiene efecto sobre la acetilcolinesterasa, lo cual elimina la necesidad de anticolinérgicos y sus efectos indeseables. La farmacocinética de Sugammadex se caracteriza por su baja distribución y su corta vida media de eliminación. Cerca del 80-90% del reversor, es eliminado por vía renal en las primeras 24 hrs, sin modificar (95%). El complejo sugammadex-rocuronio, se elimina por vía renal (vida media aproximada de 30-60 minutos) sin modificar y nada por vía extrarrenal. Sugammadex carece de actividad farmacológica intrínseca, y su empleo se ha calificado de seguro, independientemente de la edad, el sexo y el peso^{325,202}, sin efectos secundarios importantes (incluso en sobredosificaciones). La ausencia de efectos cardiovasculares y muscarínicos, puede ser una gran ventaja para utilizarlo en pacientes con patologías cardiovasculares ó respiratorias³²⁶. No se han observado efectos adversos relevantes en el amplio grupo de paciente tratados hasta hoy, ni se han producido fenómenos de recurarización. Los efectos adversos más frecuentes, muchos de ellos dosis dependiente son: el dolor durante la inyección, la tos, los movimientos involuntarios^{298,325,202,327}. De manera excepcional, también se han comunicado casos de hipotensión y de momento no se ha confirmado que prolonguen el intervalo QT como realizan los BNM anticolinesterásicos (neostigmina). En un grupo poblacional, con patología cardíaca²⁸⁶(isquemia, fallo cardíaco o arritmias), se concluyó que la efectividad y la seguridad de Sugammadex entre 2 y 4 mg/kg era óptima y no había relación entre la administración de Sugammadex y el alargamiento del QT o cualquier otro tipo de anomalía del ECG (al contrario de lo que ocurre con el empleo de la combinación de anticolinesterásicos y anticolinérgicos, relacionado con el alargamiento del intervalo). La frecuencia de aparición de reacciones de hipersensibilidad o de alergia es < del 1% y no se ha descrito ningún caso de muerte relacionado con el empleo del reversor.

En el niño, el efecto de los relajantes musculares y de los antagonistas de los mismos, difiere respecto al del adulto, por su distinta farmacocinética y farmacodinámica^{33,280,242}. La morbi-mortalidad postoperatoria está muy elevada, debido al menor calibre de la vía aérea, que tiende a

la obstrucción y el broncoespasmo. Por lo que evitar el uso de Neostigmina y contrarrestar totalmente el efecto de los relajantes neuromusculares es una cuestión de gran interés sanitario.

Los estudios realizados con Sugammadex en niños, son escasos y mayoritariamente en bloqueo neuromuscular moderado. Así pues, son precisas nuevas investigaciones sobre su eficacia y seguridad en la reversión del bloqueo neuromuscular profundo en la población pediátrica.

II. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

II.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Sugammadex es un fármaco de utilización extendida en el adulto, donde ha supuesto una verdadera revolución anestésica. En sus indicaciones terapéuticas en ficha técnica observamos que la dosificación de 4 mg/kg se encuentra autorizada y aconsejada en el adulto tanto para la reversión de rutina como para la reversión inmediata del bloqueo neuromuscular profundo inducido por Rocuronio. A pesar de ello, para la población pediátrica sólo se recomienda el uso de Sugammadex en niños (> 2 años) y adolescentes a la dosis de 2 mg/kg para la reversión de rutina del bloqueo inducido por Rocuronio. En el adulto, dicha dosis se ha demostrado ineficaz para revertir el bloqueo profundo.

En el paciente pediátrico, la experiencia en el uso de Sugammadex a dosis de 4 mg/kg es limitada, por lo que consideramos necesario (de forma similar a lo referido por el fabricante en la ficha técnica del producto), realizar estudios de eficacia y seguridad que nos permitan la utilización rutinaria de este fármaco, en el paciente pediátrico a dicha dosificación.

II.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO.

Para el desarrollo de la presente Tesis Doctoral, se plantearon los siguientes interrogantes:

- 1.- ¿Sugammadex, es tan buen reversor del BNM como se describe en la literatura?
- 2.- ¿Puede Sugammadex 4 mg/kg, revertir el BNM profundo en el niño?
- 3.- ¿A esta dosis en el paciente pediátrico, es un fármaco seguro y eficaz?
- 4.- ¿Cuáles son los efectos adversos que aparecen en el niño a esta dosis?
- 5.- ¿Los efectos obtenidos, son similares a los ya conocidos en el adulto?
- 6.- ¿Existe alguna diferencia en el niño, respecto a la literatura conocida en el adulto a la hora de revertir el BNM profundo con Sugammadex a dosis recomendadas de 4 mg/kg?
- 7.- ¿Es importante la monitorización para asegurar una correcta extubación sin riesgo de recurarización posterior.

Basándonos en las preguntas previamente enunciadas, propusimos lasiguiente

Hipótesis de Trabajo:

Sugammadex 4mg/kg, puede ser utilizado en el paciente pediátrico como reversor del BNM profundo inducido por Rocuronio, por sus mejores resultados y menores efectos adversos que la Neostigmina.

HIPOTESIS 1: EFICACIA

Sugammadex 4 mg/kg es eficaz para revertir el bloqueo profundo por Rocuronio (FBNMND) en el niño, sin aparición de bloqueo residual o recurarización como actualmente ocurre con la Neostigmina (reversor clásico de los FBNMND).

HIPOTESIS 2: SEGURIDAD

Sugammadex 4 mg/kg no presenta en el niño los efectos adversos observados hasta ahora con los agentes anticolinesterásicos (Neostigmina).

II.2. OBJETIVOS.

Se establecieron los siguientes objetivos para facilitar nuestro estudio:

II.2.1. Objetivo Principal:

El objetivo principal del presente estudio fue comparar la eficacia y seguridad de la reversión con Sugammadex del bloqueo neuromuscular profundo (sin respuesta a TOF ratio y PTC 1-2) inducido y mantenido con Rocuronio en pacientes pediátricos, programados para cirugía electiva de corta duración (< 2h), comparándolo con la técnica clásica de reversión con Neostigmina.

II.2.2. Objetivos Secundarios:

- Comparar la incidencia de BNMR respecto a Neostigmina.
- Comparar las alteraciones electrocardiográficas inducidas por Neostigmina respecto a la posible aparición de las mismas con Sugammadex.
- Valorar las constantes vitales (Frecuencia respiratoria, presión arterial, frecuencia cardiaca, temperatura corporal, peso corporal, Índice de Masa Corporal, etc.).
- Comparar el tiempo de estancia en Reanimación con los dos regímenes de tratamiento reversor del FBNMND.
- Comparar la morbilidad postoperatoria inmediata.
- Valorar el número de retirada de pacientes en ambos grupos (tasa de abandono).
- Registrar los tratamientos concomitantes necesarios.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

III.-MATERIAL Y MÉTODOS

III.1. CONSIDERACIONES GENERALES

III.1.1. Tipo de diseño de investigación

TIPO DE ENSAYO Y DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

Ensayo Clínico (EC), realizado con la financiación obtenida a través de una beca del Ministerio de Economía- Competitividad y del Instituto Carlos III, incluida en los Fondos Feder, para el Fomento de la Investigación Clínica Independiente (CÓDIGO FIS: EC10-017). El promotor y depositario de dicha beca, fue la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias (FFIS) de la Región de Murcia .

Posee nº EUDRA CT: 2011-000401-50, ha sido aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Se contrató Seguro y Monitorización independiente. Se compró y suministró al Hospital la medicación del ensayo, siendo depositario y responsable de la misma, el Servicio de Farmacia del Hospital .

DISEÑO

Estudio prospectivo, aleatorizado, simple ciego, de grupos paralelos, comparado con el tratamiento convencional, en indicación de dosis fuera de ficha técnica³²⁸, cuyo protocolo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia), de conformidad con el Real Decreto 223/2004, la normativa BCP/CPMP/ICH y la Declaración de Helsinki⁸¹ para proteger seguridad y derechos . En su desarrollo se practicó la técnica anestésica habitual y las recomendaciones de la Revisión de Estocolmo de 2007 sobre Buena Práctica Clínica en estudios farmacodinámicos¹⁶ y en estudios farmacocinéticos con relajantes musculares³²⁹, y las recomendaciones del grupo de expertos de SEDAR⁵.

Fase del ensayo clínico. **Fase III.**

DESCRIPCIÓN DEL TRATAMIENTO

Definición del tratamiento.

Tratamiento Control: Tratamiento reversor convencional de los relajantes neuromusculares. Se define como la administración de Neostigmina 0.05 mg/kg y Atropina 0.025 mg/kg cuando finalice la intervención.

Tratamiento Experimental: Fármaco en estudio, Sugammadex, ampollas de 100mg/ml comercializado por Schering-Plough, S.A. Se administró una dosis única, intravenosa, de 4 mg/kg al final de la cirugía.

El Sugammadex, fabricado por el laboratorio Schering-Plough, S.A., fue suministrado por el Servicio de Farmacia del Centro. El promotor ha presupuestado en la memoria del proyecto presentado a la convocatoria del Ministerio de Sanidad-Economía, el coste del mismo. Este dinero estuvo en depósito en la Fundación del Centro, para tramitar la compra del fármaco para el estudio por el Servicio de Farmacia implicado.

El fármaco fue reetiquetado de acuerdo a la normativa vigente.

Tratamientos concomitantes.

Permitidos: (antes, durante y después): cualquiera que no tenga actividad sobre la función neuromuscular o fármacos que no posean interacción por desplazamiento del complejo Sugammadex-Rocuronio.

- Analgésicos
- Corticoides
- Protectores Gástricos
- Antibióticos(con excepción de los incluidos en el listado de fármacos prohibidos).
- Antieméticos
- Antiarrítmicos
- Otros que no interfieran con el proceso.

Prohibidos: (antes, durante y después):

- Aminoglucósidos
- Magnesio
- Anticonvulsivantes
- Toremifeno
- Flucloxacilina
- Ácido Fusídico

Cumplimiento.

Dada la situación clínica de aplicación del tratamiento experimental o convencional, el sujeto se encuentra sedo-analgo-relajado por lo que no hay posibilidad de que el paciente “incumpla” el tratamiento.

ACCESO A LOS DATOS/DOCUMENTOS FUENTE

Datos fuente.

Se consideran como documentos fuente en este ensayo: las historias clínicas de los pacientes, las determinaciones de laboratorio previas a la aleatorización y los estudios de función neuromuscular realizados dentro del área quirúrgica.

Todos los datos recogidos para la realización del estudio, tanto para la elaboración de su *historia clínica*, como para el resto de documentos del estudio, quedaron archivados en el Servicio participante, en soporte papel y en formato informático. Las historias clínicas según normativa o procedimientos establecidos en el Centro.

Los datos recogidos para el estudio estuvieron identificados mediante un código y sólo el investigador principal/colaboradores han podido relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica.

Los datos han sido incluidos en una base de datos que sigue la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Así mismo, la transmisión de datos se ha hecho con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicha ley y el R.D. 994/99. Sólo aquellos datos de la historia clínica que estén relacionados con el estudio han sido objeto de comprobación. Esta comprobación se ha hecho en la medida de lo posible en presencia del Investigador Principal/Investigadores Colaboradores, responsables de garantizar la

confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el ensayo clínico.

El acceso a esta información ha quedado restringido al promotor, médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Tampoco se revelará la identidad del sujeto si se publican los resultados del estudio.

CONTROL Y GARANTÍA DE CALIDAD

Visitas de monitorización al centro:

Durante el estudio se han realizado visitas de monitorización, por un monitor independiente, al Centro del estudio (HCUVA), para asegurar que se han seguido todos los aspectos del protocolo. Se han revisado los documentos fuente para verificar la información registrada en los Cuadernos de Recogida de Datos (CRDs).

Documentación y aspectos del estudio que fueron revisados: archivo del investigador, medicación del estudio, la historia clínica de los sujetos, la documentación del consentimiento informado, los CRDs y los documentos fuentes asociados.

Auditorias por Autoridades Sanitarias

Este estudio podrá ser inspeccionado por las Autoridades Sanitarias y por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

III.1.2. Ámbito de estudio

El Ensayo Clínico (EC) forma parte de un estudio multicéntrico, realizado en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y en el Hospital General Universitario Santa Lucía, de Cartagena, Murcia.

El investigador de esta tesis, realizó la recogida de datos en el Hospital Infantil Virgen de la Arrixaca. Este Hospital cuenta con **863 camas** y abarca un área sanitaria de **550.000 habitantes** (Fuente: Página web de la Institución).

III.1.3. Ámbito temporal

La recogida de datos inicial, se desarrolló en el periodo comprendido entre 2011 y 2014. Desde 2015, hasta la actualidad, se ha completado el estudio.

III.1.4. Consideraciones Éticas

El ensayo se ha llevado a cabo de acuerdo a las recomendaciones para ensayos clínicos y evaluación de fármacos en el hombre, que figuran en la Declaración de Helsinki, revisada en Tokio, Venecia, Hong-Kong, Sudáfrica, Edimburgo y Seúl (2.008) y en la actual Legislación Española en materia de ensayos clínicos.

*El protocolo de este estudio fue aprobado por el **Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca**, (Anexo 1).*

Se confeccionó un **Consentimiento Informado (CI)** específico para este estudio (Anexo 2), los responsables legales de los niños (padres y tutores), firmaron dicho consentimiento. Al ser un ensayo clínico realizado en menores de edad, se tramitó la preceptiva **notificación de información al Ministerio Fiscal** (Anexo 3).

III.1.5. Seguro

El promotor dispuso de una póliza de responsabilidad civil, por seguro ajustado a Real Decreto 223/2004, que proporcionaría la **compensación e indemnización** a los sujetos participantes en caso de menoscabo de su salud o de lesiones que pudieran producirse.

Además, esta póliza cubriría las responsabilidades del promotor, y del equipo investigador.

III.1.6. Contenido del Presupuesto del ensayo.

La realización de este estudio ha sido posible gracias a la consecución de la ayuda solicitada a la convocatoria del Ministerio de Sanidad: "Convocatoria SAS/2377/2010, del 7 de Septiembre, para la concesión de ayudas para el fomento de la investigación clínica independiente".

Como ya se ha comentado antes, la medicación se ha presupuestado en la memoria presentada en dicha convocatoria, y su compra ha sido gestionada, a través del Servicio de Farmacia del HCUVA.

También se ha pedido ayuda para pagar la póliza de seguros de responsabilidad civil.

No está prevista remuneración alguna a los investigadores participantes en el mismo.

III.1.7. Criterios de Finalización.

Se dará por finalizada la participación de cada sujeto en el postoperatorio inmediato a su alta de Reanimación. Además los pacientes pueden finalizar de forma prematura su participación en el estudio por: decisión paterna o del investigador por motivos de seguridad. Se considerará que el estudio clínico ha finalizado, cuando el último paciente incluido reciba el alta postoperatoria en Reanimación.

III.2. SUJETOS DE ESTUDIO

III.2.1. Población

Descripción de la población a estudiar.

Cualquier niño de entre 2 y 11 años de edad, ingresado en el área quirúrgica pediátrica del Hospital referido, para someterse a cirugía programada de corta duración que precise de relajación muscular con Rocuronio, cuyo representante legal haya firmado previamente, el consentimiento informado del estudio y que cumpla todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión.

SELECCIÓN Y RETIRADA DE SUJETOS

III.2.2. Criterios de inclusión

Los pacientes cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

-Niños, de ambos sexos, en edades comprendidas entre dos y once años que vayan a ser intervenidos quirúrgicamente para procedimientos de corta duración (menos de dos horas) y que precisen relajación muscular.

- - Los representantes legales (padres o tutores), habrán otorgado, por escrito su consentimiento para participar en el estudio, tras haber sido informados sobre el diseño, los fines del estudio, los posibles riesgos que de él pueden derivarse y su completa libertad para denegar su colaboración, en cualquier momento.
- -Entender el propósito del estudio y estar disponibles para realizar los procedimientos escritos en el protocolo.

III.2.3. Criterios de exclusión

Se consideraron los siguientes criterios de exclusión:

- Negativa de los representantes legales a la firma del consentimiento informado
- Vía aérea difícil anticipada
- Enfermedad neuromuscular
- Insuficiencia hepática y/o renal,
- Antecedentes personales o familiares de Hipertermia Maligna,
- Reacción alérgica previa a cualquier anestésico.
- Recibir, en el momento de realizar el estudio, terapia concomitante con: Aminoglucósidos, Magnesio, Anticonvulsivantes, Toremifeno, Flucloxacilina y Ácido Fusídico.

III.2.4. Criterios de retirada y análisis

Los criterios de retirada fueron:

- Cuando el paciente y/o los tutores legales así lo decidan y manifiesten.
- Cuando el investigador o el médico responsable del paciente lo decidan por motivos de seguridad (ej: aparición de efectos adversos graves: hipotensión arterial refractaria y arritmias malignas).

Los pacientes y/o tutores legales serán informados de la retirada del EC cuando así lo haya decidido el investigador principal. La retirada de los pacientes del EC supondrá la suspensión del tratamiento experimental (si estaba siendo aplicado) y se sustituirá por tratamiento convencional de rescate. Se practicará un seguimiento con recogida de las variables descritas en el protocolo en las mismas visitas previstas y mientras permanezca ingresado en la Unidad de Reanimación, será sometido a las exploraciones y controles habituales.

Los datos se centralizarán en una base de datos, a la que tendrán acceso tanto el investigador principal del centro como el coordinador del EC, y que será puesto a disposición del CEIC y las autoridades Sanitarias que así lo dispongan.

III.2.5. Muestra

Tras la pertinente revisión de la literatura relacionada con el tema, se aplicó un software estadístico, (MedCalc Software® 8.0, (www.Medcalc.be)), para el cálculo del tamaño de la muestra necesaria, es decir del número de sujetos previsto, para su inclusión en el estudio. (Dicho método aparece descrito con posterioridad en el apartado 3.5, Análisis Estadístico).

Finalmente, la muestra fue formada por 100 niños de 2 a 11 años, programados para anestesia general, que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaron ninguno de los criterios de exclusión. Siendo distribuidos en 2 grupos, constituidos tal como se describe a continuación:

En el **Grupo A: CONTROL** se incluyeron 50 pacientes, con edades comprendidas entre 2 y 11 años, programados para ser intervenidos quirúrgicamente y que precisaban relajación muscular. La reversión se realizó con neostigmina 0.05 mg.kg y atropina 0.025 mg.kg. al finalizar la intervención, manteniendo un grado de **bloqueo profundo** hasta ese momento (no respuesta a TOF y PTC 1-2).

En el **Grupo B: EXPERIMENTAL** se incluyeron 50 pacientes, con edades comprendidas entre 2 y 11 años, programados para ser intervenidos quirúrgicamente y que precisaban relajación muscular. La reversión se realizó con sugammadex 4 mg.kg, al finalizar la intervención, manteniendo un grado de **bloqueo profundo** hasta ese momento (no respuesta a TOF y PTC 1-2).

En los dos grupos se mantuvo la monitorización neuromuscular, la ventilación y la hipnosis hasta alcanzar un TOF ratio ≥ 0.9 .

III.2.6. Asignación de grupo de estudio

Para la conformación de los grupos de estudio se confeccionó una tabla aleatorizada con la cual se determinó la secuencia en que serían asignados los pacientes a cada grupo de estudio. Se utilizó una aleatorización ciega, establecida por la Unidad de Bioestadística del centro coordinador, que mediante el uso de bloques balanceados, otorgaba una probabilidad de caer en uno u otro grupo del 50%.

III.2.7. Enmascaramiento

Durante la inducción anestésica y previo a la relajación muscular el investigador conocía con que fármaco, se procedería a revertir al final de la cirugía (estudio abierto), no se realizó técnica de enmascaramiento del reversor. Durante la estancia en Reanimación, el evaluador, fue un facultativo distinto al investigador del estudio y fue ciego respecto al reversor utilizado en Quirófano (simple ciego).

III.3. VARIABLES DE ESTUDIO

III.3.1. Variables principales

Las variables principales del estudio, variables dependientes, fueron:

1) Variable de Eficacia: El tiempo, en segundos, transcurrido desde que se administra la dosis de 4 mg/kg de Sugammadex o de neostigmina 0.05 mg.kg y atropina 0.025 mg.kg, hasta que se consigue un ratio T4/T1 ≥ 0.9 (ambos grupos).

2) Variable de Seguridad: Perfil de acontecimientos adversos en ambos grupos.:

- Recurarización
- Broncoespasmo
- Arritmia grave
- Hipotensión arterial que requiera su suspensión
- Otros efectos indeseables

III.3.2. Variable independiente

Tipo de reversor empleado.

III.3.3. Variables Secundarias:

1. Demográficas (variables de control)

Con la finalidad de igualar las características de los grupos de estudio y de esta manera sean comparables, se definieron las siguientes variables de control:

- Género (hombre- mujer).
- Edad (meses)
- Peso (kg)
- Talla (cm)
- Índice de Masa Corporal (IMC) (kg/m²)

2. Clínicas:

- Diagnóstico Etiológico
- Proceso Quirúrgico
- Patologías Previas

- Tratamientos concomitantes
- Cirugías Previas

3. De Eficacia

- Monitorización clínica y hemodinámica intra-operatoria y post-operatoria (15, 30, 45, 50 y 60 min tras la reversión farmacológica)
 - Ritmo y Frecuencia cardiaca (latidos/min), ECG.
 - Tensión arterial sistólica (mm de Hg)
 - Tensión arterial diastólica (mm de Hg)
 - Saturación arterial de oxígeno (%)
 - Dosis total de Rocuronio.
- Monitorización de la función neuromuscular (TOF-Watch)
 - El tiempo, en segundos, desde que se administra la dosis inicial de Rocuronio hasta que se consigue el bloqueo máximo (Onset time)
 - El tiempo, en segundos, transcurrido desde que se administra la dosis de 4mg/kg de sugammadex o neostigmina 0.05 mg.kg y atropina 0.025 mg.kg, hasta que se consigue una ratio T4/T1 > 0.8.
 - El tiempo, en segundos, transcurrido desde que se administra la dosis de 4 mg/kg de sugammadex o neostigmina 0.05 mg.kg y atropina 0,025 mg.kg, hasta que se consigue una ratio T4/T1 > 0.7.
 - Tiempo de Reparación T2 tras Sugammadex
 - Tiempo de Reparación T3 tras Sugammadex
 - Tiempo de Reparación T4 tras Sugammadex
 - Tiempo hasta Extubación tras Sugammadex

4. Evaluación clínica:

1. Nivel de consciencia subjetivo:

- A.** Despierto y Orientado
- B.** Despertable com mínima estimulación.
- C.** Responde sólo con estimulaciones táctiles.

2. Puede cooperar? No/Si

3. Puede mantener la cabeza erguida durante 5 segundos? No/Si

4. Presenta debilidad muscular? No/Si

5. Tiempo de Estancia en Reanimación

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Criterios de valoración de eficacia.

La eficacia se define como el porcentaje de pacientes, en los que se obtiene la reversión de la relajación muscular al final de la cirugía tras la administración del tratamiento, considerada ésta como la aparición de una ratio T4/T1 ≥ 0.9 . Sin que presenten variaciones hemodinámicas relevantes, ni aparición de acontecimientos adversos.

Cuando un paciente finalice de forma prematura por motivos de seguridad su participación en el estudio, se intentará recoger al menos la información relativa hasta su alta en Reanimación, y se le realizarán el resto de pruebas consideradas como práctica clínica habitual.

Descripción de los métodos para la valoración de la eficacia.

1. MONITORIZACION CLÍNICA HEMODINÁMICA

- Ritmo y Frecuencia cardiaca (latidos/min) por ECG continuo
- Tensión arterial sistólica (mm de Hg) incruenta.
- Tensión arterial diastólica (mm de Hg) incruenta.
- Saturación arterial de oxígeno (%) (pulsioximetría)
- Dosis total de Rocuronio
- Tiempo de Cirugía
- Tiempo desde administración del reversor hasta la extubación.

2. MONITORIZACIÓN DE LA FUNCIÓN NEUROMUSCULAR:

- **Relativa a Rocuronio:**

- Valor más bajo de T4/T1 ratio tras Rocuronio:
- ONSET Rocuronio:

- **Tras administración de Sugammadex:**

- T. Reparación T2 (seg) :
- T. Reparación T3:
- T. Reparación T4:

- T. Recuperación ratio T4/T1 0.7:

- T. Recuperación ratio T4/T1 0.8:

- T. Recuperación ratio T4/T1 0.9:

- T. Extubación.

3. MONITORIZACIÓN EVOLUTIVA

- Tiempo de estancia en Unidad de Reanimación-

Determinaciones de laboratorio.

Las analíticas realizadas con motivo del estudio (perfil renal, hepático, cardiológico, metabólico), previas a la inclusión ó exclusión del paciente en el estudio se consideran englobadas en la práctica clínica habitual, y fueron realizadas en el laboratorio del HCUVA.

SEGURIDAD

El equipo investigador realizó un seguimiento de los posibles acontecimientos adversos que pudieran surgir a lo largo del estudio, recogiendo el momento de aparición, su duración, intensidad, curso y desenlace, a fin de realizar una evaluación de la relación de causalidad entre el acontecimiento adverso y el medicamento.

Parámetros de seguridad.

VARIABLES DE SEGURIDAD: Monitorización de posibles efectos adversos graves:

- Falta de Reversión de la relajación neuromuscular
- Broncoespasmo
- Arritmia grave
- Hipotensión arterial que requiera suspensión del tratamiento experimental
- Otros

Criterios de imputabilidad.

Los acontecimientos adversos se clasificaron en base a su relación de causalidad con el fármaco, de acuerdo con el Algoritmo de Karch y Lasagna (1977), como:

- *Definitiva*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco, mejora con la supresión del mismo y reaparece tras su readministración.
- *Probable*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y no puede ser explicado por otras alternativas.
- *Posible*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco pero puede ser explicado por causas alternativas.
- *Condicional o Improbable*: Existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.
- *No Relacionada*: No existe secuencia temporal razonable entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento adverso, dicho acontecimiento no coincide con las reacciones adversas descritas para el fármaco y puede ser explicado por causas alternativas.

El acontecimiento adverso se clasificó también en base a su intensidad como:

- *Leve*: No causa limitación alguna para las actividades habituales. No requiere tratamiento adicional.

- *Moderado*: Causa cierta limitación de las actividades cotidianas y puede o no obligar a tomar una actitud terapéutica adicional.

- *Severo*: Produce incapacidad para realizar las actividades cotidianas y obliga a tomar una actitud terapéutica adicional.

En general deberán considerarse **reacciones adversas graves (RAG)** y/o amenazantes para la vida todos aquellos acontecimientos adversos con una relación posible o probable con la medicación y que cumplan alguno de los siguientes criterios:

- ◆ un acontecimiento que cause el fallecimiento del voluntario o paciente
- ◆ un acontecimiento que amenaza la vida del voluntario o paciente
- ◆ un acontecimiento que requiera hospitalización o la prolongación de la hospitalización ya existente
- ◆ un acontecimiento que cause invalidez o incapacidad permanente o significativa
- ◆ una sobredosis accidental o voluntaria
- ◆ un acontecimiento que ponga en evidencia una anomalía congénita o una malformación de nacimiento y los procesos malignos
- ◆ un acontecimiento médico importante, entendiéndose como tal todo acontecimiento que precise de un tratamiento intensivo urgente

Se considera un **acontecimiento adverso inesperado** aquella experiencia no descrita (en naturaleza, gravedad o frecuencia) en el Manual del producto.

Procedimientos de notificación de acontecimientos adversos

La aparición de cualquier sospecha de acontecimiento adverso (**AA**) grave e inesperado y posiblemente relacionado con el fármaco (reacción adversa), debería ser comunicada inmediatamente por teléfono al monitor del estudio a la mayor brevedad posible. Antes de los tres días siguientes al informe telefónico se enviaría una confirmación por escrito, pormenorizada y adecuadamente evaluada del suceso al promotor, siguiendo el modelo recogido en el anexo I de la Circular 15/2001 sobre ensayos clínicos con medicamentos.

Será el monitor el que se encargaría de comunicarlo al promotor, al CEIC del Centro y a las autoridades sanitarias.

En las comunicaciones iniciales y en las de seguimiento se identificará los sujetos del ensayo mediante un número de código específico para cada uno de ellos.

El promotor mantendrá un registro detallado de todos los acontecimientos adversos que le sean comunicados por los investigadores. Estos registros se presentarán a la AEMPS cuando ésta así lo solicite.

Procedimientos de notificación de acontecimientos adversos graves e inesperados.

El promotor debe notificar a la AEMPS todas las sospechas de reacciones adversas graves y a la vez inesperadas asociadas a los medicamentos en investigación según lo establecido en la normativa vigente.

El plazo máximo de notificación sería de 15 días, excepto cuando la sospecha de reacción adversa grave e inesperada haya ocasionado la muerte del sujeto, o puesto en peligro su vida, que sería comunicada en los 7 días naturales después de su conocimiento, pudiendo completar la información en los 8 días siguientes.

La comunicación a la AEMPS, Área de Ensayos Clínicos de la Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano, se realizará a través del número de fax **91 822 50 76** o mediante correo postal o entrega personal en la Unidad de Registro y Tasas de la AEMPS (Parque Empresarial Las Mercedes, edificio 8, C/ Campezo, 1. 28022 Madrid). Al CEIC del Hospital Ramón y Cajal a través del fax 91 336 88 25 / 91 336 90 16, en la dirección de correo electrónico ceic.hrc@salud.madrid.org o bien directamente en la planta –2Dcha Secretaría del CEIC.

Plan de seguimiento.

Cuando aparezca un AA en un paciente del estudio, independientemente del tipo que sea: esperado, inesperado, grave e inesperado, etc. éste se registrará convenientemente en el CRD y se mantendrá al paciente en seguimiento hasta que el acontecimiento se considere resuelto. Incluso si perdura más allá del día de la visita 6ª programada en el protocolo.

III.4. DESARROLLO DEL ESTUDIO

III.4.1. Evaluación pre-anestésica

Todos los pacientes fueron atendidos en la consulta de evaluación pre-anestésica donde fueron valorados de acuerdo al protocolo del servicio y se les explicó a sus padres ó tutores las consideraciones anestésicas por el tipo de cirugía programada, tras lo cual firmaron el consentimiento informado correspondiente.

Desarrollo del estudio.

El investigador colaborador revisó el censo de pacientes previstos para la realización de cirugía pediátrica programada de corta duración, en las consultas de Cirugía Pediátrica y Preanestesia para seleccionar a los posibles candidatos. Revisó las historias clínicas para comprobar los criterios de inclusión y exclusión, solicitó permiso al médico responsable del caso y en caso afirmativo, obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores legales.

Una vez firmado el consentimiento informado, se le asignó a uno de los 2 grupos de estudio mediante una aleatorización ciega, establecida por la Unidad de Bioestadística del centro coordinador, que otorgaba una probabilidad de caer en uno u otro grupo del 50%. La aleatorización se realizó en bloques balanceados.

III.4.2. Técnica anestésica y de monitorización.

1.- En ambos grupos todos los pacientes cumplen los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión mencionados anteriormente.

2.- **Se premedicaron** con Midazolam 0.375 mg.kg en solución oral, quince minutos antes de la cirugía. Una vez en quirófano, se procedió a la monitorización de SatO₂, ECG, PANI, BIS y Temperatura. Fueron preoxigenados previamente a la inducción.

3.- **La anestesia se indujo** con Atropina 0.01- 0.015 mg/kg y Propofol 3 mg.kg. Iniciándose, una vez dormido la monitorización de la función neuromuscular. Tras conseguir una calibración adecuada, se administró Rocuronio 0.45 mg.kg y se procedió a la intubación del paciente, cuando se alcanzaron condiciones óptimas (menos de 4 respuestas TOF), mediante laringoscopia directa.

4.-**Las condiciones de intubación** obtenidas se valoraron mediante los criterios de Goldberg³³⁰, cuya escala consta de 4 grados:

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

5.-El **mantenimiento anestésico** se realizó con Oxígeno / Óxido Nitroso (30/70), Remifentanilo 0.1 - 0.5 µg.kg.min, perfusión de Rocuronio 0.45 mg.kg.h y si lo precisaba según monitorización neuromuscular, bolos de Rocuronio 0.15 mg.kg, para mantener relajación a nivel de BNM profundo (TOF 0, PTC 1-2).

Se mantuvo una hipnosis adecuada, es decir, valores del Índice Biespectral (BIS) entre 40 y 60, empleando, en caso necesario, perfusión de Propofol TCI (< 2 µg. ml) o inhalación de Sevoflurano (< 1 CAM).

Se ajustó la ventilación mecánica, para mantener normocarbia con un end tidal de CO₂ (ETCO₂ entre 30-35 mm Hg).

La analgesia perioperatoria incluyó además de la perfusión de Remifentanilo, Tramadol 1.5 mg.kg., Metamizol 25-50 mg.kg., así como bloqueo locorregional, siempre que este estuviera indicado. La profilaxis antiemética consistió en: Ondasentron 0.15 mg.kg., Dexametasona 0.15 mg.kg., a los cuales se asoció Ranitidina 1.5 mg.kg.

Los pacientes recibieron protección térmica con mantas de aire caliente, para mantener una temperatura central, mayor o igual a 36 grados centígrados.

Si la frecuencia cardiaca (FC) o la presión arterial media (PAM), experimentaban aumentos superiores al 15% sobre los valores basales, se profundizó la anestesia.

Si la FC ó la PAM, disminuían más de un 15% sobre los valores de las cifras basales, se trataron con incremento de la Fluidoterapia, Atropina o Efedrina, según las necesidades del paciente.

6.-La función neuromuscular se monitorizó mediante **Aceleromiografía** (TOF-Watch® SX MSD Schering-Plough Corp). Se colocó el brazo izquierdo con un ángulo de 90° respecto al eje longitudinal del cuerpo. Los electrodos, previa limpieza de la piel con pasta conductora, se situaron en la trayectoria del nervio cubital, registrándose los datos “*in silico*” por medio de un software específico (TOF-Watch SX Monitor us.2.2 Organon Ltd). Una vez estabilizado el registro aceleromiográfico se administró Rocuronio 0.45 mg.kg⁻¹, intubando al paciente posteriormente, cuando se alcanzaron las condiciones óptimas para la laringoscopia directa (< 4 respuestas del TOF) .Se colocó el acelerómetro en la superficie volar del dedo pulgar y el termistor de temperatura en la eminencia tenar (Figura 27). Mediante medios físicos se mantuvo la temperatura periférica por encima de 32° C. Tras la inducción anestésica, se inició un periodo de estabilización (estimulación tetánica 50 Hz durante 5 segundos) seguida de TOF supramaximales durante al menos 3 minutos (periodo de calibración). La estimulación TOF se repitió las veces necesarias hasta alcanzar valores de calibración óptimos.



Fig. 27. Monitorización BNM (Aceleromiografía).

7.-Una vez **finalizada la intervención** y con un bloqueo de relajación profunda (no respuesta del TOF y PTC 1-2) (Figura 28), se administró Neostigmina 0.05 mg.kg y Atropina 0.025 mg.kg, (**Grupo A**) o 4 mg/kg de Sugammadex (**Grupo B**). Manteniendo la monitorización neuromuscular, la ventilación y la hipnosis hasta alcanzar un TOF ratio ≥ 0.9 (Figura 29, cronograma del proceso).

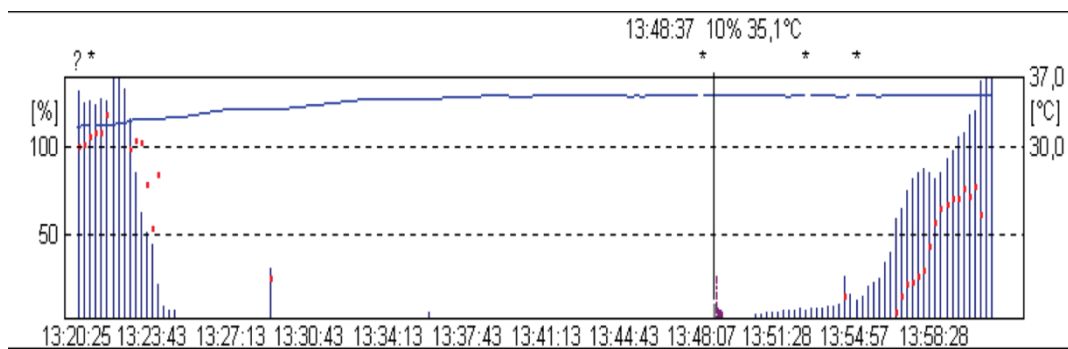


Fig. 28. Ejemplo de BNM profundo.

8.- La Calidad de la Recuperación: Se evaluó mediante pruebas clínicas y se confirmó mediante monitorización neuromuscular.

Definimos Tratamiento reversor convencional a la administración de Neostigmina 0.05 mg/kg y Atropina 0.025 mg/kg cuando finalice la intervención.

Definimos como respuesta al tratamiento, la recuperación de la función neuromuscular ($T4/T1 \geq 0.9$).

Definimos el fracaso terapéutico como la ausencia de respuesta al tratamiento. En estos casos, a criterio del médico responsable, se mantendría el soporte ventilatorio y la medicación hipnótica hasta la recuperación de la función neuromuscular, con la consiguiente extubación.

9.- Evaluación postanestésica: Tras la intervención quirúrgica los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Reanimación, donde se les realizó una primera evaluación, que incluía:

- La presencia de signos clínicos de bloqueo residual:

- Nivel de consciencia (Despierto orientado - Despierto con mínimo estímulo - Despierto solo ante estimulación intensa - No despertable).
- Efectividad de la tos.
- Capacidad de mantener la cabeza erguida durante 5 segundos.

.- Monitorización Hemodinámica y Respiratoria, que incluye: presión arterial sistólica (PAS); presión arterial media (PAM); presión arterial diastólica (PAD); frecuencia cardíaca (FC); frecuencia respiratoria (FR) y pulsioximetría (Sat.O₂).

.-Vigilancia de Efectos Adversos (Recurarización, Broncoespasmo, Arritmias, Alargamiento QT, náuseas/vómitos, Otros) .

Estos parámetros fueron evaluados al ingreso, a los 15 minutos, a los 30 minutos y al alta en la Unidad.

El tiempo de estancia en Reanimación y los tratamientos concomitantes, fueron registrados.

Cualquier incidencia durante el estudio era anotada en la hoja de recogida de datos, en el apartado de observaciones.

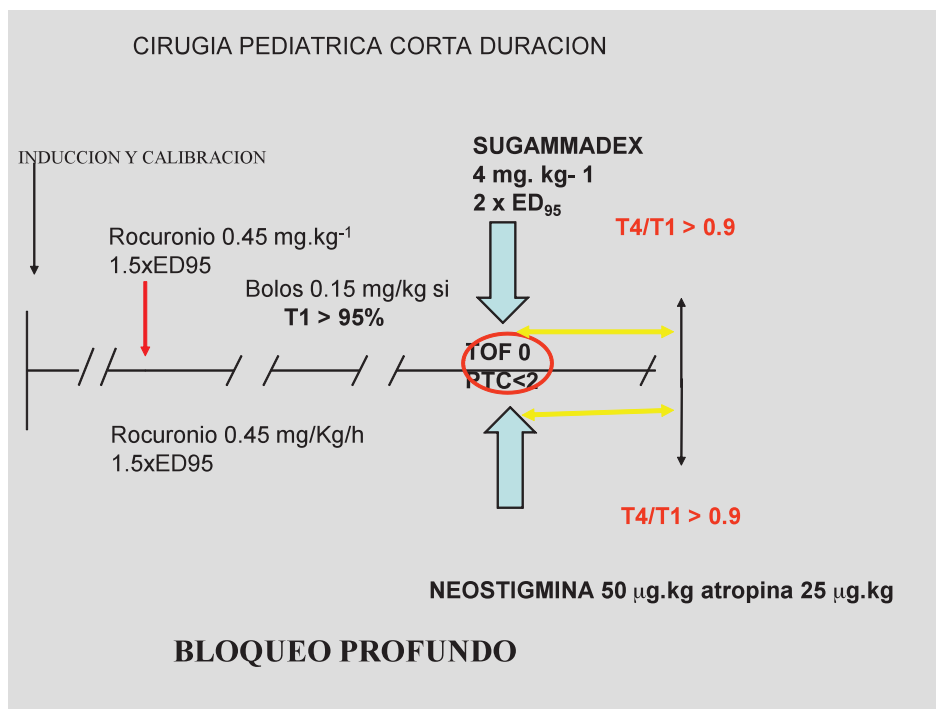


FIGURA 29: CRONOGRAMA DEL PROCESO

III.4.3. Recolección de datos

Los datos obtenidos de cada paciente, en la evaluación pre-anestésica, antes de la intubación y durante el procedimiento, se registraron en hojas confeccionadas específicamente para el estudio (Figuras 30,31 y 32).

PACIENTE NÚMERO _____	CIR. PEDIATRICA GRUPO: _____	FECHA ___ / ___ / ___						
Edad <input type="text"/> Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/> Peso(kg) <input type="text"/> Altura(cm) <input type="text"/> Hipertensión <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus _____ Otras enfermedades _____ _____ _____	<u>Cirugías previas</u> _____ _____ <u>Medicación</u> _____ _____ _____ _____	IMC (índice masa corporal) = TBW(kg)/altura (m) ² . <input type="text"/> Kg/m ² Bloqueo profundo 2 – 11 años						
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;"><u>TIEMPOS DE EXTUBACION Y RECOBRO</u></td> <td style="width: 40%;"><u>Tipo Cirugía:</u></td> </tr> <tr> <td colspan="2"> Ocurrió re-ararización? No / Si → Valor mas bajo de T4/T1 ratio _____ ↓ Tiempo de recobro a T4/T1 a 0.9 _____ </td> </tr> <tr> <td colspan="2"> 1. Nivel de conciencia subjetivo: a) Despierto y orientado b) Despertable con mínima estimulación, c) Responde solo con estimulaciones táctiles. 2. Puede cooperar? No /Si → Si la respuesta es afirmativa, continuar con preguntas 3 y 4. 3. Puede mantener la cabeza erguida durante 5 segundos No/Si 4. Presenta debilidad muscular ? No/Si </td> </tr> </table>			<u>TIEMPOS DE EXTUBACION Y RECOBRO</u>	<u>Tipo Cirugía:</u>	Ocurrió re-ararización? No / Si → Valor mas bajo de T4/T1 ratio _____ ↓ Tiempo de recobro a T4/T1 a 0.9 _____		1. Nivel de conciencia subjetivo: a) Despierto y orientado b) Despertable con mínima estimulación, c) Responde solo con estimulaciones táctiles. 2. Puede cooperar? No /Si → Si la respuesta es afirmativa, continuar con preguntas 3 y 4. 3. Puede mantener la cabeza erguida durante 5 segundos No/Si 4. Presenta debilidad muscular ? No/Si	
<u>TIEMPOS DE EXTUBACION Y RECOBRO</u>	<u>Tipo Cirugía:</u>							
Ocurrió re-ararización? No / Si → Valor mas bajo de T4/T1 ratio _____ ↓ Tiempo de recobro a T4/T1 a 0.9 _____								
1. Nivel de conciencia subjetivo: a) Despierto y orientado b) Despertable con mínima estimulación, c) Responde solo con estimulaciones táctiles. 2. Puede cooperar? No /Si → Si la respuesta es afirmativa, continuar con preguntas 3 y 4. 3. Puede mantener la cabeza erguida durante 5 segundos No/Si 4. Presenta debilidad muscular ? No/Si								

Figura 30 : HOJA DE REGISTRO Y EVALUACIÓN DE DATOS

GRUPO A: NEOSTIGMINA

FARMACOS ADMINISTRADOS _____

0h

PROPOFOL

ROCURONIO
0,45 mg·kg 1 min

REMIFENTANILO
0,1-0,5 µg·kg·min

Periodo estabilización y calibración TOF Watch

Propofol TCI o SEVOFLUORANO (Bis <60)

0,45MG/KG/H
0,15 mg.kg si 2.3 TOF

0,1-0,5 µg·kg·min

FIN CIRUGIA

Neostigmina 50 µg.kg + atropina 25 µg.kg-1

DOSIS TOTAL =

DOSIS TOTAL =

DOSIS TOTAL =

TIEMPO =

TIEMPO TOTAL =

T4/T1>0,9 EXTUBACION

TIEMPO	0	15	30	45	1h	1h15	1h30	1h45	2h	2h15	2h30	2h45	3h	3h15	3h45	4h	4h15	4h30	4h45	
BP sys																				
BP dias																				
HR																				
SatO2%																				
CO2																				
TOF ratio																				
TOF count																				

TIEMPO (min)	0	2	5	10	30
Sugammadex					
BP sys					
BP dias					
HR					

Tiempo de reparación T2 _____ Tiempo de recuperación ratio T4/T1 0.7 _____

Tiempo de reparación T3 _____ Tiempo de recuperación ratio T4/T1 0.8 _____

Tiempo de reparación T4 _____ Tiempo de recuperación ratio T4/T1 0.9 _____

Figura 31: HOJA DE REGISTRO QUIRÚRGICO GRUPO A: NEOSTIGMINA.

GRUPO B : SUGAMMADEX

FARMACOS ADMINISTRADOS _____

0h

PROPOFOL

ROCURONIO
0,45 mg·kg 1 min

REMIFENTANILO
0,1-0,5 µg·kg·min

Periodo estabilización y calibración TOF Watch

Propofol TCI o SEVOFLUORANO (Bis <60)

0,45/mg/kg/h
0,15 mg.kg si 2.3 TOF

0,1-0,5 µg·kg·min

FIN CIRUGIA

SUGAMMADEX 4 mg·kg-1

DOSIS TOTAL =

DOSIS TOTAL =

DOSIS TOTAL =

TIEMPO =

TIEMPO TOTAL =

T4/T1>0,9 EXTUBACION

TIEMPO	0	15	30	45	1h	1h15	1h30	1h45	2h	2h15	2h30	2h45	3h	3h15	3h45	4h	4h15	4h30	4h45	
BP sys																				
BP dias																				
HR																				
SatO2%																				
CO2																				
TOF ratio																				
TOF count																				

TIEMPO (min)	0	2	5	10	30
Sugammadex					
BP sys					
BP dias					
HR					

Tiempo de reparación T2 _____ Tiempo de recuperación ratio T4/T1 0.7 _____

Tiempo de reparación T3 _____ Tiempo de recuperación ratio T4/T1 0.8 _____

Tiempo de reparación T4 _____ Tiempo de recuperación ratio T4/T1 0.9 _____

Figura 32: HOJA DE REGISTRO QUIRÚRGICO GRUPO B: SUGAMMADEX.

La recogida de variables fue realizada (Figura 33):

- Visita 1ª.-Consulta de Cirugía Pediátrica: Se registraron variables secundarias demográficas, clínicas y analíticas, y se realizó un consentimiento informado de cirugía.
- Visita 2ª.- Consulta de Preanestesia: Se registraron variables secundarias (demográficas, clínicas y analíticas, y se realizó un consentimiento informado de anestesia).
- Visita 3ª.- Quirófano Infantil: Aleatorización y técnica anestésica y quirúrgica según protocolo. Monitorización de la función neuromuscular durante todo el procedimiento. Recogida de valores relativos a dosis total y efectos de Rocuronio. Registro de Tratamientos concomitantes.
- Visita 4ª.-Quirófano Infantil: Fin de la cirugía. Administración del tratamiento de estudio y registro de variables primarias de eficacia y seguridad y de variables secundarias relacionadas con la recuperación de la función neuromuscular, recuperación clínica y la evaluación hemodinámica y electrocardiográfica. Registro del tiempo total de cirugía y tiempo desde administración de fármacos reversores hasta extubación. Registro de Tratamientos concomitantes.
- Visita 5ª.- Monitorización a la llegada a Reanimación de variables clínicas de recuperación neuromuscular, hemodinámicas y de seguridad. Registro de Tratamientos concomitantes.
- Visita 6ª (Final): Finalización de estancia en Reanimación. Recogida de variables clínicas, hemodinámicas y de seguridad. Registro del tiempo total de estancia en Reanimación. Registro de Tratamientos concomitantes.

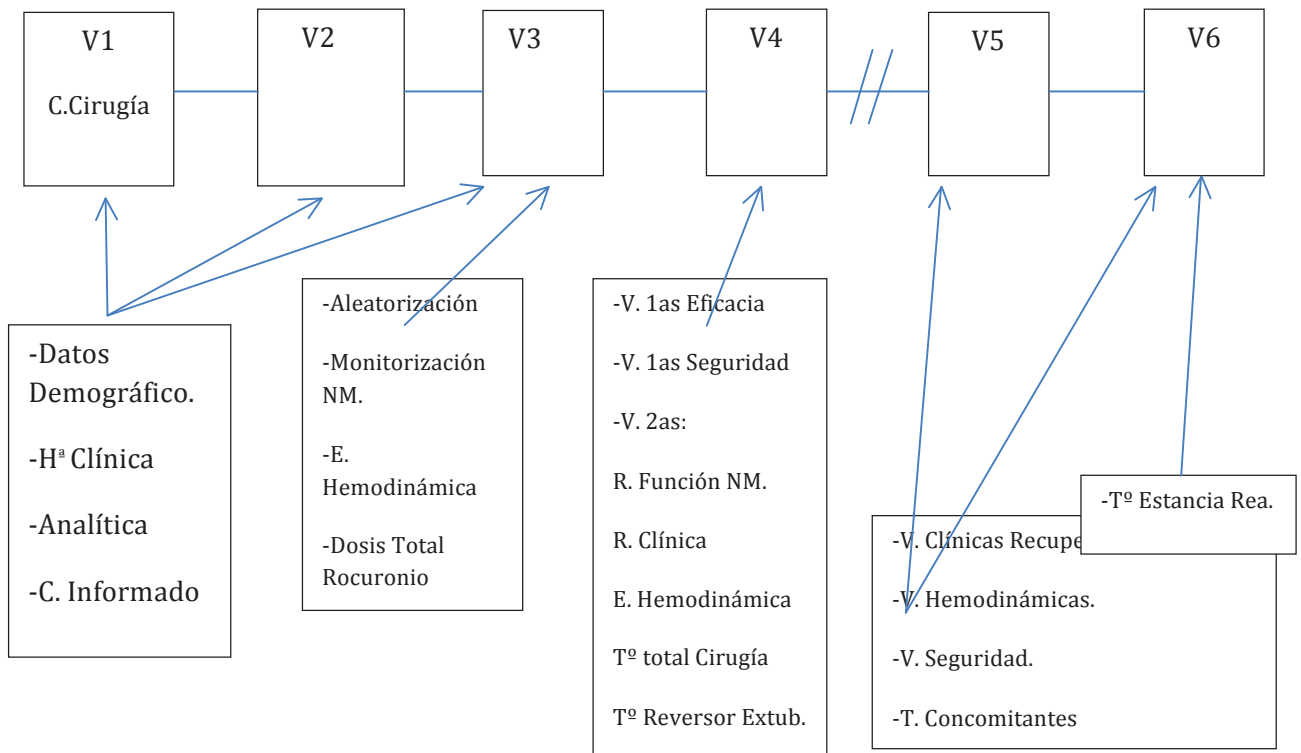


FIGURA 33 : CRONOGRAMA DE RECOGIDA DE VARIABLES.

ETAPAS DE DESARROLLO Y DISTRIBUCIÓN TAREAS :

El tiempo previsto para la realización global del proyecto fue distribuido en las siguientes etapas:

1ª etapa: Esta etapa se realizó en las consultas de cirugía pediátrica y preanestesia del hospital universitario incluido en el estudio. Se hizo una recolección de pacientes que cumplieran criterios de inclusión y no tuvieran ningún criterio de exclusión. Se suministró la información pertinente y se redactó un consentimiento informado para los tutores legales del niño a los que se les pidió su autorización por escrito en documento oficial.

2ª etapa: En los quirófanos infantiles del HCUVA, se realizaron los procedimientos quirúrgicos programados y la administración de agentes relajantes FBNMND y sus correspondientes reversores según cronograma y hojas de recogida de datos. (Figuras 30, 31, 32 y 33).

3ª etapa: Valoración de prueba piloto inicial cuando se obtuvieron datos de 10 pacientes en cada grupo. Reevaluación de tareas y resultados. Valoración de resultados obtenidos cada mes.

4ª etapa: Cuando se realizó la finalización de recogida de datos, se dedicó el tiempo posterior a la tabulación y análisis de datos, valoración de resultados, difusión de los mismos de forma oral y escrita en las sociedades anestesiológicas y farmacológicas correspondientes.

LUGAR DE REALIZACIÓN DEL PROYECTO : Se realizó en las consultas de preanestesia y cirugía, así como en los quirófanos infantiles del HCUVA.

3.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.5.1. Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño de la muestra necesaria se ha utilizado MedCalc Software® 8.0, (www.Medcalc.be).

Se ha pretendido contrastar la hipótesis de que existe diferencia entre grupos, respecto al tiempo necesario para alcanzar una relación $T4/T1 \geq 0.9$. Tras revisar la literatura publicada, se ha considerado clínicamente significativa, una diferencia máxima previsible del tiempo en alcanzar un $T4/T1 \geq 0.9$, entre los dos grupos, mayor de 60 segundos. Asumiendo una probabilidad de error tipo I del 0.05 ($\alpha = 0.05$), una probabilidad de error tipo II de 0.10 ($\beta = 0.10$) y una potencia estadística del 90% ($1-\beta = 0.9$), con una desviación estándar máxima de 20 segundos. Se necesitarían al menos 47 pacientes por grupo. Para compensar posibles pérdidas (menos del 10%), durante el seguimiento, se deberían incluir 50 pacientes por grupo.

3.5.2. Métodos estadísticos.

Las variables cuantitativas se describieron mediante la media, mediana, la desviación típica, el intervalo de confianza al 95%, el rango intercuartílico y los valores mínimo y máximo. Esta descripción se realizó para la muestra total y estratificado por rama de tratamiento aleatorizado.

Las variables cualitativas se presentaron en forma de tabla incluyendo las frecuencias relativas y absolutas, tanto para los grupos de tratamiento como para la población global.

Las condiciones de aplicación de los análisis estadísticos se verificaron previamente a los mismos. La normalidad fue contrastada mediante el test de Kolmogorov – Smirnoff y la homocedasticidad mediante la prueba de Levene. En caso de incumplimiento de alguna de las condiciones se procedió al análisis mediante pruebas no paramétricas.

La homogeneidad de la población con respecto a variables demográficas, antecedentes médicos y otros parámetros clínicos fue analizada basalmente. Para las variables cuantitativas se desarrollaron comparaciones de t-Student entre los dos brazos del estudio en caso de normalidad y pruebas no paramétricas de U-Mann-Whitney en caso contrario. Las variables cualitativas fueron analizadas mediante test de homogeneidad basados en la distribución χ^2 cuando los valores esperados lo hagan posible y mediante test exactos de Fisher en caso contrario.

Para el análisis principal de eficacia se compararon mediante una prueba de homogeneidad de proporciones, las proporciones de pacientes que alcanzan la reversión neuromuscular al final de la cirugía, en ambos grupos de tratamiento. Esta prueba estuvo basada en la chi-cuadrado, si las frecuencias esperadas en todas las celdas de la correspondiente tabla 2x2 son mayores de 5. En caso contrario se empleó la prueba exacta de Fisher. La magnitud de la diferencia entre estas proporciones se presentó como Riesgo Relativo (RR) y su Intervalo de Confianza (IC) 95%.

En un análisis secundario multivariante se trató de ajustar las diferencias halladas en función de variables clínico-demográficas que pudieran considerarse desbalanceadas en el momento de la inclusión de los pacientes en el estudio.

No se plantean a priori análisis de subgrupos.

3.5.3. Nivel de Significación.

Todos los resultados se consideraron significativos para un nivel $\alpha < 0,05$ para el valor de p y en los casos en que se dio este valor se evaluó la precisión del resultado calculando el Intervalo de Confianza al 95% (IC 95%).

3.5.4. Procesamiento de datos

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo con el programa SPSS V.18 (SPSS/PC Inc., Chicago, Illinois, USA). Se detalló un plan de análisis antes del cierre de la base de datos. El análisis se realizó por la Unidad de Bioestadística de la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia (FFIS).

Criterios para la finalización del ensayo.

No se plantearon análisis intermedios ni finalizaciones prematuras del ensayo. El ensayo finalizó cuando se reclutaron la totalidad de los pacientes previstos.

Pérdida de datos.

No se plantearon métodos de imputación para los valores perdidos para las variables principal y secundarias de eficacia.

Selección de sujetos para el análisis.

Se definen las poblaciones de intención de tratar (PIDT) y la población por protocolo (PPP). La PITT la componen todos los sujetos participantes aleatorizados independientemente del tratamiento finalmente recibido e independientemente de si finalizan el protocolo completo. En esta PIDT los sujetos fueron analizados según el grupo de aleatorización al que fueron asignados. La PPP la compusieron los sujetos que no realizaron ninguna violación del protocolo, finalizándolo en el grupo en el que fueron aleatorizados.

IV. RESULTADOS

IV.- RESULTADOS:

El objetivo principal del presente estudio ha sido comparar la eficacia y seguridad de la reversión con Sugammadex del bloqueo neuromuscular profundo (sin respuesta al TOF y PTC 1-2), inducido y mantenido con Rocuronio en pacientes pediátricos programados para cirugía electiva de corta duración, comparándolo con la técnica clásica de reversión con Neostigmina.

A. OBJETIVO PRINCIPAL DE EFICACIA

Sugammadex obtiene la reversión de la relajación neuromuscular profunda inducida por Rocuronio, es decir, la consecución de $T4/T1 \geq 0.9$ en 1.17 ± 0.7 min (0.3-3), $X \pm SD$ (Rango 0)), frente a los 12.66 ± 10.93 (4.2-79), que se necesitaron en el grupo en el que se administró Neostigmina como reversor ($p < 0.0001$).

El tiempo máximo requerido hasta la obtención de $T4/T1 \geq 0.9$, fue de 79 minutos. Dicho tiempo máximo se registró en un paciente perteneciente al Grupo A (Neostigmina) que presentó recurarización tras su administración. Lo que se puede considerar un fracaso terapéutico. Fue preciso mantener durante 79 minutos el soporte ventilatorio y la medicación hipnótica, hasta la recuperación de la función neuromuscular y la posterior extubación.

El valor de tiempo mínimo hasta $T4/T1 \geq 0.9$, fue de 15 segundos en un paciente perteneciente al grupo B (Sugammadex). Todos los pacientes del grupo B (Sugammadex), reversionaron el bloqueo neuromuscular profundo ($T4/T1 \geq 0.9$) en menos de 4 minutos.

En relación al grupo A (Neostigmina), un 52% de los pacientes precisaron más de diez minutos para revertir la relajación, un 25% más de 15 minutos, un 8% más de 20 minutos, llegando en un caso, ya comentado anteriormente, a 79 minutos.

B. OBJETIVO PRINCIPAL DE SEGURIDAD

Respecto a la seguridad de los fármacos reversores utilizados: los efectos adversos observados, se presentaron fundamentalmente en el grupo A (Neostigmina), en el que se observó descenso de la FC al 20% de FC previa a la administración del reversor al final de la cirugía. El valor medio de la reducción de la FC en este subgrupo fue del 34% del valor basal, precisando tratamiento de la bradicardia (BC) con atropina en un 91 % de los casos en los que la reducción de la FC fue $\geq 20\%$ del valor basal. Se presentaron también dos casos de broncoespasmo en el grupo Neostigmina, que precisaron tratamiento con

corticoides e inhaladores (Salbultamol) y un 6% de los pacientes presentaron vómitos.

Sugammadex no presentó ningún acontecimiento adverso grave, y ninguna BC importante, sólo dos pacientes tuvieron vómitos leves.

C. OBJETIVOS SECUNDARIOS

Con respecto a los objetivos secundarios, no hubo diferencias significativas entre grupos respecto a datos demográficos (edad, peso, sexo), parámetros hemodinámicos previos a la cirugía, patologías previas, cirugías previas, medicación asociada, tipo de cirugía, datos relativos al relajante (inicio de acción-onset de Rocuronio, bloqueo máximo y dosis total de Rocuronio), tiempo de cirugía, fármacos intraoperatorios, temperatura, parámetros hemodinámicos y de ventilación intraoperatorios, valores relativos a la relajación durante la cirugía (TOF Ratio/TOF Count).

Sí se observaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la relajación residual, estando alargados en el grupo de Neostigmina los tiempos de reversión de relajación:

Tiempo hasta T2, hasta T3, hasta T4, $T4/T1 \geq 0.7$ y $T4/T1 \geq 0.8$. Con diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo Sugammadex. (TABLA 8).

El tiempo de extubación fue de 16.7 ± 10.8 con Neostigmina frente a 2.3 ± 0.87 con Sugammadex ($p < 0.0001$).

Tabla 8. Tiempos de reversión de la relajación.

Tiempo (Min)	Neostigmina	Sugammadex	p<
T2	3.42 ± 6.66	0.68 ± 0.47	$p < 0.05$
T3	3.42 ± 7.13	0.69 ± 0.46	$p < 0.01$
T4	3.68 ± 7.20	0.71 ± 0.46	$p < 0.005$
$T4/T1 \geq 0.7$	8.76 ± 10.63	1.061 ± 0.73	$p < 0.0001$
$T4/T1 \geq 0.8$	10.27 ± 10.71	1.17 ± 0.91	$p < 0.0001$
$T4/T1 \geq 0.9$	12.66 ± 10.93	1.17 ± 0.7	$p < 0.0001$
Tº Extubación	16.7 ± 10.8	2.7 ± 1.7	$p < 0.0001$

Neostigmina produjo alteraciones en el ECG; Bradicardia (BC) en el 66.6 % de pacientes con un 32 % de pacientes con alargamiento de QT y descenso de la FC, de hasta un 47 % respecto al valor previo a su administración, lo que no se observó en el grupo B: Sugammadex, que no tuvo variaciones en el QT.

La morbilidad postoperatoria inmediata fue superior con Neostigmina (Bradycardia-Broncoespasmo-Vómitos), lo que era algo conocido previamente.

Sólo hubo un caso de retirada en el grupo B: Sugammadex, debido a una resistencia del paciente respecto a la administración del relajante Rocuronio (es conocida la existencia de una posible variabilidad individual respecto a la relajación producida por este fármaco), dicho paciente precisó dosis repetidas y muy elevadas de este relajante, lo que obligó a su retirada del estudio.

Como tratamientos concomitantes necesarios se ha utilizado:

- Atropina para tratar las bradicardias asociadas a Neostigmina
- Metil-prednisolona y Salbutamol inhalado por los broncoespasmos observados.

El tiempo de estancia en reanimación fue similar en ambos grupos, no presentando en este periodo ningún acontecimiento adverso, ni reoxygenización en ninguno de los dos grupos.

A continuación, pasamos a describir estos resultados, distribuidos según las distintas fases de obtención de datos y desarrollo del estudio.

- A.- Resultados obtenidos durante la visita preanestésica.
- B.- Resultados obtenidos durante el proceso quirúrgico.
- C.- Resultados obtenidos tras la administración del reversor.
- D.- Resultados obtenidos durante la estancia en Reanimación

A.- RESULTADOS DE LA VISITA PREANESTESICA

En relación a la visita preanestésica, no existen diferencias significativas entre grupos, respecto a datos demográficos (edad, peso, sexo), variables hemodinámicas, patologías previas, cirugías previas, medicación asociada y tipo de cirugía.

En la tabla 9 aparecen reflejadas las características demográficas correspondientes a sexo, edad, talla y peso, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 9. Características demográficas por grupo de estudio.

CARACTERÍSTICAS	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50)	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49)	P <
Relación Hombre/Mujer (%)	H 63.5% - M 36.5%	H 72.3% - M 27.7%	NS
	X ± SD (Min-Max)	X ± SD (Min-Max)	P <
Edad (meses) (años)	59.67 ± 26.25 (24-118) 4.97 ± 2.18 (2-9.83)	59.81 ± 25.70 (24-131) 4.98 ± 2.14 (2-10.9)	NS
Talla (cm)	111.29 ± 17.99 (82-184)	108 ± 13.56 (80-146)	NS
Peso (Kg)	21.03 ± 8.59 (11-51)	19.41 ± 6.04 (10-35)	NS

En relación a los parámetros hemodinámicos basales, no se han observado diferencias estadísticamente significativas en los valores de FC, TAS y TAD en ambos grupos, siendo dichos valores similares (tabla 10, figura 34).

Tabla 10. Parámetros hemodinámicos basales por grupo de estudio.

PARÁMETRO EVALUADO	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50) X ± SD (Min-Max)	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49) X ± SD (Min-Max)	P <
FC (lat./min)	101±18.67 (65-151)	100±14.89 (65-132)	NS
TAS (mmHg)	101±13.76 (58-123)	100±10.70 (70-125)	NS
TAD (mmHg)	57±9.53(42-84)	55±8.82 (38-71)	NS

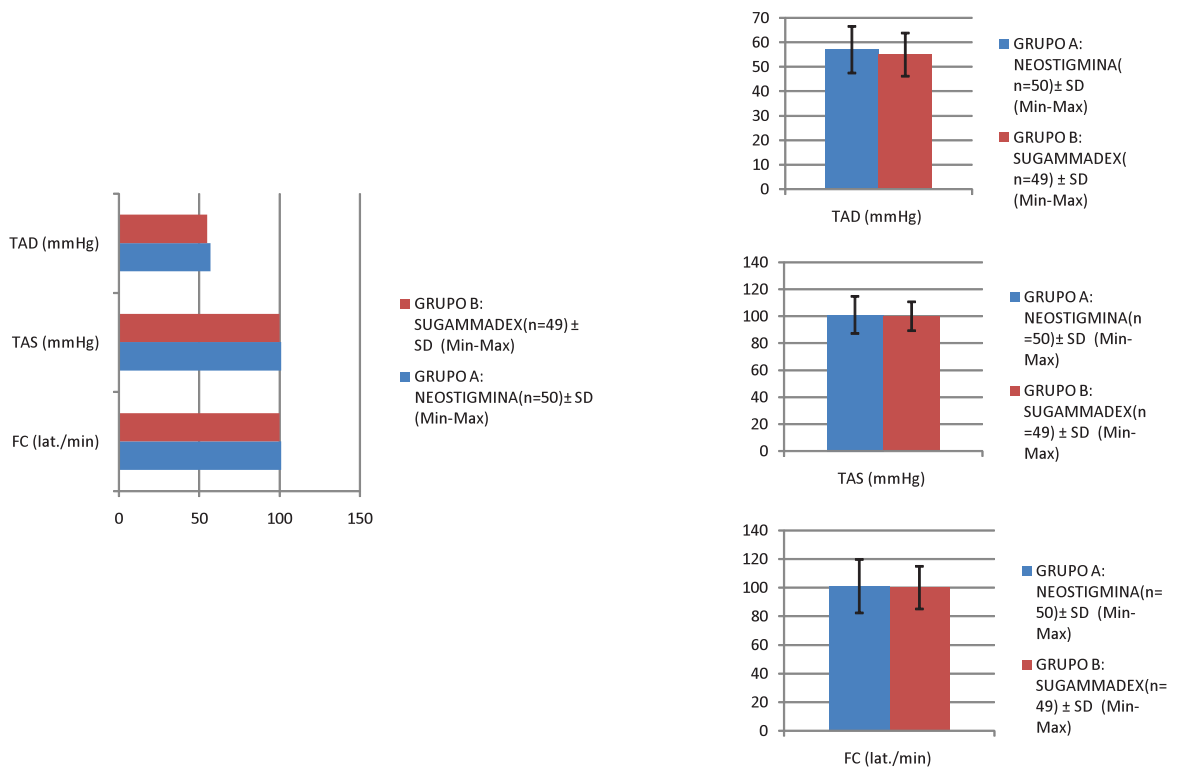


Figura 34. Parámetros hemodinámicos basales, por grupo de estudio.

En la Tabla 11 y figuras 35 y 36 se describen los antecedentes médicos previos de cada grupo y en la Tabla 12 y figuras 37 y 38, aparecen reflejadas las distintas especialidades quirúrgicas correspondientes a cada grupo.

Tabla 11. Antecedentes clínicos previos por grupo de estudio

	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50) % Pacientes	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49) % Pacientes	P <
Otras patologías	NO (78.8%)-SI (21.2%)	NO (72.3%)-SI (27.7%)	NS
Medicación asociada	NO (94.2%)-SI (5.8%)	NO (87.21%)-SI (12.81%)	NS
Cirugías previas	NO (73.1%)-SI (26.9%)	NO (78.7%)-SI (21.3%)	NS

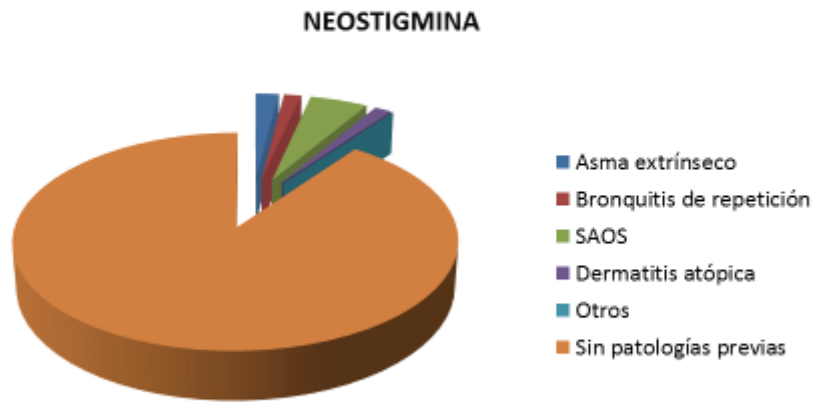


Figura 35. Patologías previas. GRUPO A: NEOSTIGMINA

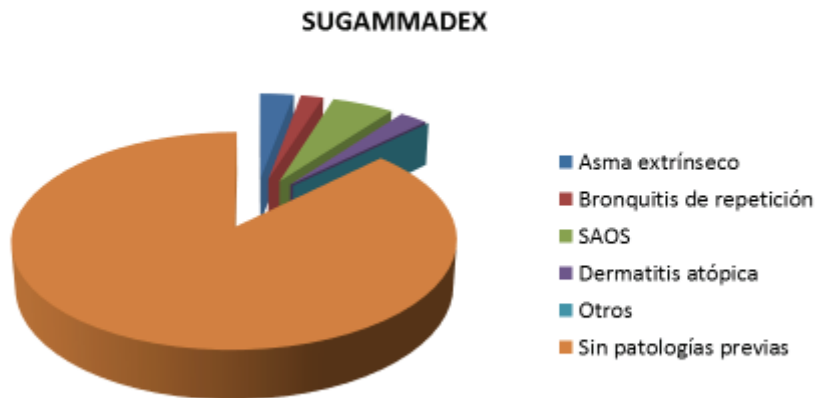


Figura 36. Patologías previas. GRUPO B: SUGAMMADEX.

Tabla 12. Especialidad quirúrgica por grupo de estudio.

	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50) % Pacientes	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49) % Pacientes
CIRUGÍA GENERAL PEDIÁTRICA	40 %	46 %
ORL	38 %	30 %
OFT	18 %	22 %
CMF	2 %	--
C PLASTICA	2 %	--
TRAUMA	--	2 %

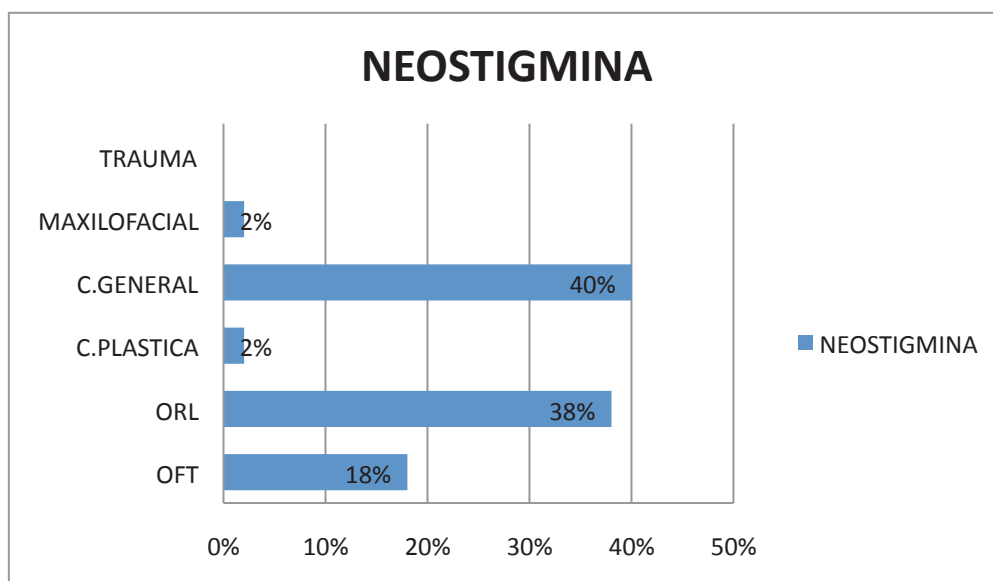
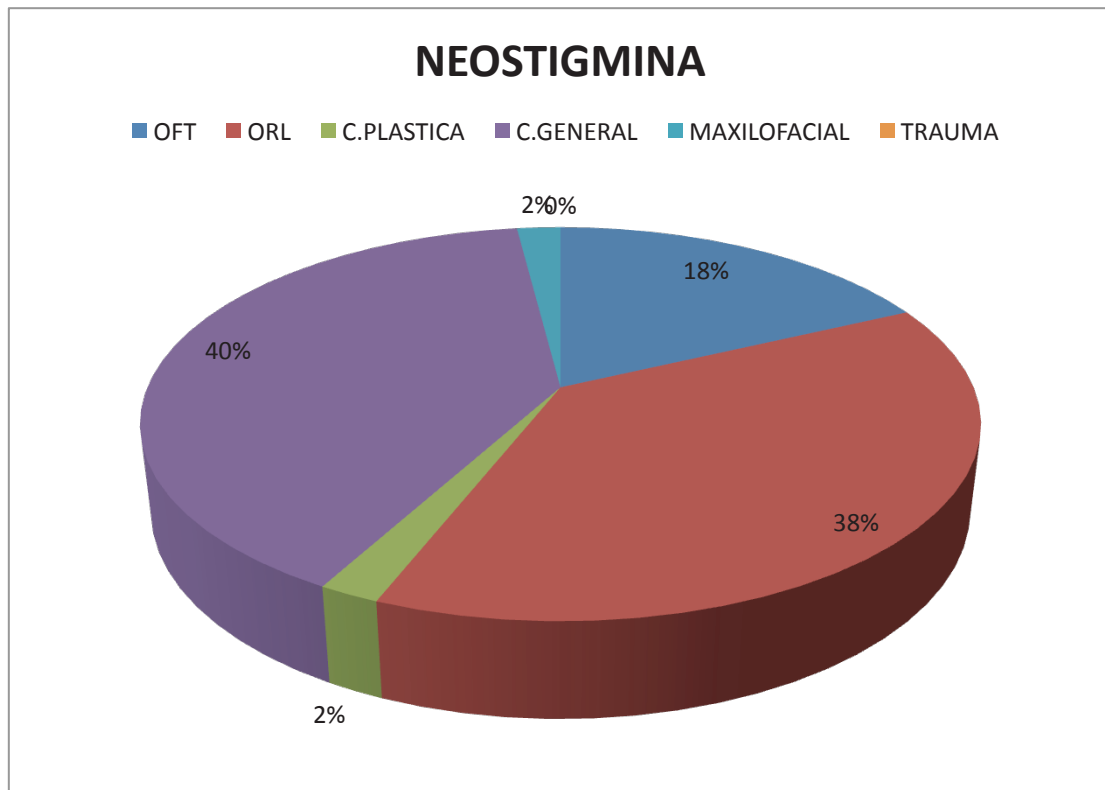


Figura 37. Especialidad quirúrgica en el grupo A : NEOSTIGMINA.

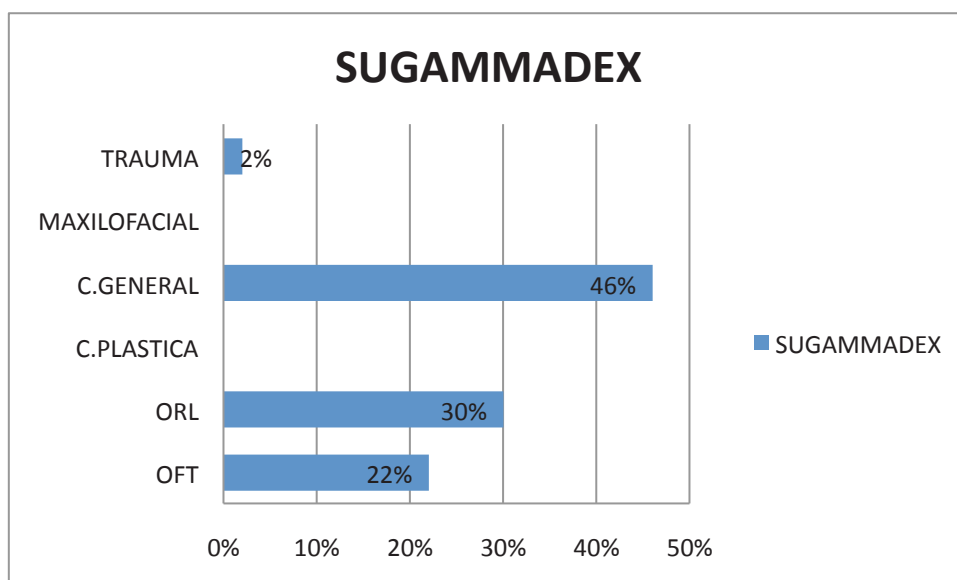
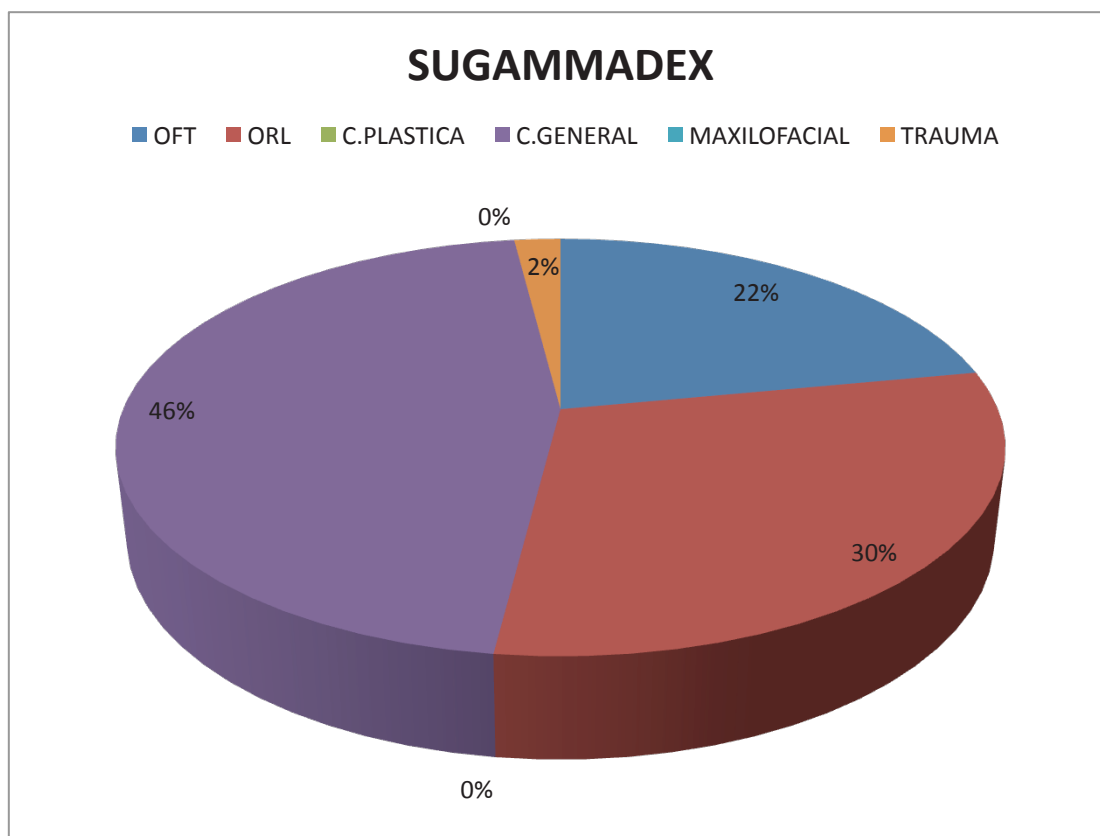


Figura 38. Especialidad quirúrgica en el grupo B :SUGAMMADEX

En las Tablas 13 y 14, aparecen descritos los diagnósticos, técnicas quirúrgicas y especialidad correspondientes de cada uno de los pacientes en los distintos grupos A y B.

Tabla 13. Diagnóstico y técnica quirúrgica en el grupo A:

GRUPO A: NEOSTIGMINA (N=50)		
DIAGNÓSTICO	TÉCNICA QX	ESPECIALIDAD
Luxación cristalino	Cataratas	OFT
Hipertrofia amígdalas	Amigdalectomía	ORL
Hipertrofia amígdalas	HAVR	ORL
Nevus	Exéresis	C Plástica
Ret. Testículos	Orquidopexia	C General
Hipertrofia adenoidea	VA	ORL
Blefarofimosis	Blefaroplastia	OFT
Quilotorax-Rechazo derivación pleuro-peritoneal	Retirada de la derivación pleuro-peritoneal	C General
SAOS moderada	Reducción amigdalar	ORL
Hernia inguinal derecha	Herniorrafia	C General
Estrabismo	Corrección estrabismo	OFT
Estrabismo	Corrección estrabismo	OFT
Hipertrofia adenoamigdalar	HAVA	ORL
OSM oído izquierdo	DTT oído izquierdo.Revisión oído derecho + Revisión VA	ORL
Malformación venosa borde órbita ojo izquierdo	Extirpación	C General
Endotropia precoz	Corrección estrabismo	OFT
Fimosis	Circuncisión	C General
Otitis seromucosa oído izquierdo	DTT oído izquierdo	ORL
Hipertrofia amígdalas	HAVR	ORL
SAOS	RA+VA	ORL
Exotropia	Corrección Exotropia	OFT
Hipertropia Ojo izquierdo	Corrección quirúrgica	OFT
HAVA	VA+RA	ORL
HAVA	HAVA	ORL
HAVA	VA+RA	ORL
Malformación venosa párpado inferior izquierda	Exéresis malformación	C General
Estrabismo	Corrección estrabismo	OFT
HAVA	VA+RA	ORL
Catarata	Corrección	OFT
HAVA	VA+RA	ORL
Hernia Inguinal Derecha + Quiste Nuch	Herniorrafia	C General
Hernia Inguinal Derecha	Herniorrafia	C General
Quiste dermoide cervical	Quistectomía	C General
Hipertrofia Adenoamigdalar + Otitis serosa	Adenoamigdalar + OTT	ORL
Atrofia testicular	Laparoscopia exploradora	C General

HAVR	HAVA	ORL
HAVA	HAVA	ORL
Hidrocele derecho + Frenillo	Hidrocelectomía + Frenulectomía	C General
HAVA	HAVA	ORL
HAVA	HAVA	ORL
Criptorquidia	Orquidopexia	C General
Fisura labiopalatina	Palato plastia funcional + Retoque nasal	Maxilofacial.
Hipospadias	Corrección	C General
Hipospadias	Corrección	C General
Fimosis	Circuncisión	C General
Hipospadias	Corrección	C General
Retención testicular izquierda	Criptorquidia izquierda	C General
Criptorquidia izquierda	Laparoscopia diagnóstica	C General
Tumoración costal	Exéresis	C General
Hemangioma Tórax	Exeresis hemangioma Tórax	C General

Tabla 14. Diagnóstico y Técnica quirúrgica en el grupo B:

GRUPO B: SUGAMMADEX (N=49)		
DIAGNÓSTICO	TÉCNICA QX	ESPECIALIDAD
Hipertrofia amigdalar	VA+Reducción amigdalar	ORL
Hipertrofia adeno-amigdalar	HAVA	ORL
Hipertrofia amigdalar	Amigdalectomía	ORL
Hemangioma labio superior	Extirpación parcial	C General
Malformación linfática pared abdominal	Resección	C General
Hipertrofia adeno-amigdalar	HAVA	ORL
Retención testicular izquierda	Orquidopexia	C General
Hipertrofia adeno-amigdalar	HAVA	ORL
Hipertrofia amigdalar	VA+Reducción amigdalar	ORL
Endotropia	Cirugía de estrabismo en ambos ojos	OFT
Hipertrofia amigadalar	Reducción amigdalar	ORL
Estrabismo	Corrección Estrabismo	OFT
HAVA	HAVR	ORL
HAVA	Reducción amigdalar-VA-DTTB	ORL
Nevus congénito pie derecho	Extirpación	C General
Hernia inguinal derecha	Herniorrafia	C General
Endotropia precoz	Corrección estrabismo	OFT

Fibroqueratoma dedo	Exéresis	Trauma
Hipertrofia amigdalalar + OMS Bilateral	VA+DTTB	ORL
Hipertrofia amigdalalar + Vegetaciones	VA+ Reducción amigdalalar	ORL
Doble parálisis elevadores ojo derecho	Corrección quirúrgica	OFT
Tumoración parpado izquierdo	Exéresis	OFT
Litiasis biliar	CPRE (Colangio Pancreatografía Retrógrada Endoscópica)	C General
Catarata ojo derecho	FACO + LIO ojo derecho	OFT
Catarata ojo derecho	Faco + LIO ojo derecho	OFT
Fistula lagrimal ojo derecho	Cierre fistula	OFT
Estrabismo	Endotropia ojo derecho	OFT
Estrabismo	Endotropia ojo derecho	OFT
Hernia umbilical	Herniorrafia	C General
Subluxación cristalino ojo derecho	Corrección	OFT
Retención testicular izquierda	Orquidopexia	C General
Criptorquidia izquierda	Orquidopexia + Herniorrafia umbilical	C General
Criptorquidia Izquierda	Orquidopexia	C General
Adenoamigdalitis crónica	Adenoamigdalectomía	ORL
Hidrocele + Hernia umbilical	Hidrocele + Liberación adherencias	C General
Criptorquidia	Laparoscopia exploradora	C General
Hernia Inguinal Derecha	Herniorrafia	C General
Retención testicular Izquierda	Orquidopexia	C General
Testículo retráctil	Orquidopexia	C General
HAVA	HAVA	ORL
Quiste tirogloso submentoniano	Extirpación quiste tirogloso	C General
Hipertrofia adenoamigdalalar + Otitis serosa bilateral	Adenoamigdalectomía + Miringotomía bilateral	ORL
Hernia inguinal izquierda + Frenillo + Ectopia testicular izquierdo	Herniorrafia inguinal + Sección frenillo + Descenso testículo izquierdo	C General
Hernia inguinal	Hernioplastia	C General
Hernia inguinal izquierda	Herniorrafia inguinal	C General
Estenosis uretra	Revisión hipospadias uretroscopia	C General
Testículos Retráctiles + Fimosis	Orquidopexia + Duhamel	C General
Hipertrofia adenoidea y amigdalalar	VA + Reducción amigdalas	ORL
Hemartrosis tobillo izquierdo	Exéresis hemartrosis tobillo	

B. RESULTADOS DURANTE EL PROCESO QUIRÚRGICO

En la Tabla 15, observamos los datos relativos al relajante Rocuronio en los dos grupos A y B, (Onset – Valor más bajo T4/T1 tras Rocuronio y Dosis total de Rocuronio)

Tabla 15. Datos relativos al relajante Rocuronio.

	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50)	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49)	P <
ONSET ROCURONIO (min) X ± SD	1.41 ± 0.87	1.31 ± 0.78	NS
Valor más Bajo T4/T1 tras Rocuronio. (%)	0	0	NS
Dosis total Rocuronio (mg/kg) X ± SD	0.76 ± 1.5	0.93 ± 1.4	NS

En la tabla 16, se observan las distintas medicaciones administradas durante el periodo intraoperatorio y el tiempo de duración de la cirugía. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Tabla 16. Datos del proceso quirúrgico.

	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50) X ± SD	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49) X ± SD	P
TIEMPO DE CIRUGÍA (min)	34.38 ± 26.1	37.85 ± 17.79	NS
FÁRMACOS INTRAOPERATORIOS			
(% pacientes)			
Propofol	100%	100%	NS
Remifentanilo	100%	100%	NS
Rocuronio	100%	100%	NS
OTROS FÁRMACOS INTRAOPERATORIOS (% pacientes)			
Analgésicos			
Fentanilo	19.2 %	17 %	
Metamizol	96.1 %	99 %	NS
Tramadol	65.4 %	66 %	NS
Morfina	1.9 %	0 %	NS
Paracetamol	50 %	53 %	NS
Corticoides			
Dexametasona	86.5 %	76.6 %	
Metilprednisolona	3.8 %	2.1 %	NS
Protector gástrico			
Ranitidina	76.9 %	72.3 %	
Omeprazol	11.5 %	4.3 %	NS
Antieméticos			
Ondasetrón	94.2 %	93.5%	NS

Los parámetros hemodinámicos durante el transcurso de la intervención quirúrgica, en el periodo intraoperatorio, se mantuvieron en valores similares en ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas (tabla 17).

Tabla 17. Parámetros hemodinámicos durante la estancia en quirófano, por grupo de estudio.

TAS	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50) ± SD (Min-Max)	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49) ± SD (Min-Max)	P <
Basal (T=0)	105 ± 15.23	106 ± 13.52	NS
15 min	106 ± 18.47	107 ± 14.54	NS
Fin Cirugía	105 ± 18.43	107 ± 14.84	NS

TAD			
Basal (T=0)	54 ± 12.82	53 ± 10.89	NS
15 min	54 ± 12.93	52 ± 11.23	NS
Fin Cirugía	53 ± 15.96	55 ± 11.92	NS

FC			
Basal (T=0)	123 ± 24.18	123 ± 21.35	NS
15 min	124 ± 20.09	118 ± 20.84	NS
Fin Cirugía	113 ± 17.48	110 ± 16.26	NS

La tabla 18 refleja los valores de la Sat. O2 y CO2 durante el periodo de la cirugía

Tabla 18. Parámetros de monitorización de la ventilación durante la estancia en quirófano, por grupo de estudio.

SAT O2	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50) ± SD	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49) ± SD	P <
Basal (T=0)	99 ± 1,04	99 ± 0,945	NS
15 min	99 ± 0,965	99 ± 1,22	NS
Fin Cirugía	99 ± 1,07	99 ± 1,09	NS

CO₂			
Basal (T=0)	36 ± 4,73	35 ± 4,95	NS
15 min	34 ± 3,76	33 ± 4,43	NS
Fin Cirugía	34 ± 2,77	34 ± 4,22	NS

A continuación (tabla 19) podemos observar que no existen diferencias significativas en los parámetros relativos a la relajación muscular entre los dos grupos, durante el periodo quirúrgico.

Tabla 19. Parámetros de la relajación durante la estancia en quirófano por grupo de estudio.

TOF RATIO T4/T1 (%)	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50) ± SD	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49) ± SD	P <
Basal (T=0)	0.04 ± 0.196	0.04 ± 0.20	NS
15 min	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	NS
Fin Cirugía	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	NS
TOF COUNT (0-4)			
Basal (T=0)	0.24 ± 0.95	0.11 ± 0.598	NS
15 min	0.15 ± 0.63	0.11 ± 0.605	NS
Fin Cirugía	0.00 ± 0.000	0.00 ± 0.000	NS

C. RESULTADOS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DEL REVERSOR

Respecto a la variación de los parámetros hemodinámicos, tras la administración del reversor, en la tabla 20 y figuras 39 y 40, se han evidenciado valores similares en ambos grupos, a lo largo del tiempo, con excepción de la valoración a los 5 minutos en grupo A, Neostigmina, en el que se redujo la FC > 20 %, respecto al grupo B, Sugammadex, con diferencias estadísticamente significativas. Este resultado se correlaciona con el efecto muscarínico (descenso de FC) asociado a la Neostigmina, a pesar del uso concomitante de fármacos anticolinérgicos (atropina), para contrarrestarlo.

Tabla 20. Parámetros hemodinámicos tras administración del reversor

	Tiempo en minutos	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50) ± SD	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49) ± SD	p <
FC	0	113 ± 17.88	110 ± 15.66	NS
	2	93 ± 21.34	107 ± 17.52	NS
	5	*88 ± 21.52	105 ± 17.84	p< 0.05
	Extubación	104 ± 23.78	108± 19.77	NS
TAS	0	106 ± 14.62	105 ± 14.74	NS
	2	104 ± 13.91	106± 15.02	NS
	5	105 ± 13.24	102 ± 15.20	NS
	Extubación	106 ± 13.13	105 ± 14.30	NS
TAD	0	54 ± 12.01	54,49 ± 12.56	NS
	2	53± 10.98	54,47 ± 11,17	NS
	5	54 ± 10.93	54,506 ± 13.06	NS
	Extubación	56 ± 11.96	56 ± 12.19	NS

GRUPO A: NEOSTIGMINA, presentó una reducción en los valores medios de FC, del 23% respecto a su valor basal.

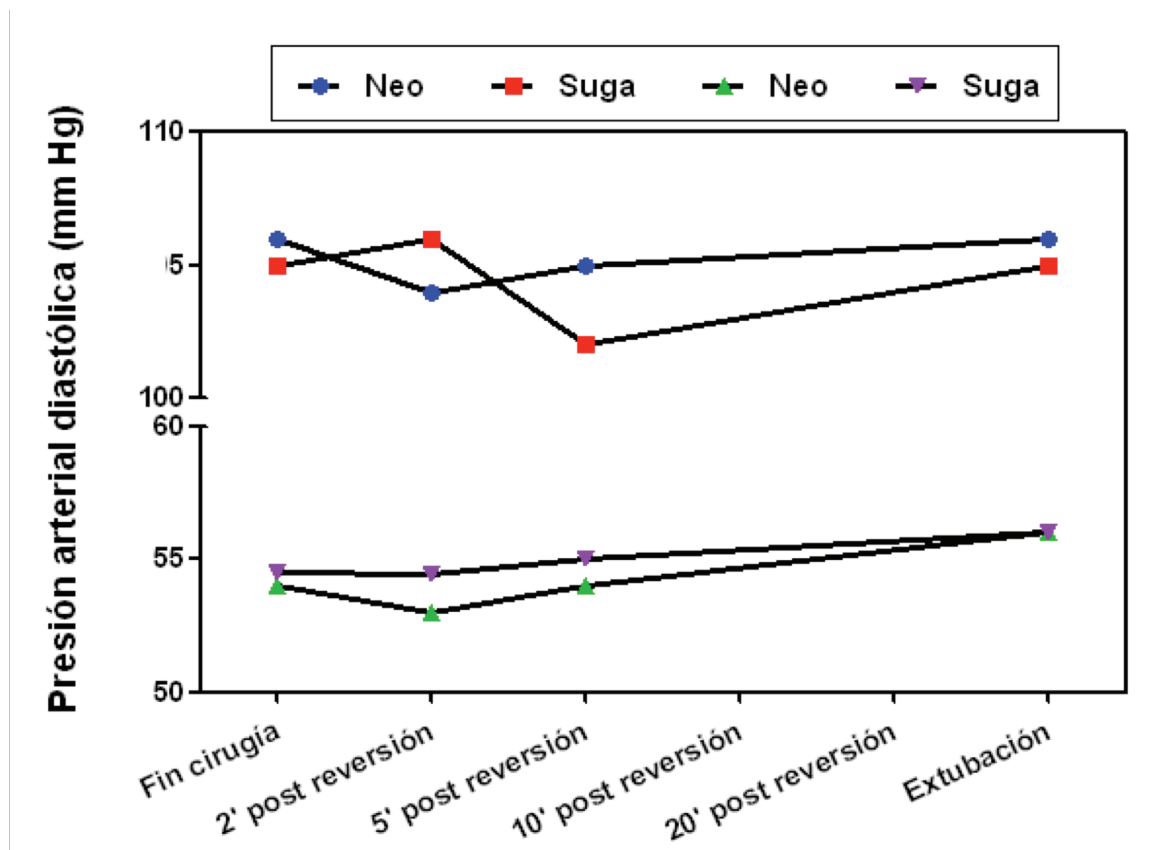


Figura 39. TAS y TAD tras la administración del reversor

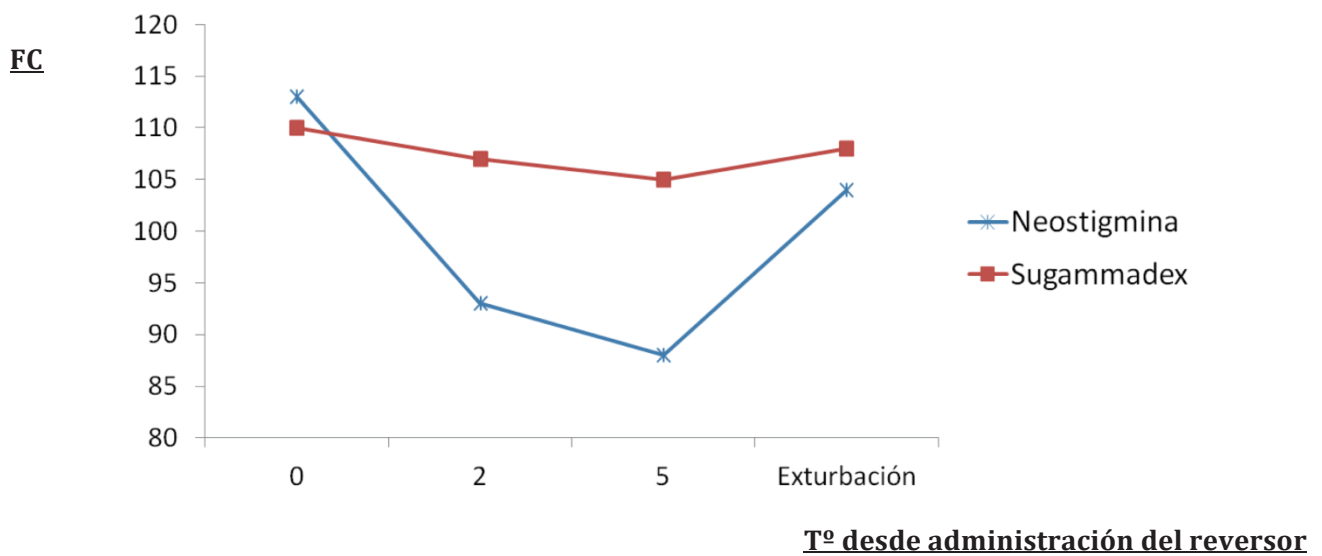


Figura 40. FC tras administración del reversor

En la figura 40, se refleja las variaciones de la FC respecto a su valor basal tras la administración del reversor.

No hubo diferencias entre ambos grupos, respecto a los parámetros ventilatorios, tras la administración del reversor (Tabla 21).

Tabla 21. Parámetros de monitorización de la ventilación (Sat. O2 y CO2) tras administración del reversor.

	Tiempo en minutos	GRUPO A: NEOSTIGMINA(n=50) ± SD	GRUPO B: SUGAMMADEX(n=49) ± SD	P <
<u>SAT O2</u>	0	99 ± 1.05	99 ± 0.945	NS
	2	99± 1.02	99 ± 0.958	NS
	5	98 ± 1.84	98± 1.09	NS
	Extubación	99 ± 1.23	99± 0.98	NS
<u>CO₂</u>	0	34 ± 2.54	34 ± 3.22	NS
	2	34 ± 2.53	35± 4.53	NS
	5	34 ± 3.33	35 ± 6.07	NS
	Extubación	36 ± 2.35	35 ± 2.62	NS

En la tabla 22 y en la figura 41, podemos evidenciar las diferencias en la recuperación de la función neuromuscular medida por TOF, siendo claramente más llamativa dicha recuperación en el grupo B, Sugammadex, superior al 90 % de valor medio. En el grupo A, Neostigmina, a los 2 minutos sólo se alcanzaba un TOF de aprox. 9 %, con 2 respuestas a diferencia del grupo B, Sugammadex, que

mostraba 4 respuestas del TOF. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. De igual manera, sucedía un hecho similar a los 5 minutos tras la administración del reversor, recuperando por completo la función neuromuscular en el grupo B, TOF 100 %, frente al 30 % en el grupo A, con 4 y 3 respuestas, respectivamente. En el periodo de 10 minutos, seguimos observando diferencias estadísticamente significativas en la recuperación de la función neuromuscular, en concreto, en el grupo A, Neostigmina, se alcanza un TOF 70 %, mientras en el grupo B, Sugammadex, continúa con el valor de TOF 100 %.

En el momento de la extubación, se había alcanzado en ambos grupos un TOF > 90 % con presencia de las 4 respuestas tras estimulación, lo que aseguraba la recuperación completa de la función neuromuscular en ambos grupos, minimizando así la incidencia de complicaciones respiratorias.

Tabla 22. Evolución de parámetros de función neuromuscular tras la administración del reversor.

		GRUPO A: NEOSTIGMINA	GRUPO B: SUGAMMADEX	DIFERENCIA (IC 95%) INF-SUP	P <
Fin cirugía	TOF RATIO (%)	0 (n=50)	0 (n=49)	(-0.733— 2.079)	NS
	TOF COUNT (0-4)	0 (n=50)	0 (n=49)	(-3.221— 9.620)	NS
2 min tras reversor	TOF RATIO (%)	8.9 ± 17.7(n=49)	*96.52 ± 26.72(n=30)	(-6.050— 21.200)	0.0001
	TOF COUNT (0-4)	2	4	(-4.551— 7.590)	0.0001
5 min tras reversor	TOF RATIO (%)	33.71 ± 36.50(n=49)	**101 ± 34.90(n=8)	(-7.815— 35.430)	0.5
	TOF COUNT (0-4)	3	4	(-2.396— 3.462)	0.5
10 min tras reversor	TOF RATIO (%)	72 ± 50.08(n=37)	***100 ± (n=2)	(-4.350— 45.430)	0.5
	TOF COUNT (0-4)	3	4	(-2.450— 3.850)	0.5
Extubación	TOF RATIO (%)	100 ± 9.4(n=50)	109 ± 14.09(n=49)	(-27.540— 126.600)	NS
	TOF COUNT (0-4)	4	4	(-7.232— 4.185)	NS

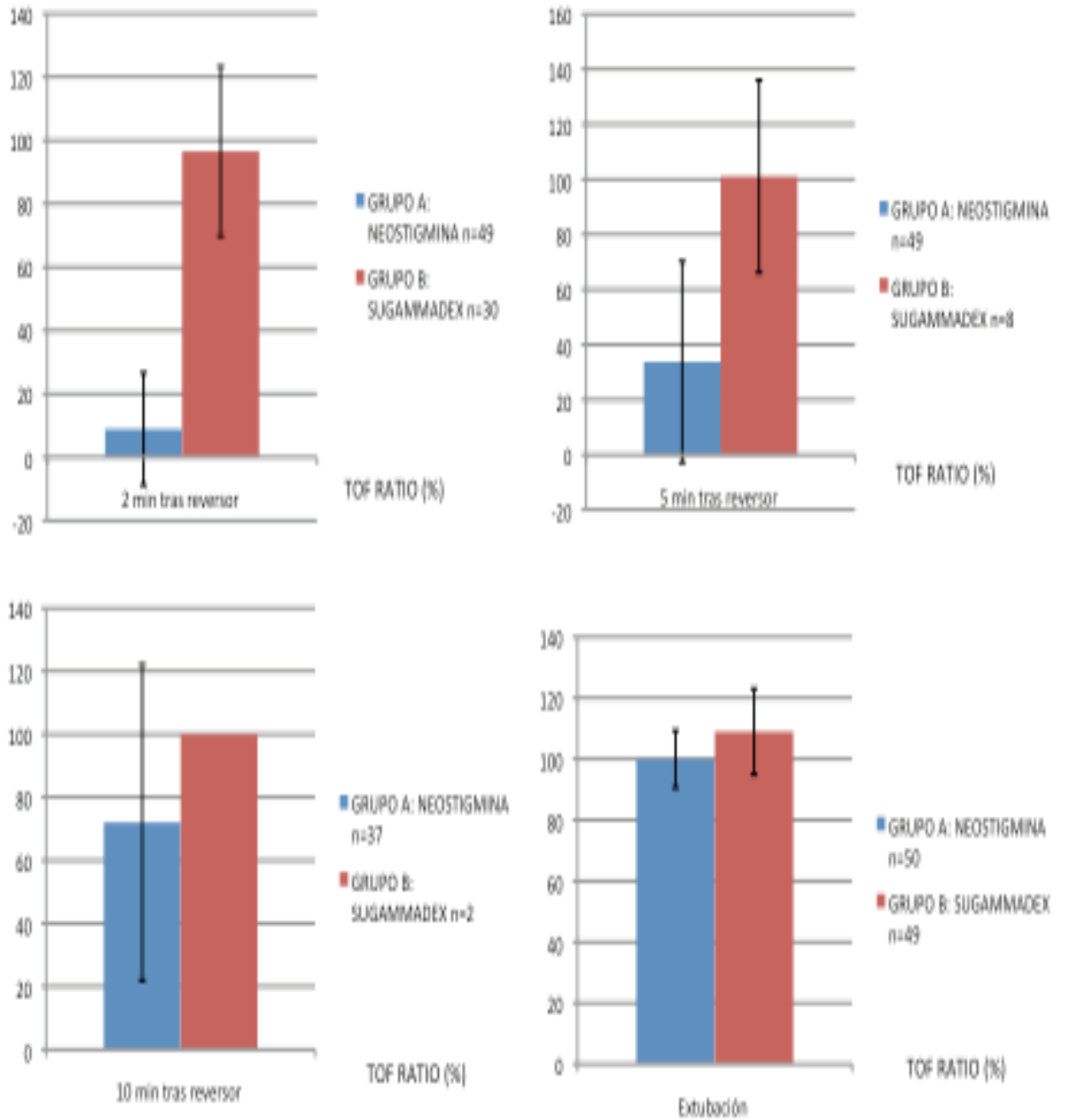


Figura 41. Evolución de parámetros de función neuromuscular tras la administración del reversor.

C.1.- RESULTADOS VARIABLE PRINCIPAL DE EFICACIA

Se han observado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) entre los dos grupos, respecto al tiempo necesario desde la administración del reversor hasta alcanzar $T4/T1 \geq 0.9$ (tabla 23, fig.42)

Tabla 23. Tiempo desde administración del reversor hasta $T4/T1 \geq 0.9$

Tiempo hasta $T4/T1 \geq 0.9$	Grupo A: Neostigmina (N=50) X \pm SD (min - máx.)	Grupo B: Sugammadex (N=49) X \pm SD (min - máx.)	Diferencia (IC 95%) Inf-Sup	P <
Segundos	760.75 \pm 656.721 (250- 4.744)	70.38 \pm 42.23 (15-180)	(332.2 , 1,032)	0.0001
Minutos	12.66 \pm 10.93 (4.2-79)	1.17 \pm 0.7 (0.3-3)	(-5.37 , 17,2)	0.0001

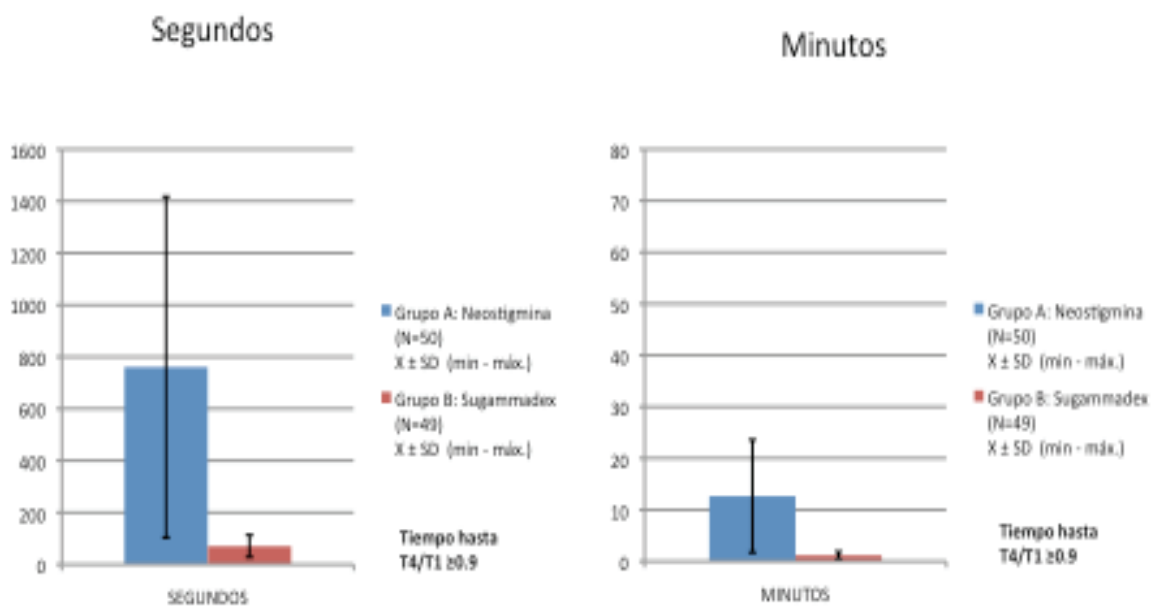


Figura 42. Tiempo desde administración del reversor hasta $T4/T1 \geq 0.9$

La tabla 24 y la figura 43 reflejan el porcentaje de pacientes, según rangos de intervalos de tiempo desde la administración del reversor. Existen importantes diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.0001$) entre ambos grupos.

Tabla 24. Porcentaje de pacientes , según distintos rangos de intervalos de tiempo(segundos), desde la administración hasta T4/T1 \geq 0.9.

Tiempo hasta T4/T1 \geq0.9 Por rangos.	Grupo A: Neostigmina (N=50)	Grupo B: Sugammadex (N=49)	P<
\leq 30 Segundos (%)	--	19 %	0.0001
31-239 seg (%)	--	81 %	0.0001
> 240 seg (%)	100 %	--	0.0001
240-600 seg (%)	48 %	--	0.0001
601-900 seg (%)	27%	--	0.0001
901-1200 seg (%)	17 %	--	0.0001
> 1200 seg (%)	8 %	--	0.0001

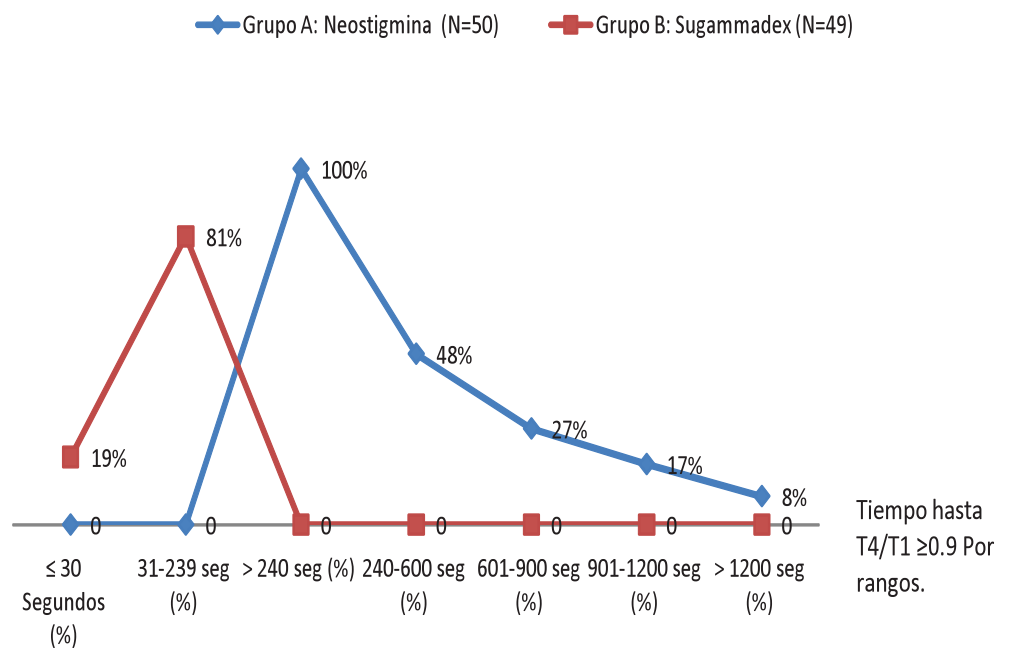


Figura 43. Porcentaje de pacientes , según distintos rangos de intervalos de tiempo(segundos), desde la administración hasta T4/T1 ≥ 0.9.

C.2.- RESULTADOS DE LAS VARIABLES SECUNDARIAS DE EFICACIA

Sugammadex consiguió acortar el tiempo de extubación con una importante diferencia: hasta siete veces menor que con Neostigmina (tabla 25, fig. 44).

Tabla 25. Tiempo de extubación por grupo de estudio (TiE)

Tiempo de extubación	Grupo A: Neostigmina (N=50) X ± SD	Grupo B: Sugammadex (N=49) X ± SD	P <	Diferencia (IC 95%) Inf-Sup
Segundos	1003.06 ± 94.36	162.45 ± 106.71	< 0.0001	648.47— 1032.75
Minutos	16.7 ± 1.57	2.3 ± 0.97	< 0.0001	10.8 - 17.2

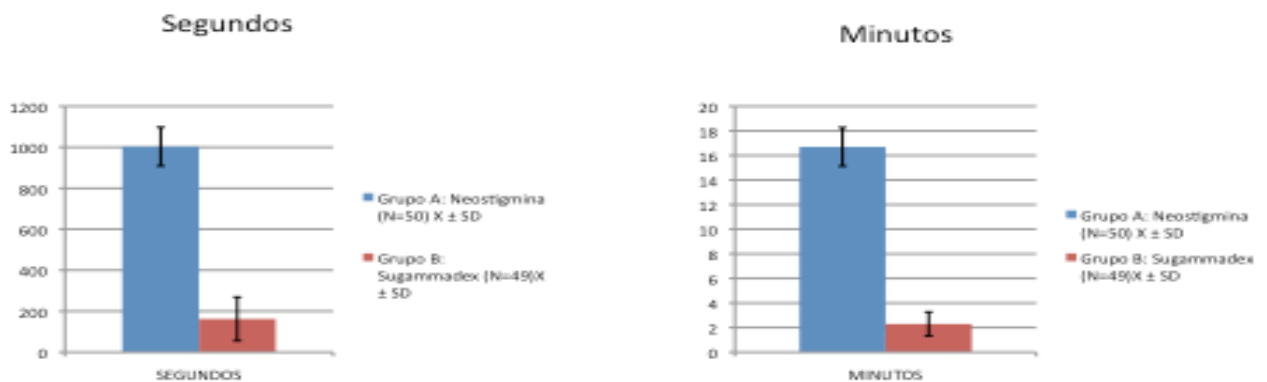


Fig. 44. Tiempo de extubación por grupo de estudio (TiE)

En relación a Sugammadex (Grupo A), el 44% de los pacientes fueron extubados en < 2 min. El 91% fueron extubados en <5 min. y el 100% fueron extubados en < 10 min.

Respecto a Neostigmina (Grupo B), un 72% precisaron > 10 min. y un 28% >20min. para ser extubados (tabla 26).

Tabla 26 . Porcentaje de pacientes, según distintos rangos de intervalos de tiempo, desde la administración del reversor, hasta la extubación.

Tiempo de extubación % pacientes Rangos	Grupo A: Neostigmina (N=50)	Grupo B: Sugammadex (N=49)	P <
T° ≤ 2 min	0%	44%	0.0001
T° ≤ 5 min	0%	91%	0.0001
T° ≤ 10 min	20%	100%	0.0001
T° ≤ 20 min	72%	--	--
T° > 20 min	28%	--	--

En la tabla 27, figura 45, vienen reflejados los distintos parámetros de recuperación de la función neuromuscular, que se evidencia una mayor rapidez tras la administración de sugammadex.

Tabla 27. Parámetros de recuperación de la función neuromuscular tras la administración del reversor.

Variables	Grupo A: Neostigmina (N=50)	Grupo B: Sugammadex (N=49)	P <	Diferencia (IC 95%) Inf-Sup
Tiempo hasta T2 (min)	2.85 ± 6.66	0.68 ± 0.47	0.05	(-0'646— 7'023)
Tiempo hasta T3 (min)	3.42 ± 7.13	0.69 ± 0.46	0.01	(-0'582— 6'959)
Tiempo hasta T4 (min)	3.68 ± 7.20	0.71 ± 0.46	0.005	(0'870— 8'31)
Tiempo hasta T4/T1 ≥0.7 (min)	8.76 ± 10.63	1.061 ± 0.73	0.0001	(2'820— 19'760)
Tiempo hasta T4/T1 ≥0.8 (min)	10.27 ± 10.71	1.17 ± 0.91	0.0001	(3'920— 15'860)

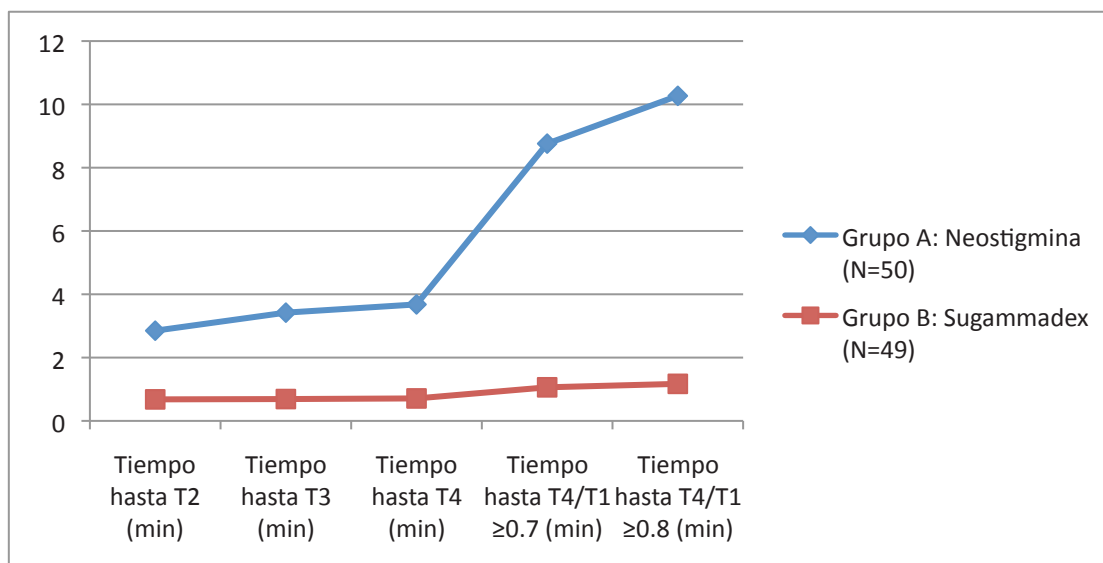


Figura 45. Parámetros de recuperación de la función neuromuscular tras la administración del reversor. (T2: $p < 0.05$ - T3: $p < 0.01$ - T4: $p < 0.005$ - T4/T1 ≥ 0.7 : $p < 0.001$ - T4/T1 ≥ 0.8 : $p < 0.0001$).

En la figura 46, observamos dos registros experimentales de la función neuromuscular de dos pacientes, correspondientes a:

-Uno al grupo A: NEOSTIGMINA.

- Y el otro a un paciente incluido en el grupo B: SUGAMMADEX.

Existen diferencias en los dos registros , respecto a la recuperación de la función neuromuscular tras la administración del fármaco reversor. Evidentemente es más rápida en el grupo B: SUGAMMADEX.

Mode	Tw1 %	Tw2 %	Tw3 %	Tw4 %	TOF %	CNT
* TOF	0	0	0	0	0	0
	"Fin Cirugia"					
PTC pre pulse 1	0					
PTC pre pulse 2	0					
PTC pre pulse 3	0					
PTC pre pulse 4	0					
PTC pre pulse 5	0					
PTC pre pulse 6	0					
PTC pre pulse 7	0					
PTC pre pulse 8	0					
PTC pre pulse 9	0					
PTC pre pulse 10	0					
PTC pre pulse 11	0					
PTC pre pulse 12	0					
PTC pre pulse 13	0					
PTC pre pulse 14	0					
PTC pre pulse 15	0					
PTC 5 sec. Tetanic						1
PTC 1	5					1
PTC 2	0					1
PTC 3	0					1
PTC 4	0					1
PTC 5	0					1
PTC 6	0					1
PTC 7	0					1
PTC 8	0					1
PTC 9	0					1
PTC 10	0					1
PTC 11	0					1
PTC 12	0					1
PTC 13	0					1
PTC 14	0					1
PTC 15	0					1
* TOF	0	0	0	0		0

DEEP NEUROMUSCULAR BLOCKADE

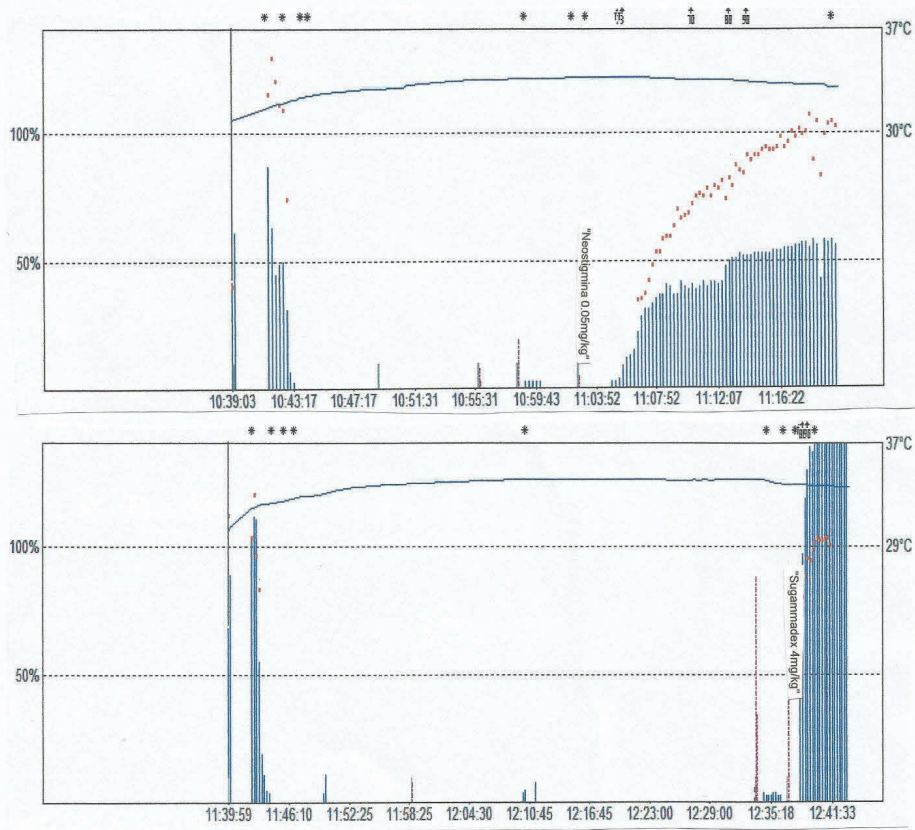


Figura 46. Ejemplo experimental de un registro de la función neuromuscular, durante el bloqueo con Rocuronio y su reversión por NEOSTIGMINA (Primer ejemplo experimental), vs SUGAMMADEX (Segundo ejemplo experimental).

C.3.-. RESULTADOS DE LA VARIABLE PRINCIPAL DE SEGURIDAD

Respecto a las complicaciones tras la administración del reversor, hubo un elevado porcentaje de las mismas, con NEOSTIGMINA (tabla 28, figura 47). Un 70 % de complicaciones con Neostigmina, frente a un 4%, con sugammadex ($p < 0.001$).

Un 66% de los pacientes con Neostigmina presento reducción de la FC, que en un 56 % llego a ser considerado como bradicardia (descenso de más de un 20% respecto a su valor inicial, previo a la administración de neostigmina). ($p < 0.05$, respecto a sugammadex).

También se observaron casos de broncoespasmo leve, tras Neostigmina, que fueron resueltos con corticoides e inhaladores.

La revascularización con Neostigmina ocurrió en un caso, en quirófano, en el que tras la administración del reversor, se recuperó el valor TOFr > 0.7 y después se volvió a perder. El paciente se mantuvo sedado y ventilado hasta que de nuevo se consiguió la aparición sucesiva de TOFr > 0.7 , TOFr > 0.8 y no se extubó hasta obtener un valor TOFr ≥ 0.9 . Esto último tardó 79 minutos en ocurrir.

Tabla 28. Frecuencia de complicaciones tras la administración del reversor, por grupo de estudio.

% Complicaciones	Grupo A: Neostigmina (N=50)	Grupo B: Sugammadex (N=49)
Bradicardias ↓ FC \geq 20% Basal	56 %	--
Revascularización /Bloqueo	4 %	--
Broncoespasmo/ Laringoespasmo	4 %	--
Vómitos postoperatorios	6 %	4 %
Total complicaciones	70 %	4 %

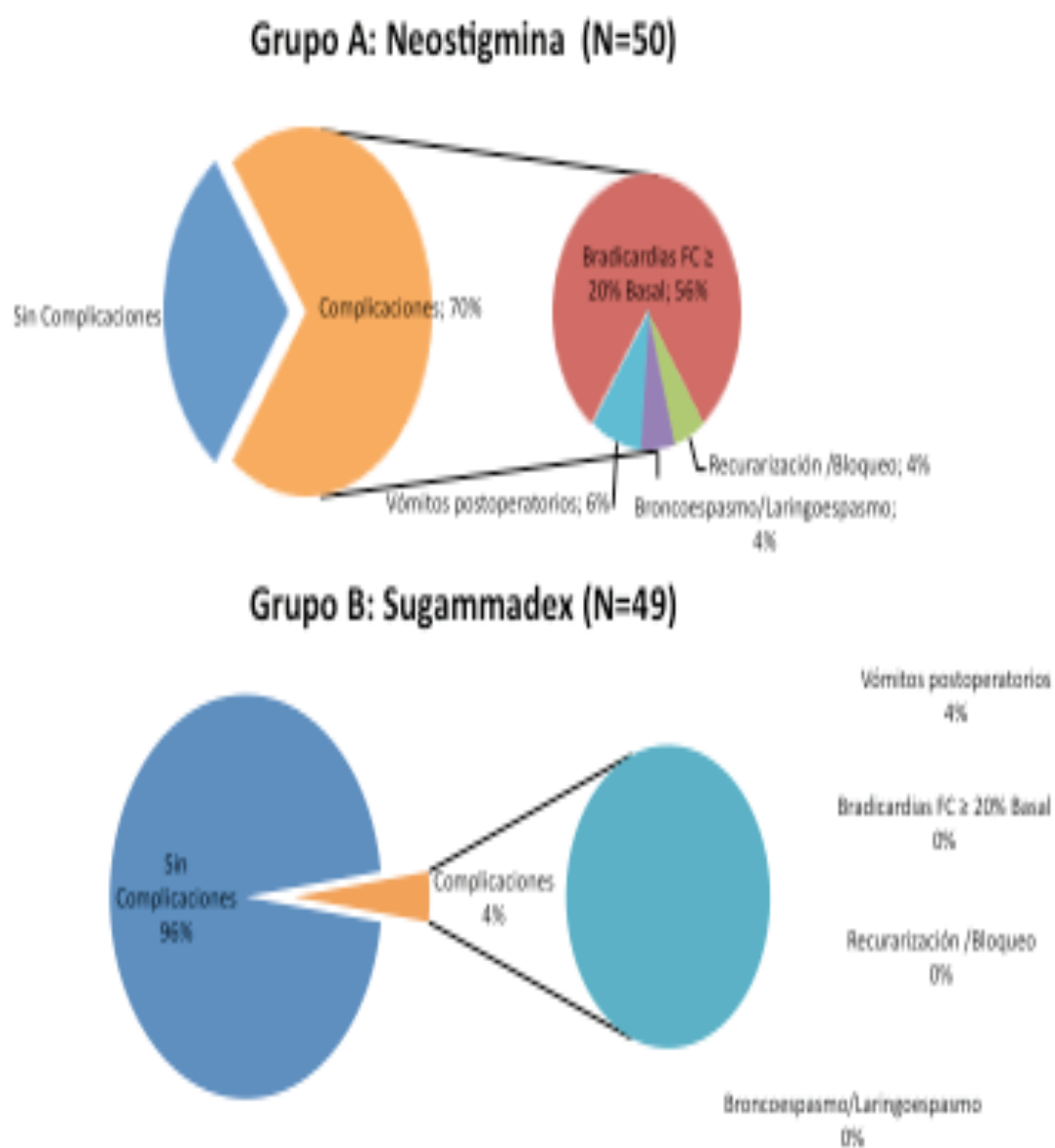


Figura 47. Frecuencia de complicaciones por grupo de estudio.

En la tabla 29 y fig. 48 se observan los acontecimientos adversos graves relacionados con la administración del fármaco reversor control, Neostigmina.

Tabla 29. Listado de Acontecimientos Adversos Relacionados con el fármaco control Neostigmina .

Nº de Paciente	AAG	Relación causal	Intensidad	Actitud	Resultado	¿Se ha considerado RAGI?
007-01	Bradicardia (FC ↓32%)	Probable	Leve	2 dosis de atropina de 0,02 mg/kg	Resolución	No
011-01	Broncoespasmo leve	Probable	Leve	Urbasón 20mg/inhaladores(salbutamol-Budenosida)	Resolución	No
015-01	Bradicardia (FC ↓17 %)	Probable	Leve	Atropina 0,03 mg/kg	Resolución	No
021-01	Bradicardia (FC ↓ 22%)	Probable	Moderada	2Dosis Atropina de 0,01 mg/kg	Resolución	No
028-01	Bradicardia (↓39%)	Probable	Moderada	2Dosis Atropina de 0,01 mg/kg	Resolución	No
038-01	Bradicardia (FC ↓35%)	Probable	Leve	2 Dosis de Atropina de 0,01 mg/kg	Resolución	No
041-01	Bradicardia (FC ↓47%)	Probable	Moderada	2 Dosis de Atropina de 0,32 mg/kg	Resolución	No
046-01	Broncoespasmo	Probable	Moderada	Urbasón	Resolución	No
050-01	Bradicardia (FC ↓43%)	Probable	Leve	Atropina 0,01 mg/kg	Resolución	No

Tabla 30. Listado de Reacciones Adversas Graves (RAG) relacionadas con la administración del fármaco control Neostigmina durante el estudio.

Nº de Paciente	AAG	Relación causal	Intensidad	Actitud	Resultado	¿Se ha considerado RAGI?
023-01	Recurarización-bloqueo	Probable	Moderada	Mantenimiento anestésico	Resolución	No
013-02	Bradicardia (Descenso significativo de la FC)	Probable		Atropina 0,15 mg	Resolución	No

Se han producido dos reacciones adversas graves (RAG), reflejadas en tabla 30, durante el estudio, todas ellas incluidas en el grupo control Neostigmina y a diferencia del grupo experimental (Sugammadex) en el que no se ha producido ningún caso de RAG.

Los dos casos de RAG relacionados con la administración de Neostigmina no fueron inesperadas, ya que el tipo de reacción adversa grave coincide con la información recogida en la ficha técnica del fármaco.

Por tanto, no se ha identificado ninguna novedad en materia de seguridad durante este estudio.

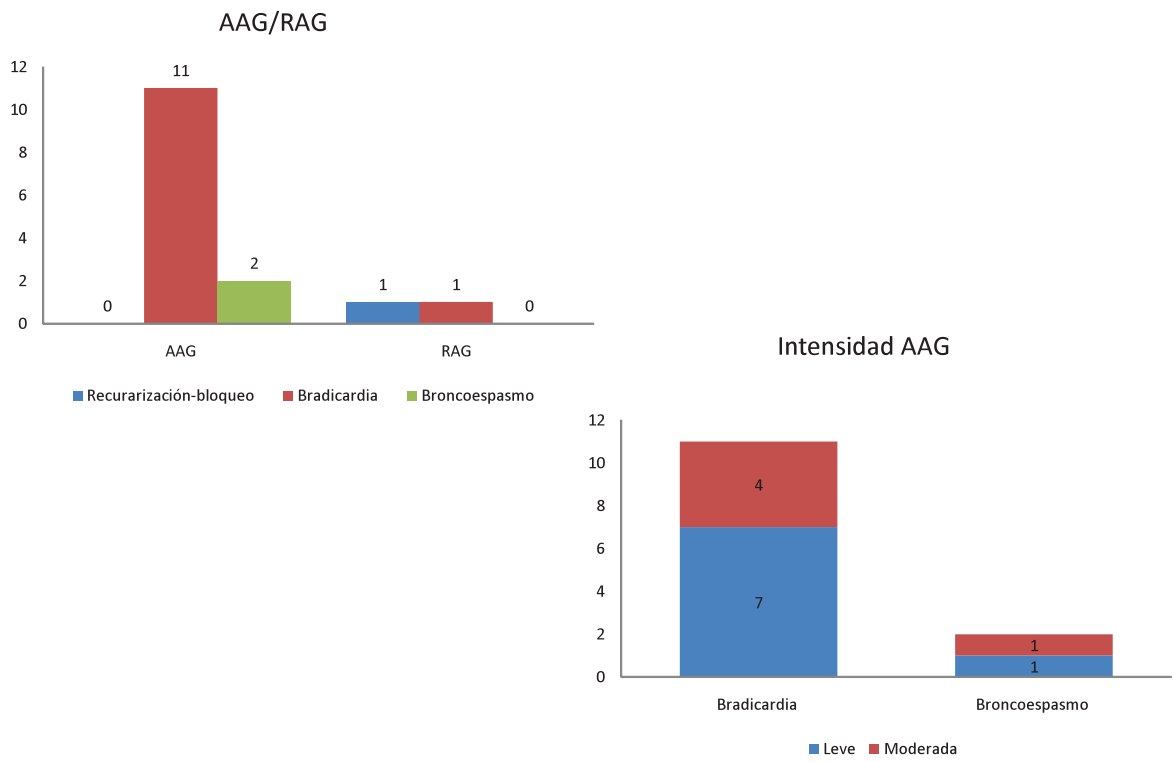


Figura 48. Acontecimientos Adversos Graves (AAG) y Reacciones Adversas Graves (RAG), con NEOSTIGMINA (GRUPO A).

D. RESULTADOS DE LA ESTANCIA EN REANIMACIÓN

Durante la estancia en Reanimación, ningún paciente de los dos grupos presentó revascularización ni efectos adversos. No han mostrado diferencias estadísticamente significativas, ni en las condiciones clínicas de valoración de la fuerza muscular y de la conciencia, ni en el tiempo de estancia en Reanimación, ni en los valores de los parámetros hemodinámicos y respiratorios, monitorizados en diversos intervalos durante su estancia (tabla 31, fig. 49)

Tabla 31. Parámetros hemodinámicos, respiratorios y tiempo de estancia en Rea.

Variables	Grupo A: Neostigmina (N=50) $\bar{X} \pm ST$	Grupo B: Sugammadex (N=49) $\bar{X} \pm ST$	P <
Tiempo de estancia en REA (min)	65.51 ± 15.01	62.87 ± 18.84	NS
FC en REA (lats/min)	106.67 ± 20.04	110.19 ± 15.05	NS
TAS en REA (mmHg)	58.37 ± 10.15	60.45 ± 11.2	NS
TAD en REA (mmHg)	98.51 ± 2.06	98.65 ± 1.98	NS
FR en REA (Resp/min)	23.03 ± 4.81	23.4 ± 5.1	NS

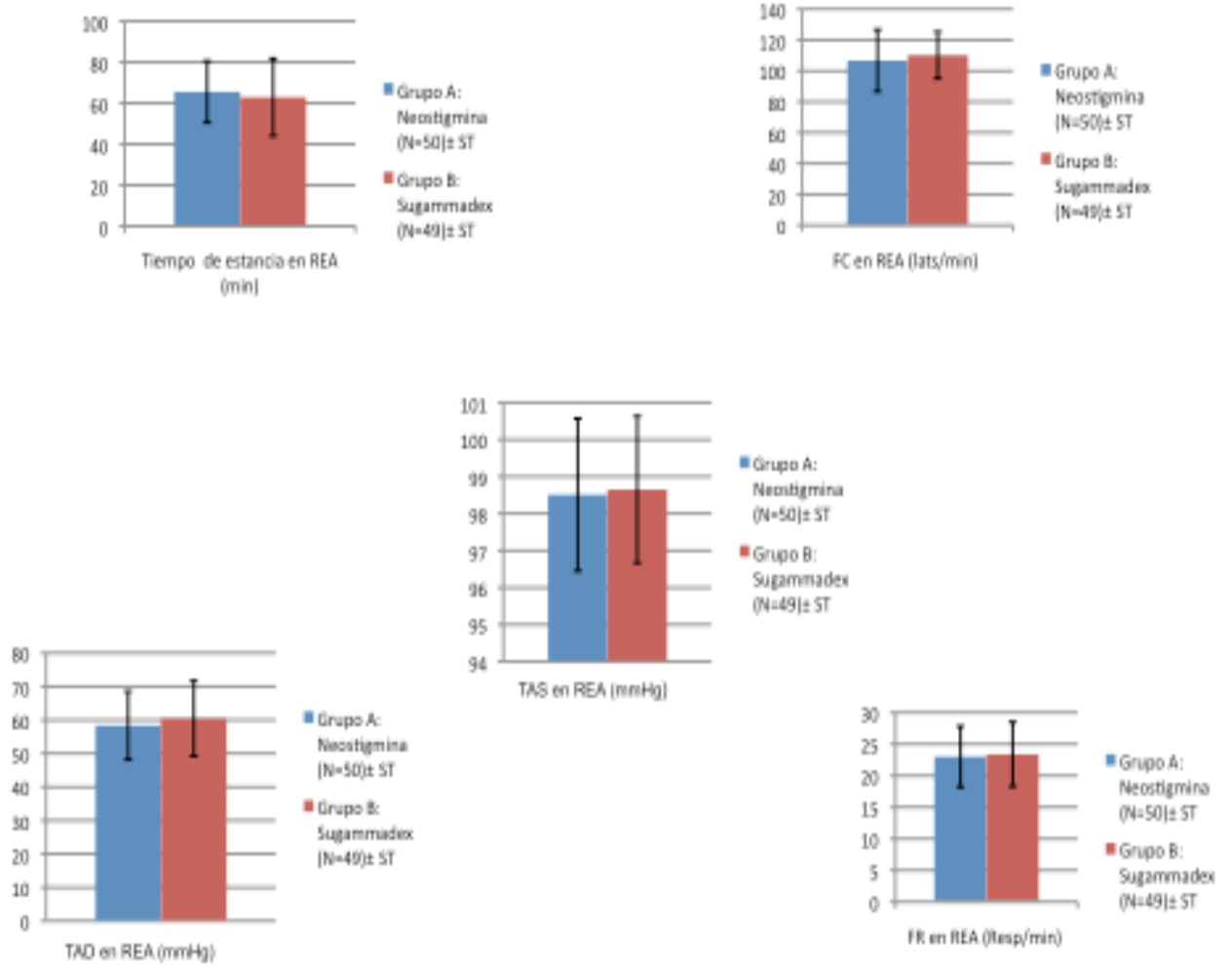


Figura 49. Parámetros durante la estancia en Reanimación.

V. DISCUSIÓN

V. DISCUSIÓN

Los resultados de esta Tesis, confirman en el niño, la hipótesis ya demostrada en el adulto de la eficacia de la dosis de 4 mg/kg de Sugammadex, para revertir el bloqueo neuromuscular profundo (PTC= 1-2) inducido por Rocuronio y su seguridad, al no presentar efectos adversos importantes.

Sugammadex podría ser un agente de utilización habitual para acortar el tiempo de la anestesia pediátrica, ya que en la actualidad se encuentra alargado por la ausencia de FBNMND de muy corta duración. Recientemente se ha dejado de fabricar el único agente, que estaba aconsejado para esta indicación en niños: Mivacurio, no siendo sustituido por ningún otro, debido a que aunque la Succinilcolina (relajante muscular despolarizante) tiene un tiempo de duración similar, posee numerosos efectos indeseables en el niño que desaconsejan su empleo de forma rutinaria.

Hasta la fecha, es el primer **Ensayo Clínico** realizado en BNM profundo en el ámbito pediátrico, prospectivo, randomizado y ciego, frente a Neostigmina y en un número importante de niños.

Los diferentes estudios publicados en la literatura que han revertido el BNM profundo en niños, son muy escasos, casi todos corresponden a la descripción de casos clínicos aislados^{331, 243, 278, 44, 237, 224, 332}, un número reducido engloba estudios no randomizados y sin comparación con el reversor clásico Neostigmina^{241, 242}. Y aunque existe un estudio randomizado frente a placebo, PLAUD et al¹⁰, se ha realizado en bloqueo moderado (al menos dos respuestas del tren de cuatro) y la dosificación de 4 mg/kg, se ha aplicado en un número insuficiente de niños (sugammadex 4 mg/kg, en 1 lactante y 4 niños). Recientemente, se ha publicado un estudio comparativo de Sugammadex (4 mg/kg) frente a Neostigmina, pero ambos reversores fueron administrados en un estadio de bloqueo diferente³³³.

V.1.- CONSIDERACIONES GENERALES.

El empleo de fármacos bloqueantes neuromusculares (FBNM) durante la anestesia general, facilita la ventilación mecánica y el procedimiento quirúrgico¹⁸⁷. Siendo imprescindible en numerosas intervenciones quirúrgicas, tales como, las de abdomen inferior y cirugía urogenital, que representan gran parte de los procedimientos ambulatorios en los niños. Uno de los problemas más importantes del uso de los FBNM, es la relajación residual, lo cual refleja una insuficiente recuperación de la placa neuromuscular, y con ello mayor morbilidad⁸⁸.

La eficacia de los FBNM difiere en el niño. Por una parte, su elevado volumen extracelular provoca concentraciones plasmáticas inferiores a las del adulto, junto a ello, sus receptores poseen una menor afinidad por los agentes no despolarizantes. Y todo ello, conlleva la necesidad de dosis de FBNM más elevadas¹⁷.

Por otra parte, la unión neuromuscular inmadura presenta canales iónicos que permanecen abiertos durante un tiempo más extenso, por lo que los músculos pueden mantenerse fácilmente despolarizados. Además, el diafragma del niño es más vulnerable a la relajación, ya que posee mayor número de fibras tipo I y menos tipo II (más resistentes) que en el adulto. En resumen, a pesar de precisar mayores dosis de FBNM para inducir la relajación, la duración de la misma suele ser más prolongada, por lo que existe un elevado riesgo de relajación residual postoperatoria, depresión respiratoria y apnea^{17,9}

En este estudio, se decidió utilizar Rocuronio como FBNM, porque a pesar de que en Pediatría se precisan dosis más elevadas que en el adulto, para conseguir un inicio rápido del efecto, su duración es intermedia y puede ser contrarrestado tanto por Neostigmina, como por Sugammadex³³⁴. Aunque en nuestro protocolo, se estableció la administración de una dosis inicial de Rocuronio reducida (0.45 mg/kg), el mantenimiento se realizó con una perfusión continua iv (0.45 mg/kg/h), más la adición de bolos suplementarios de 0.15 mg/kg (si lo precisaban según TOF), lo que nos permitió mantener en el tiempo las condiciones de un BNM profundo, de forma controlada.

Conocer el grado de profundidad del BNM, durante una intervención quirúrgica, proporciona al anestesiólogo una valiosa información, permitiendo así una correcta dosificación del relajante muscular, para el mantenimiento del bloqueo óptimo requerido.

Como método de monitorización neuromuscular, se utilizó la Aceleromiografía, ya que es considerada como el “GOLD STANDARD”, por ser un método objetivo y comúnmente aceptado para la detección del bloqueo residual^{34,52}. Los estudios hasta ahora realizados con Sugammadex, habitualmente lo han empleado²⁴⁸. Se acepta que solo un TOFr ≥ 0.9 , puede dar seguridad al respecto. Por ello, en este estudio se consideró este parámetro como la variable principal a medir.

El uso rutinario de monitorización de la relajación muscular ha demostrado disminuir la aparición de efectos adversos, de hecho, la reversión de la relajación neuromuscular de manera protocolizada se correlaciona con una menor morbimortalidad³. Siendo considerada la herramienta más útil para reducir la incidencia de bloqueo residual y de las complicaciones respiratorias asociadas^{292,34}. A pesar de ello, su empleo no está por lo general, muy extendido en la práctica clínica, existiendo una falta de concienciación respecto a la valoración de TOF ratio (como parámetro de seguridad), de forma previa a la extubación. Cuando se realizan encuestas a anestesiólogos cuya actividad habitual tiene lugar en quirófano, mayoritariamente señalan que la monitorización neuromuscular estandarizada, reduce la incidencia de BNMR, a pesar de ello, menos del 20%, lo utilizan de forma rutinaria.^{85,252}

En la actualidad, al final de una cirugía en la que se ha utilizado un FBNMND, o bien, administramos anticolinesterásicos (Neostigmina) para acelerar la recuperación de la función neuromuscular y evitar la parálisis residual después de la anestesia, o bien, esperamos a una recuperación espontánea, que puede demorarse más de 30 a 45 minutos, según el FBNM utilizado.

No obstante, hay que tener en cuenta que los reversores hasta ahora empleados, los fármacos anticolinesterásicos, tienen un efecto techo no superior a 8-9 minutos, lo que permite la ocupación de los receptores de nuevo por el FBNM circulante y en ocasiones puede producir parálisis residual, broncoespasmo y depresión respiratoria, con una incidencia muy superior a la del adulto. Numerosos datos así lo confirman, estableciendo que el riesgo anestésico es 8 veces mayor en el niño que en el adulto, con un porcentaje 10 veces superior de paradas cardíacas y problemas respiratorios, la mayoría de las veces asociados a la relajación residual^{3,12}.

Parece clara pues la necesidad de nuevos fármacos o mecanismos de acción, que eviten los efectos indeseables que produce la antagonización actual. Aunque es quizás más importante el hecho, de que eviten la parálisis residual postoperatoria y proporcionen una reversión eficaz, segura y sin efectos adversos.^{17,9}

Sugammadex es una gamma-ciclodextrina con actividad quelante sobre el Rocuronio, que posee una estructura tridimensional con una zona exterior hidrofílica y otra interior hidrofóbica, donde se acoplan los relajantes aminoesteroides, produciéndose una encapsulación ó quelación. Los efectos del Sugammadex se consiguen gracias a la formación de complejos a razón de 1:1, con bajo grado de disociación y gran estabilidad, por lo que la efectividad de esta molécula es dosis-dependiente. El mecanismo de acción es el siguiente: La administración de Sugammadex ocasiona una rápida eliminación de Rocuronio libre al plasma, desplazándolo de la hendidura sináptica hacia el compartimento central (plasma), donde es encapsulado por otras moléculas de Sugammadex. Este agente, no tiene efecto sobre la Acetilcolinesterasa, lo cual elimina la necesidad de anticolinérgicos y sus efectos indeseables. La farmacocinética de Sugammadex se caracteriza por su baja distribución y su corta vida media de eliminación. Cerca del 80-90% del reversor, es eliminado por vía renal en las primeras 24h., sin modificar (95%). El complejo sugammadex-rocuronio, se elimina por vía renal (vida media aproximada de 30-60 minutos) sin modificar y nada por vía extrarrenal. Sugammadex carece de actividad farmacológica intrínseca, y su empleo se ha calificado de seguro, independientemente de la edad, el sexo y el peso⁵, sin efectos secundarios

importantes (incluso sobredosificaciones). La ausencia de efectos cardiovasculares y muscarínicos, puede ser una gran ventaja para utilizarlo en pacientes con patologías cardiovasculares ó respiratorias. No se han observado efectos adversos relevantes en el amplio grupo de pacientes tratados hasta hoy, ni se han producido fenómenos de recurarización. Los efectos adversos más frecuentes, muchos de ellos dosis-dependiente son: el dolor durante la inyección, la tos, y los movimientos involuntarios^{4,187}. De manera excepcional, también se han comunicado casos de hipotensión y de momento no se ha confirmado que prolonguen el intervalo QT, a diferencia de los reversores anticolinesterásicos (Neostigmina). En un grupo poblacional, con patología cardiológica²⁵³ (isquemia, fallo cardiaco o arritmias), se concluyó que la efectividad y la seguridad de Sugammadex entre 2 y 4 mg/kg era óptima y no había relación entre la administración de Sugammadex y el alargamiento del QT o cualquier otro tipo de anomalía del ECG (al contrario de lo que ocurre con el empleo de la combinación de anticolinesterásicos y anticolinérgicos, relacionado con el alargamiento del intervalo). La frecuencia de aparición de reacciones de hipersensibilidad o de alergia es < 1% y no se ha descrito ningún caso de muerte relacionado con el empleo del reversor.

Plaud et al¹⁰, administraron Sugammadex en un estudio fase III-A en lactantes, niños, adolescentes y adultos, en un rango de 0.5 a 4 mg/kg durante el bloqueo moderado (al menos 2 respuestas del Tren de Cuatro), sin efectos adversos importantes y observando que para ser efectivo necesitaban como mínimo una dosis de 2 mg/kg y que la concentración plasmática según rango de dosis (0,5 a 4 mg/kg) no presentaba diferencias según la edad, siendo similar en niños, adolescentes y adultos. Tufanogullari et al³³⁵, observaron cómo a los 15 minutos de establecer un bloqueo profundo en una serie de 200 pacientes adultos, se consiguió una recuperación muscular completa en 105 segundos con la dosis de 4 mg/kg.

Con la posibilidad de revertir la relajación en cualquier momento a partir de la administración del relajante (bloqueo profundo) se abre un camino esperanzador, que puede modificar la forma de utilizar los relajante musculares en un futuro próximo.²⁴⁷

Dado que en adultos la dosis de 4 mg/kg es una dosis aceptada en el bloqueo moderado y la mínima imprescindible para el bloqueo profundo, consideramos de gran interés realizar un estudio en niños, respecto a la administración de esta dosis. De Boer et al³³¹, consiguieron revertir un bloqueo profundo en un niño de 9 años con la dosis de 4 mg/kg de forma efectiva y segura.

Así pues, habría que destacar la utilidad de un fármaco capaz de antagonizar la relajación muscular en cualquier momento, incluso a niveles de profundos de bloqueo, tales como, el peor escenario que puede ocurrir al inducir una anestesia: “no poder intubar, no poder ventilar”, habiendo administrado la dosis total de FBNMND.

Los resultados de este estudio, reflejan la posibilidad de obtener mejoras en la seguridad de los pacientes pediátricos y con ello optimizar las condiciones quirúrgicas. La relajación podría ser adecuada en cualquier fase de la intervención quirúrgica y se podría revertir la actividad del BNM independientemente del grado de curarización (incluso con TOF ratio de 0), desde el inicio hasta el mismo cierre, minimizando el riesgo de un BNM residual en el momento del despertar del paciente y de recurarizaciones en la Sala de Recuperación Postquirúrgica. Al igual que en nuestros resultados, por el momento, en los estudios realizados en el adulto, no se ha constatado ningún episodio de recurarización en la Unidad de Reanimación, siempre que se haya administrado una dosis de Sugammadex adecuada al bloqueo existente,^{247,335}.

Del mismo modo sería muy útil, en aquellas intervenciones de escasa duración, en las que el procedimiento quirúrgico finalice de forma anticipada a la reversión espontánea del BNM, como por ejemplo en intervenciones muy frecuentes en pediatría como son las de otorrinolaringología, exploraciones (broncoscopias o gastro/colonoscopias), o en aquellas otras intervenciones de finalización inesperadamente precoz.

Además, no se necesitaría el empleo de anticolinesterásicos ni anticolinérgicos con la consiguiente disminución de sus efectos secundarios

(náuseas, vómitos, bradicardia, broncoconstricción e hipersalivación asociados a los primeros, y visión borrosa, boca seca y taquicardia de los segundos).

En las inducciones de secuencia rápida por estómago lleno y cuando la Succinilcolina esté contraindicada (Hipertermia Maligna, traumatismos oculares, TCE, hiperpotasemia, grandes quemados, enfermedades neuromusculares y niños en los que en general, están acentuados los efectos indeseables de la Succinilcolina), se podría emplear el Rocuronio por su rapidez de acción, pero es imprescindible tener la posibilidad de poder revertirlo rápidamente ante la aparición de una vía aérea difícil imprevista (no intubable, no ventilable), ya que una vez administrado, su efecto dura aproximadamente 30 minutos y para contrarrestarlo en el adulto, sólo se ha podido hacer con dosis superiores a 4 mg/kg de Sugammadex.

Aunque este fármaco es de utilización extendida en el adulto donde ha supuesto una verdadera revolución anestésica, en sus indicaciones terapéuticas en ficha técnica, observamos que la dosificación de 4 mg/kg sólo se encuentra autorizada y aconsejada en el adulto, tanto para la reversión de rutina como para la reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por Rocuronio. A pesar de ello, para la población pediátrica sólo se recomienda el empleo de Sugammadex en niños (> 2 años) y adolescentes a la dosis de 2 mg/kg para la reversión del bloqueo rutinario inducido por Rocuronio. Dicha dosis, se ha demostrado en el adulto ineficaz para revertir el bloqueo profundo, por lo que y debido a que la experiencia en el uso de Sugammadex a dosis de 4 mg/kg en pediatría es limitada, consideramos al igual que expone el fabricante en ficha técnica, imprescindible la realización de estudios de eficacia y seguridad que nos permitan la utilización rutinaria de este fármaco en el bloqueo profundo en el niño.

Este estudio es de carácter independiente, y fomenta la investigación clínica con medicamentos de uso humano, realizando un estudio comparativo de medicamentos de elevado impacto en la Salud Pública y en el Sistema Nacional de Salud (SNS), dirigido a la mejora de la eficacia y seguridad en la práctica clínica.

En la actualidad, en España, y de forma muy influenciada por el fenómeno de la Inmigración, existe un elevado número de población pediátrica, la cual se vería muy beneficiada con la posibilidad del empleo autorizado de este fármaco a la dosificación adecuada acorde al grado de BNM. Debido al escaso interés (en general) de la Industria Farmacéutica y a las dificultades legales para realizar estudios experimentales en niños, la mayoría de anestesiólogos utilizan esta medicación, dosificándola de forma similar a la indicación en el adulto, sin tener el apoyo de una indicación clara y autorizada en ficha técnica para su administración en pediatría.

V.2.- DOSIFICACIÓN DE SUGAMMADEX.

La relajación residual postoperatoria, es consecuencia de la presencia de receptores nicotínicos bloqueados. Incluso en pacientes visiblemente asintomáticos, el 60-70% de los receptores, pueden permanecer bloqueados, durante el postoperatorio inmediato. Esto puede retrasar la recuperación, causar hipoxia, desestructuración metabólica y raramente la muerte.³⁴

El BNMR, tiene una elevada prevalencia⁷⁸, aunque la mayoría de los anestesiólogos no son conscientes de ello. Así, lo demuestra una encuesta llevada a cabo en Europa y América, en la que sólo el 15% de los anestesiólogos admitió haber detectado en alguna ocasión una parálisis residual en la Sala de Recuperación Postanestésica (URPA) o en la Unidad de Reanimación y el 60% estimó que la incidencia del BNMR era de alrededor del 1%. Para prevenir esta grave complicación, se debe revertir de manera correcta el BNM⁵. Es evidente que el criterio clínico de reversión neuromuscular, puede ser erróneo, por eso es fundamental monitorizar hasta alcanzar TOFr ≥ 0.9 y administrar el reversor a la dosis adecuada para conseguirlo. La dosis recomendada de Sugammadex es variable, y depende del grado de profundidad del bloqueo a revertir. Se acepta habitualmente una dosis de 2 mg/kg para el bloqueo moderado rutinario (al menos dos respuestas del Tren de Cuatro) y un mínimo de 4 mg/kg, para la reversión del bloqueo profundo (PTC 1-2). Ante un bloqueo intenso (PTC 0), se llegan a alcanzar dosis incluso de hasta 16

mg/kg. Sugammadex se ha administrado a dosis muy variadas en adultos, desde 0.22 mg/kg a 16 mg/kg, en estudios dosis-respuesta de la reversión del bloqueo inducido por Rocuronio (bolo de inicio 0.45 a 1.2 mg/kg, con o sin dosis de mantenimiento), a diferentes grados de profundidad del bloqueo. Observándose una relación dosis-respuesta^{228,198,199,324,263,247}. Se han publicado dos casos en los que ocurrió una reversión incompleta del bloqueo tras la administración de Sugammadex, provocando un BNMR. La causa de esta complicación, fue una errónea elección de la dosis a utilizar, siendo inferior a la recomendada.²⁷¹

En nuestro estudio no se observó con Sugammadex ningún caso de reversión incorrecta del BNM, ya que las dosis elegidas fueron adecuadas al grado de profundidad del BNM.

Neostigmina no presentó ningún caso de bloqueo residual, debido a que se esperó en quirófano con el paciente anestesiado, con ventilación controlada y con un nivel adecuado de hipnosis, hasta la aparición de un TOF ≥ 0.9 , lo que ocurrió de una forma significativamente más tardía que en el Grupo de Sugammadex (12.66 ± 10.93 minutos, frente a 1.17 ± 0.7 de Sugammadex, $p < 0.0001$). Esto confirma la seguridad de un TOFr ≥ 0.9 , a la hora de evitar una posible recurarización.

KIRKEGAARD et al⁷⁷, afirman que la Neostigmina tarda demasiado tiempo en revertir un BNM superficial y además no lo hace de manera completamente segura. Indudablemente no es el antagonista adecuado para revertir un BNM profundo. El estudio de PLAUD et al¹⁰, no observó diferencias farmacocinéticas respecto a la dosificación de Sugammadex en niños y adultos.

V.3.- EFICACIA DE SUGAMMADEX.

V.3.1.-Sugammadex en población adulta.

Kaufhold et al²⁹³, en 2011, compararon distintas dosis de Sugammadex y de Neostigmina para revertir un BNM superficial (partiendo de un TOFr 0.2), con el objetivo de alcanzar un TOFr ≥ 0.9 . En sus resultados preliminares, se evidenció que dosis de 0,75 mg/kg, 1 mg/kg y 1.25 mg/kg de Sugammadex revirtieron de manera rápida y efectiva un BNM superficial, con una media de 96 segundos. Con dosis de 1 mg/kg, se alcanzó un TOFr ≥ 0.9 , con una media de 108 segundos. En nuestra experiencia, en bloqueo profundo, con una dosificación adecuada de Sugammadex (4 mg/kg), el TOFr ≥ 0.9 , se consiguió en un tiempo aún menor, de 70 segundos.

Pongrácz et al²⁵⁷, publicaron los resultados de la utilización de distintas dosis de Sugammadex (0.5, 1 y 2 mg/kg) frente a una dosis de 0.05 mg/kg de Neostigmina para revertir el BNM superficial desde la reaparición de la cuarta respuesta del TOF (TOFr ≥ 0.1) hasta una recuperación de TOFr 1.0. Se evidenció que Sugammadex a dosis de 2 mg/kg y de 1 mg/kg, revertía rápida y efectivamente el BNM superficial inducido por Rocuronio, con un promedio de 108 segundos y de 126 segundos, respectivamente. La dosis de 1 mg/kg de Sugammadex revierte de manera eficaz el BNM superficial ya que la encapsulación rocuronio-sugammadex es 1:1. Ante un BNM más superficial, la dosis de Sugammadex necesaria para revertirlo es menor. Esto es apoyado por un estudio de Pühringer et al²⁶²., donde cuantificaron las concentraciones plasmáticas de Sugammadex y sus valores normalizados según dosis administrada (desde 0.5 mg·kg-1 hasta 4 mg·kg-1) y evidenciaron que las concentraciones medidas fueron similares.

SORGENFREI et al²⁰⁹, compararon diferentes dosis de Sugammadex (0.5, 1, 2, 3, 4 mg/kg), con administración de placebo, en varones de 18-64 años, siendo más corto el tiempo hasta TOFr ≥ 0.9 , cuanto mayor fue la dosis. Lo que justifica nuestros resultados con la dosis de 4mg/kg.

DEBAENE et al⁸⁴ y MEISTELMAN et al²⁵⁴, señalan que la dosis de Sugammadex, debe ser apropiada al grado de profundidad del bloqueo.

KHUENL-BRADY et al³³⁶, compararon Sugammadex con Neostigmina, en un estudio multicéntrico y aleatorizado para la reversión de un BNM moderado inducido por Vecuronio, en adultos. El tiempo hasta TOFr ≥ 0.9 , fue de 1.4 minutos con Sugammadex y 17.6 con Neostigmina. Este último tiempo coincide con nuestros resultados respecto a Neostigmina en bloqueo profundo, aunque en nuestro caso con una gran heterogeneidad entre pacientes, ya que el rango varió enormemente, e incluso hubo un caso, que tardó hasta 79 minutos en alcanzar la reversión, tras la administración de Neostigmina .

BLOBNER et al³²³, en un bloqueo moderado, alcanzaron TOF ≥ 0.9 en 5 minutos con Sugammadex, y en 17.6 minutos con Neostigmina.

WON et al²⁵⁹, en el bloqueo moderado inducido por Rocuronio (tras reaparición T2), utilizaron Sugammadex 2 mg/kg, y se revierte el BNM, en una media de 2 minutos, casi 12 veces más rápido que Neostigmina (50 mcg/kg)

GROUNDINE et al²⁰⁶, en un estudio fase II en adultos, afirman que cuando se administra 4 mg/kg durante el BNM profundo: tras 1-2 PTCs durante el BNM inducido por Rocuronio; o cuando se administra a los 15 minutos de una dosis de 0.6 mg/kg de Rocuronio, el 90 % de los individuos alcanzó un TOFr ≥ 0.9 , en un tiempo medio de 3.9 minutos.

DUBOIS et al²⁶¹ y PÜHRINGER et al²⁶², consiguieron revertir el bloqueo profundo (1-2 PTCs), con Sugammadex 4 mg/kg, casi 17 veces más rápido que con Neostigmina (70 mcg/kg) .

JONES et al²⁴⁷, demostraron que el tiempo hasta alcanzar un TOFr ≥ 0.9 , fue 18 veces más corto con Sugammadex, que con Neostigmina, en la reversión del BNM profundo en el adulto.

PLAUD et al¹⁰, observó como Sugammadex, fue 10 veces más rápido en términos de eficiencia. Lo que coincide con lo observado en esta tesis en población

pediátrica. En nuestros resultados, Sugammadex fue 11 veces más rápido que Neostigmina, para conseguir un TOFr ≥ 0.9 .

De lo descrito en las publicaciones existentes, se deduce que, parece evidente y suficientemente demostrado en el adulto, la eficacia de Sugammadex, tanto en la reversión del BNM moderado, como del profundo.

V.3.2.-Sugammadex en población pediátrica

A.-REVERSIÓN DEL BLOQUEO DE RUTINA (SUPERFICIAL/MODERADO).

En 2013, Fabregat et al⁸³, publicaron 2 casos donde utilizaron dosis bajas de Sugammadex para evaluar la función del nervio facial. En uno de ellos, se revirtió desde un TOFr del 0.14 con una dosis de 0,22 mg/kg de sugammadex, y alcanzó un TOFr ≥ 0.9 en 300 segundos. Esta baja dosis de sugammadex, 18 veces inferior a la empleada en nuestro estudio, logró alcanzar un TOFr del 0.9 en un tiempo casi 5 veces superior, lo que evidencia la existencia de una relación dosis-respuesta.

PLAUD et al¹⁰, compararon la eficacia y seguridad de Sugammadex, en BNM moderado inducido por Rocuronio, en lactantes, niños, adolescentes y adultos . Dosis de 0.5, 1, 2 y 4 mg/kg, frente a placebo. Se evaluó tiempo hasta alcanzar TOFr ≥ 0.9 , variaciones ECG, niveles plasmáticos y posibles efectos colaterales. Siendo similar en adultos y niños. Este ha sido el primer artículo en el que se valoró la eficacia de Sugammadex en niños. Aunque el número de pacientes incluido en este estudio, es claramente insuficiente.

VANACKER et al²⁰⁸, valoraron el TOFr ≥ 0.9 con Sugammadex 2 mg/kg en lactantes (28 días - 23 meses), consiguiéndolo en 0.6 minutos, y también en niños (2-11 años), adolescentes (12- 17 años) y adultos (18-65 años), obteniendo un resultado entre 1.1 - 1.9 minutos, para estos tres últimos grupos. Se comparó con placebo, en el que se alcanzó un TOFr ≥ 0.9 , en un rango de tiempo medio de 19.6 - 29.5 min.

DELLA ROCCA et al²⁰¹, observaron mediante un estudio observacional de Sugammadex frente a Neostigmina, que los efectos farmacocinéticos de Sugammadex, fueron iguales en niños y adultos.

Se han realizado diversos estudios de **SERIES DE CASOS**, comparando Sugammadex 2 mg/kg, frente a Neostigmina, en la reversión del BNM moderado inducido por Rocuronio. (Tabla 32).^{337,338,339.340,341,342,343.}

Tabla 32: Tiempo hasta TOFr ≥ 0.9 , tras la administración de Sugammadex vs Neostigmina, en la reversión del BNM MODERADO, inducido por Rocuronio, (Reversión al final de la cirugía, tras aparición de T₂). (Sugammadex vs Neostigmina, rango- p < 0.02 a 0.001).

TABLA 32: Sugammadex vs Neostigmina, en la reversión del BNM MODERADO.

Autores/ Año	Pac/ Edad (años)	Cirugía	Agentes Volátiles	Sugam. dosis (mg/kg)	Neost. + Atropina (mg/kg)	Sugam. Tº TOF ≥ 0.9 (n)	Neost. Tº TOF ≥ 0.9 (n)
Veiga/ 2011	30 (2-9)	Ambul. (ORL- Abd.Inf., Urog.)	Sevofl. <1 MAC	2	N: 0.05 A: 0.025	1.06±0.3 (n=15)	11.5±7.4 (n=15)
Kara/ 2014	80 (2-12)	Abd.Inf., Urog.	Sevofl.	2	N: 0.03 A: 0.01	0.46±0.7 (n=40)	1.97±2.14 (n=40)
Ozgün/ 2014	60 (2-12)	ORL	Sevofl.	2	N: 0.06 A: 0.01	1.13±1.2 (n=30)	6.53±7.62 (n=30)
Ghoneim/ 2015	40 (7-18)	NeuroQx	Sevofl.	4	N: 0.04 A: 0.01	1.4±1.2 (n=20)	25.2±6.49 (n=20)
El Sayed/ 2016	70 (2-10)	Ambul. ORL	Isofl.	2	N: 0.05 A: 0.01	0.41±0.58 (n=35)	1.64±2.59 (n=35)
Güzelce/ 2016	37 (2-16)	Abd. Inf. Urogen.	Sevofl.2%	2	N: 0.05 A: 0.02	1.68±0.97 (n=16)	5.3±2.98 (n=21)
Zaini/ 2016	80 (2-12)	-	-	2	N: 0.05 A: 0.02	1.4±0.71 (n=40)	8.36±1.93 (n=40)

Todos los estudios realizados en BNM moderado en pacientes pediátricos, muestran diferencias significativas entre el grupo Sugammadex y el grupo Neostigmina, en reducir el tiempo de aparición de TOFr ≥ 0.9 . Siendo significativamente mucho más corto con Sugammadex.

LIU et al³⁴⁴, en una reciente **REVISIÓN SISTEMÁTICA** realizada al respecto, confirman la eficacia de Sugammadex, pero destacan la existencia de una considerable heterogeneidad en los resultados, sobre todo entre los tiempos medios de reversión correspondientes a Neostigmina, lo que se correlacionaría con la variabilidad y los efectos limitados de este agente, como reversor de los FBNMND; también podría estar influenciada, por la frecuente utilización de anestésicos inhalatorios durante la anestesia pediátrica, y sus posibles efectos de potenciación de la relajación muscular.

KARA et al³³⁸ estudiaron el efecto de Sugammadex 2 mg/kg en BNM moderado en niños, siendo el tiempo hasta alcanzar TOF ≥ 0.9 , 4 veces mayor con Neostigmina.

Otros estudios, como el de GULEC et al³⁴⁵, utilizan Sugammadex 2 mg/kg, y valoran la influencia de Dexametasona en la cirugía de Adenoamigdalectomía, pero no comparan frente a ningún otro reversor.

Se han descrito varios **CASOS CLÍNICOS**, en relación a la reversión del BNM inducido por Rocuronio, en poblaciones especiales:

* NEONATOS, LACTANTES Y MENORES DE 2 AÑOS.- Sugammadex 2 mg/kg, se ha utilizado en tres pacientes oncológicos neonatales, sometidos a cirugía abdominal²³⁹ y en un lactante en el que se practicó Fast-Track (extubación precoz), en una cirugía cardíaca, gracias al empleo de Sugammadex²⁴⁰.

BUCHANAN et al¹⁹, también revierten con Sugammadex, el BNM inducido por Vecuronio, en un lactante de 7 meses.

* PROBLEMAS RENALES.- VIEIRA et al²³⁷ describe 2 casos de niños de 7 y 14 años, con severo fallo renal, sometidos a trasplante renal y que tras la administración de Sugammadex 2 mg/kg, consiguieron TOFr \geq 0.9, en 135 y 195 segundos, respectivamente.

* ENFERMEDADES MUSCULARES.- ETOH et al²³⁰, describe la utilización de Sugammadex, en un niño con una Miopatía Miotubular en dos cirugías con TIVA. TAKEDA et al²⁸³, en la Miastenia Gravis, para Timectomía laparoscópica. KIM³⁴⁶, en un paciente pediátrico, con Distrofia Muscular de Duchenne.

TRASPLANTE CARDIACO.- KING et al³⁴⁷, señala la aparición de una bradicardia, tras la administración de 2 mg/kg de Sugammadex en un niño de 10 años con un corazón trasplantado. Lo que no se confirma en otro caso similar, descrito por MILLER et al³⁴⁸. Por tanto, podría no estar relacionado con la administración de Sugammadex.

EN CONCLUSIÓN: La literatura revisada refleja que Sugammadex 2 mg/kg y 4 mg/kg, revierten de forma rápida y eficaz, el BNM moderado inducido por Rocuronio.

B.-REVERSIÓN DEL BLOQUEO PROFUNDO.

En la actualidad, se han descrito varios **CASOS CLÍNICOS** de utilización de Sugammadex 4 mg/kg en niños: VIEIRA et al²³⁷, lo utiliza en un neonato de 3 días con un quiste de ovario. LANGLEY et al²²⁴, en un neonato de 2 días, para revertir los efectos de Rocuronio sobre el sistema nervioso.

DE BOER, et al³³¹, lo administró en una Distrofia Muscular de Duchenne.

AZIZOGLU et al³³², revirtió con 4 mg/kg de Sugammadex, el BNM profundo de un lactante al que se le extrajo un cuerpo extraño bronquial.

También se ha descrito el empleo de dosis muy superiores de Sugammadex, en casos aislados, como:

WOLOSZCZUK-GEBICKA et al²⁴⁴, informan de un caso de “no posible intubar, ni ventilar”, ocurrido en un niño de 9 meses, en el que se administró 8 mg/kg de Sugammadex, tras 0.1 mg/kg de Vecuronio. Se informó de que la respiración espontánea se recuperó 25 segundos después de la administración de Sugammadex.

GONZALEZ CÁRDENAS et al²⁴³, utilizó 12 mg/kg y 6 mg/kg, en 2 neonatos, tras piloroplastia por hipertrofia congénita de píloro y cirugía antirreflujo y piloroplastia, respectivamente. Se extubó a ambos neonatos a los 2 minutos tras administrar Sugammadex.

PICKARD et al²⁷⁸, administró 5 mg/kg (40 mg), en un niño de 14 meses, con Distrofia Miotónica congénita.

Se han descrito 3 trabajos en lactantes, con dosis de 4 mg/kg, **SERIE DE CASOS, SIN COMPARACIÓN CON REVERSOR CONVENCIONAL:**

BENIGNI et al²⁴², estudia 34 lactantes y niños (2 meses- 8 años), en los que administra Rocuronio 0.6 mg/kg, Sevofluorano 2.5%/Fentanilo 1 mcg/kg, con un intervalo de 654 segundos, desde la dosis de Rocuronio, hasta la administración de Sugammadex, (es decir aproximadamente 10 minutos de BNM, lo que equivale a un bloqueo profundo). Y en los que se consigue un TOF \geq 0.9, en 104 segundos.

ALONSO et al²⁴¹, realizaron un estudio cohorte en 23 neonatos/lactantes, en los que utiliza Sugammadex 4 mg/kg, sin comparación con ningún reversor, ni placebo. Establecen 2 grupos: 1.- Neonatos de < 1 día, en los que el tiempo de recuperación hasta TOF \geq 0.9, fue 1.4 ± 0.1 minutos. 2.- Entre 1-7 días de vida, 1.2 ± 0.5 minutos.

PLAUD et al¹⁰, administran la dosis de 4 mg/ kg de Sugammadex, sólo en 1 lactante, comparándolo con otros 2 lactantes, a los que se les suministra placebo.

AMMAR et al³³³, en un estudio publicado en 2017, compara Sugammadex 4 mg/kg con Neostigmina 0.35 mg/kg + atropina 0.02 mg/kg, al final de la cirugía. Según dichos autores, Sugammadex fue significativamente más efectivo que Neostigmina, consiguiendo unos tiempos más rápidos de reversión de la relajación (TOFr \geq 0.9) y de extubación. Sin embargo, este estudio, a pesar de que compara a dos grupos de 30 pacientes sometidos a cirugía abdominal inferior y realiza randomización entre grupos, presenta serios problemas metodológicos, que podrían dificultar la comparación entre los dos agentes reversores.

En primer lugar, la reversión se ha realizado para un grado de bloqueo diferente entre los dos grupos (Sugammadex en bloqueo profundo, PTC 1-2, y Neostigmina en bloqueo moderado-T2). Y en segundo lugar, se ha repetido varias veces la dosificación, tanto de Sugammadex como de Neostigmina, hasta conseguir la reversión TOFr \geq 0.9. Lo que ha proporcionado, una dosificación distinta de unos pacientes a otros. Esto conllevaría un importante sesgo y una alta probabilidad de error, al comparar los tiempos de reversión. En tercer lugar, la importante dosis de Neostigmina (0.35 mg/kg) y la repetición en algunos casos de la misma, podría justificar el elevado número de eventos adversos registrados en este grupo.

Recientemente, VIEIRA et al³⁴⁹, realizan un ANÁLISIS OBSERVACIONAL, RETROSPECTIVO de la utilización de Sugammadex en Pediatría, tanto en bloqueo moderado como en profundo, observando similitudes con los resultados existentes en el adulto.

Por último, es interesante conocer la experiencia de IWASAKI et al²⁶⁵, en una niña de 19 meses, tras revertir un BNM inducido por Rocuronio con una dosis mínima de Sugammadex (0.5 mg/kg), observó un descenso temporal en la respuesta twitch, tras la estimulación, sugestivo de recurarización y que fue resuelto con una

dosis total de Sugammadex 4 mg/kg. Lo que nos confirma la importancia de administrar este fármaco a una dosis adecuada para conseguir el efecto deseado.

La experiencia con el uso de Sugammadex 4 mg/kg, es muy limitada, pero al igual que en nuestros resultados, coincide en la demostración de la eficacia de esta dosis en el BNM PROFUNDO inducido por Rocuronio en el paciente pediátrico.

En nuestro estudio, el 100% de los pacientes que recibieron Sugammadex, revirtieron el BNM profundo en menos de 4 minutos (T° medio hasta $TOFr \geq 0.9$ - 1.17 ± 0.7), y fueron extubados en menos de 10 minutos (T° medio extubación 2.7 ± 1.7), ($p < 0.0001$), frente a un 52% de los pacientes que recibieron Neostigmina, que precisaron más de 10 min hasta $TOFr \geq 0.9$. Y solo el 20 % de los que recibieron Neostigmina, fueron extubados en los primeros 10 minutos tras el reversor.

Un 20% de niños del grupo Sugammadex, fueron extubados en menos de 30 segundos y más del 80 % en menos de 2 minutos. Por el contrario, más del 50% de los niños que recibieron Neostigmina tardaron más de 20 minutos en poder extubarse, existiendo incluso un caso extremo en que se llegó a necesitar más de 79 minutos.

V.4.-SEGURIDAD.

Los estudios realizados sobre seguridad de Sugammadex, muestran muy buenos resultados,^{189,190,195,227,198,2,191}. Como no interacciona ni con receptores ni con enzimas, no origina efectos muscarínicos sistémicos. Dosis de hasta 96 mg·kg⁻¹ han sido probadas en adultos sanos y no han mostrado eventos adversos (EA),²⁸⁸. Los EA relacionados con la administración de Sugammadex a dosis recomendadas, tienen una incidencia del 14% en los estudios con un mayor tamaño muestral, siendo los más frecuentes: náuseas/vómitos, disgeusia-sabor metálico, hipersalivación, rigidez muscular y movimientos relacionados con un nivel superficial de anestesia.^{262,191}

Nuestros resultados no coinciden con el porcentaje publicado en la literatura², en el caso de la disgeusia, probablemente por la dificultad de comunicación de la misma, por parte de la población pediátrica. En cuanto a la rigidez muscular encontramos una frecuencia extremadamente baja, relacionada probablemente con la escasa utilización de Fentanilo, ya que nuestra cirugía fue de carácter ambulatorio, siendo frecuente la realización de analgesia multimodal, basada en el uso combinado de AINES, opioides débiles y bloqueo locorreional. Existe un artículo publicado en el 2013 por BASARANOGLU et al³²⁷, donde se relaciona la rigidez muscular con el uso de Sugammadex. Este autor sugiere que el uso de Sugammadex asociado a los opioides puede aumentar la sensibilidad a padecer rigidez muscular torácica.

La frecuencia de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO) fue del 6% con Neostigmina y 4 % en el grupo B, Sugammadex. No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Posiblemente la mayor proporción de anestesia inhalatoria empleada sea la causa de aparición de náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO). La frecuencia en el grupo B, se corresponde con la publicada en la literatura, ARBOUS³, BLOBNER et al³²³ para procedimientos de duración promedio similar. En la revisión realizada por LIU et al³⁴⁴, respecto a la utilización de Sugammadex, el efecto secundario más frecuentemente observado, fueron NVPO.

No se observó la presencia de arritmias en ningún grupo de los pacientes a los que se administró Sugammadex, aunque se han publicado casos con bloqueos auriculoventriculares (BAV) y prolongación del QT en el adulto y a dosis muy elevadas (32 mg/kg).^{213,214}. Esto nos hace sospechar, que la aparición de estos EA puede deberse a otros factores, teniendo en cuenta que Sugammadex, según una mayoría de autores, presenta un perfil de excelente seguridad.^{93,253}

En nuestro estudio, no hubo variaciones significativas en la FC en el grupo Sugammadex, a pesar de lo descrito por OZGÜN³³⁹, no se ha observado taquicardia en este grupo, aunque sí hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la FC del grupo Neostigmina ($p < 0.05$), que presentó bradicardia. Sugammadex no tiene efecto anticolinesterásico, y por tanto no requiere coadministrar atropina o glicopirrolato, por lo que proporciona mayor estabilidad cardiovascular que Neostigmina.

En relación a Neostigmina, a los 5 minutos de su administración, al igual que otros autores (Jones²⁴⁷, Ozgün³³⁹, Khuenl-Brady³³⁶), observamos variaciones significativas en la frecuencia cardiaca. En nuestro caso fueron bradicardias, que en un 56% de los niños que recibieron neostigmina 0.05mg/kg + atropina 0.025mg/kg, llegaron a ser descensos de más del 20% del valor basal (previo a la administración del reversor). El valor medio de la reducción de la FC en este subgrupo, fue de un 34%, precisando administración de atropina suplementaria.

Durante el postoperatorio inmediato (en el área quirúrgica), con Neostigmina, se observaron 2 casos de broncoespasmo leve, que precisaron tratamiento con corticoides e inhaladores, y un caso de recurarización, (descenso de TOF 0.7 a TOF 0), demostrado por la Acelerometría, y en el que el paciente se mantuvo sin extubar, bajo condiciones de hipnosis y asistencia ventilatoria, hasta la recuperación de un TOFr ≥ 0.9 . Estos efectos indeseables, aparecen descritos en la información de la ficha técnica de Neostigmina, por lo que son conocidos y no suponen una novedad, en materia de seguridad.

En relación a la incidencia de sucesos adversos postanestésicos, no hay evidencia de mayor incidencia de espasmo de la vía aérea o desaturación , cuando se compara Sugammadex con Neostigmina.^{259,248}

No se observó ningún caso de reacción alérgica en nuestro estudio, ni en el grupo A ni en el grupo B. En la literatura se han comunicado varios casos de de reacciones alérgicas a diferentes dosis, confirmadas mediante Prick-test.^{302,305,299,303.} Aunque TADOKORO³⁵⁰ , realiza una revisión en una Base de Datos Nacional Japonesa, evaluando 835.405 pacientes sometidos a anestesia general, y concluye que en el paciente pediátrico, no existe asociación significativa entre Sugammadex y anafilaxia perioperatoria .

KIM³⁴⁶ , en 2018, no observa relación entre Sugammadex y los episodios de agitación postoperatoria en niños.

Al emplear una dosis de 4 mg/kg, para la reversión del BNM profundo en el niño, se ha observado que el riesgo de efectos secundarios y de alergia, es reducido.

Por lo que coincidimos con lo referenciado en la literatura existente (JONES et al²⁴⁷ , KHUENL-BRADY³³⁶), respecto a que el uso de Sugammadex 4 mg/kg, es bien tolerado y mayoritariamente no produce alteraciones hemodinámicas.

V.5.- PARÁMETROS DE REANIMACIÓN.

Se han evaluado en la Unidad de Reanimación, una serie de parámetros, a modo de indicadores clínicos de la recuperación de una correcta función neuromuscular, tales como: el nivel de conciencia, la capacidad para elevar la cabeza durante 5 segundos, la efectividad de la tos, la capacidad de mantener la apertura ocular durante 5 segundos. También se han valorado otros parámetros indicadores de posibles efectos adversos, como: la PAM, la FC, la FR y la Sat O₂. Han sido evaluados al ingreso, a los 15 minutos, a los 30 minutos y al alta, siendo similares en los dos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas.

PLAUD et al¹⁰, JONES et al²⁴⁷, destacan que los pacientes involucrados en el grupo Sugammadex, presentan una recuperación más rápida, en términos de fuerza muscular y conciencia, durante la fase de postextubación inmediata, previa al paso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (URPA). En esta fase, al igual que en nuestros pacientes, la recuperación de la función motora, fue más lenta en el grupo Neostigmina ($p < 0.001$). Pero, no obstante, estos autores al igual que en nuestros resultados, no encontraron diferencias en el postoperatorio tardío.

El criterio establecido en nuestro estudio, en los dos grupos, respecto al momento de extubación después de la consecución de un TOFr ≥ 0.9 , manteniendo la hipnosis y la ventilación controlada hasta ese momento, ha ofrecido la seguridad de evitar una posible reoxygenización postoperatoria.

V.6.- IMPACTO FARMACOECONÓMICO.

Para finalizar, un aspecto adicional que debe ser considerado, es el económico, de gran interés desde el punto de vista de la Gestión Sanitaria, ya que aunque el uso de anticolinesterásicos y anticolinérgicos no supone un gran gasto monetario, la evaluación económica del empleo de Sugammadex debe valorar:

- 1.- La optimización de las condiciones quirúrgicas.
- 2.- La reducción del tiempo de despertar en quirófano.
- 3.- El tiempo de estancia en la URPA (Unidad de Recuperación Postanestésica).
- 4.- La incidencia de curarización residual (BNMR).

Para realizar una correcta evaluación farmacoeconómica, no debemos olvidar que los quirófanos son una de las áreas más caras de un hospital. El coste de un minuto de actividad de un quirófano es la actividad hospitalaria de mayor repercusión económica.

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

Hay estudios que sugieren que el uso de Sugammadex utilizado de manera rutinaria podría ser coste-efectivo^{311,309,252,17,325}. Sugammadex presenta claras ventajas para revertir el BNM superficial respecto a los anticolinesterásicos, como son la disminución cuantitativa del tiempo de reversión y la mayor eficacia clínica, lo que se puede traducir en una reducción de costes a nivel del proceso quirúrgico completo, ya que disminuye la incidencia de complicaciones postoperatorias, el tiempo de estancia en quirófano y en la Unidad de Reanimación y aumenta la calidad del despertar. Mandim³⁵¹ realizó un análisis umbral donde comparó el tiempo de recuperación de un BNM profundo revertido con Sugammadex y el tiempo de recuperación de un BNM moderado revertido con Neostigmina. Los resultados demostraron que aunque sólo el precio de la dosis de Sugammadex para revertir un BNM profundo ascendía a 419,70\$ (frente a 3,50\$ de la Neostigmina), si se realizaba un análisis umbral teniendo en cuenta el coste de personal sanitario, realmente el coste por minuto de la reversión con sugammadex era de 8,34 \$/minuto y el de Neostigmina de 104,86 \$/minuto, demostrando así que Sugammadex era coste-efectivo respecto a la Neostigmina, para la reversión en estos grados de relajación. Meteroja¹⁷, empleó Sugammadex para revertir el BNM moderado en niños y concluyó que la reversión con Sugammadex es 10 veces más rápida que con Neostigmina y que si el tiempo ahorrado se invirtiera en ampliar la programación quirúrgica o en disminuir las prolongaciones de quirófano vespertinas, Sugammadex sería claramente coste-efectivo respecto a Neostigmina. Nuestro estudio coincide con esta conclusión, ya que la utilización de Sugammadex disminuye la estancia en el quirófano y aumenta la seguridad del paciente.

Respecto a los resultados obtenidos fuera de quirófano, en nuestro estudio, no existían diferencias entre los grupos A y B, ni en el tiempo de estancia en la Unidad de Reanimación, ni de EA postoperatorios, ni de recurarización residual postoperatoria. Quizás, como se ha comentado previamente, por haber establecido el criterio en los dos grupos de mantener la intubación hasta obtener una monitorización objetiva de TOFr ≥ 0.9 . Pero en el estudio de Özdemir O et al³⁵², donde se comparan Sugammadex con Neostigmina y con una reversión espontánea, para realizar un estudio de coste-efectividad. Y en el que como variables, se tuvieron en cuenta, complicaciones como el BNMR, la hipoxia y las complicaciones pulmonares (definidas como aspiración, atelectasia o neumonía). Obtuvieron los siguientes resultados : en el grupo de recuperación espontánea, la incidencia de BNMR fue de 51,2 %, en el grupo de Neostigmina de 44,6 % y en el grupo de Sugammadex fue de 0,4%. Respecto a las neumonías, en el grupo de recuperación espontánea fue del 9,4 %, en el grupo de Neostigmina fue del 8,3% y en el grupo de Sugammadex del 1,2 %; y por último, respecto a la hipoxia, hubo una incidencia del 13,5 % en el grupo de recuperación espontánea, del 12,7% en el grupo de Neostigmina y del 7,9% en el grupo de Sugammadex. Ellos cuantificaron los costes de las complicaciones, y sus resultados fueron de 126,45 coronas checas (1 corona checa = 0,04 euros) en el grupo de recuperación espontánea, de 114,56 coronas checas en el grupo de Neostigmina, y de 34,93 coronas checas en el grupo de Sugammadex. Por lo tanto, la opción de revertir con sugammadex es claramente mejor tanto clínica como económicamente.

Grintescu et al³⁵³, estudiaron 34 pacientes sometidos a colecistectomía laparoscópica, y concluyeron que el uso de Sugammadex disminuía la estancia total en quirófano, además de proporcionar una reversión de mejor calidad. Estos autores sugerían que este hecho podría optimizar la programación quirúrgica diaria y por tanto, disminuir los costes totales. Estos datos coinciden con los obtenidos en nuestro estudio. Los pacientes del grupo A, Neostigmina, tardaron más tiempo en alcanzar el TOFr ≥ 0.9 y necesitaron estar más tiempo en quirófano. Por ello, a nivel presupuestario, si se considerara el tiempo ahorrado en quirófano, secundario al uso de Sugammadex como reversor, puesto que su empleo disminuye el tiempo

hasta conseguir la extubación, conllevaría la posibilidad de aumentar el número de cirugías programadas y por ende, ser más eficientes.

V.7.- LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

a) Respecto a las intervenciones quirúrgicas, hemos incluido algunas de ellas, que poseían como condicionante una duración menor a 2 horas y su realización en régimen CMA (Cirugía Mayor Ambulatoria). Lo ideal sería realizar un estudio en el que se valoraran muchos pacientes intervenidos de una misma patología, con las mismas características demográficas y antropométricas para poder valorar de manera más precisa los resultados obtenidos, empleando los dos reversores.

b) La Acelerometría es el *“gold standard”* a aplicar como método de monitorización neuromuscular. En este estudio, la hemos utilizado y hemos decidido no emplear otros métodos, de manera intencionada, con el fin de poder contrastar los resultados obtenidos con los descritos en la literatura existente, en la que la acelerometría es el método generalizado. Pero quizás, podría ser de interés, utilizar otros métodos de monitorización y contrastar los resultados.

c) La estancia en la Unidad de Reanimación, puede estar influenciada por diversos motivos, además de la utilización de Sugammadex, como reversor del BNM.

d) Una importante limitación de Sugammadex, es que no tiene efecto alguno sobre determinados FBNM no esteroideos (Atracurio, Cisatracurio y Mivacurio).

V.8.- FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.

Se debería continuar realizando estudios con dos objetivos preferenciales:

1.- Estratificar el BNM Profundo y estimar la dosis proporcional necesaria de Sugammadex, ya que en la literatura se define esta relación como dosis-dependiente. Evaluar los efectos de emplear la menor dosis imprescindible de este fármaco en el BNM profundo en la población pediátrica.

2.- Extender el estudio a niños < 2 años, población que no ha sido incluida en esta tesis, debido a que inicialmente se ha pretendido mantener el mismo rango de edad, en el que en la actualidad está autorizada la dosis de Sugammadex de 2 mg/kg. Para poder homogeneizar los datos demográficos y comparar los resultados obtenidos con la dosis de 4mg/kg en el bloqueo profundo en población pediátrica.

En un futuro, se deben explorar nuevas perspectivas de nuestro estudio, junto con otras que puedan ir surgiendo, a medida que se avance en el conocimiento fundamental de las propiedades y las respuestas biológicas frente a Sugammadex, para conseguir ser lo más eficientes posibles, respecto a la reversión del BNM en el paciente pediátrico.¹⁶

VI.CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

- 1.- Sugammadex a dosis de 4 mg/kg, puede ser considerado un agente eficaz y seguro respecto a la reversión del Bloqueo Neuromuscular Profundo en el niño > 2 años.
- 2.- El BNM profundo (definido como presencia de 1-2 PTCs), inducido por Rocuronio en el paciente pediátrico, puede ser rápidamente revertido por Sugammadex 4 mg/kg. Siendo el primer agente reversor capaz de conseguirlo de esta forma.
- 3.- Sugammadex 4 mg/kg es más eficaz y seguro en la reversión del BNM profundo en niños, que Neostigmina 0.05 mg/kg.
- 4.- Los pacientes a los que se les administra Sugammadex, presentan un tiempo hasta TOFr \geq 0.9, significativamente más corto que los que reciben Neostigmina ($p < 0.0001$).
- 5.- Sugammadex, proporciona un tiempo de extubación más rápido que Neostigmina.
- 6.- Los tiempos de recuperación de la Función neuromuscular (TOFr > 0.8, TOFr > 0.7, T2, T3, T4), fueron significativamente menores con Sugammadex, respecto a Neostigmina.
- 7.- Existe menor incidencia de Eventos Adversos (EA) al utilizar Sugammadex a dosis de 4 mg/kg en la reversión del BNM profundo, que al emplear Neostigmina 0.05 mg/kg.
- 8.- La bibliografía respecto a la utilización de Sugammadex en el BNM Profundo en el niño, es escasa. Es preciso realizar nuevos ensayos clínicos.

9.- El empleo de Sugammadex acorta la estancia del paciente en quirófano, suponiendo un ahorro de tiempo que permitiría ampliar la programación quirúrgica.

10.- Sugammadex, es una alternativa esperanzadora, frente a los agentes reversores convencionales.

VII.ANEXOS

VII. ANEXOS

VII.1. ANEXO I.- Documento de aprobación del estudio, por el Comité de
Ética de la Investigación del HCUVA, de Murcia.

VII.2. ANEXO II.- Hoja de Información al Paciente y Formulario de
Consentimiento Informado.

VII.3. ANEXO III.- Informe para notificación a la Fiscalía de menores.

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 28/03/2011, acta 03/11 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: Eficacia y seguridad de la reversión con Sugammadex (BIDRION) del bloqueo neuromuscular profundo inducido por Rocuronio en pediatría. SUGAPED 1

Código Promotor: CT-PED-2010-01 **Nº EUDRACT:** 2011-000401-50

Promotor: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia

Monitor/CRO: Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia

Versión Protocolo Evaluada: 1.0 13/10/10

Versión Hoja Información al Paciente Evaluada: PADRES/TUTORES / 13/10/10

Fecha Entrada: 04/03/2011

2º. Considera que:

- El ensayo se plantea siguiendo los requisitos del Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero y las normas que lo desarrollan, y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el ensayo.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad del investigador y sus colaboradores, y las instalaciones y medios disponibles, tal y como ha sido informado, son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC actuando como comité de referencia y habiendo tenido en cuenta las consideraciones y opinión de los CEIC implicados emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que sea realizado en estudio por la **Dra. Mª Dolores Cárceles Barón** en el Hospital Virgen de la Arrixaca.

Lo que firmo en Murcia, a 11 de abril de 2011

Fdo:

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CONSENTIMIENTO INFORMADO/ PARENTS INFORM CONSENT

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA EL PADRE/MADRE O TUTOR

TITULO DEL ESTUDIO: Eficacia y seguridad de la reversión con Sugammadex (BRIDION®) del bloqueo neuromuscular profundo inducido por Rocuronio en pediatría.

PROMOTOR: Fundación para la Formación e Investigación de la Región de Murcia.

MÉDICO: (INVESTIGADOR PRINCIPAL)

CENTRO:

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo del estudio de investigación en el que a su hijo se le propone participar. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no que su hijo participe en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que la participación de su hijo en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento.

También debe saber que su hijo puede ser excluido del estudio si los investigadores del estudio lo consideran oportuno.

En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado la retirada de su hijo del estudio.

¿CUAL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

De acuerdo con la ley y para decidir libre y responsablemente, usted debe estar suficientemente informado de los riesgos y posibles complicaciones de los actos médicos.

Las operaciones ó exploraciones que ocasionan dolor se realizan habitualmente con anestesia.

El anestesiólogo tiene la responsabilidad de impedir el dolor y de mantener las funciones vitales durante las intervenciones quirúrgicas.

La anestesia general es la pérdida de la conciencia y de la sensación de dolor en todo el cuerpo.

La anestesia general se consigue inyectando fármacos por vía venosa o respirando vapores anestésicos. Estos fármacos mantienen al niño como en una especie de sueño durante toda la intervención.

Normalmente se introduce un tubo en la tráquea por donde respira el niño para administrarle el oxígeno y los gases (es lo que se llama "intubación"). Esto proporciona un alto grado de seguridad, ya que permite controlar la respiración y evita que un posible vómito entre en los pulmones. Para realizar este proceso es necesario administrar relajantes musculares, fármacos que ayudan a conseguir unas buenas condiciones quirúrgicas, pero que no están exentos de efectos indeseables.

Fundamentalmente tienen un tiempo de duración largo y problemas de depresión respiratoria por lo que han de ser contrarrestados con otro fármaco: NEOSTIGMINA, que posee importantes efectos adversos (bradicardia, hipotensión, aumento de la salivación, náuseas, vómitos, diarrea y broncoconstricción). Para evitarlos, se combina con Atropina, que también produce efectos adversos como sequedad de boca, visión borrosa y taquicardia.

En la actualidad en nuestro país, se encuentra comercializado un nuevo antagonista de los relajantes musculares: SUGAMMADEX (BRIDION®), autorizado para su empleo en niños y adultos.

¿POR QUÉ UTILIZAR SUGAMMADEX?

Porque es el único antagonista de los relajantes musculares que existe en la actualidad, capaz de encapsular y eliminar por completo al relajante muscular, evitando sus efectos residuales y las complicaciones respiratorias.

Con la aparición de Sugammadex nos encontramos ante uno de los avances más importantes en Anestesia de los últimos años, ya que se puede conseguir la recuperación de la fuerza muscular en cualquier instante, sin esperar el tiempo de metabolización del relajante (30 a 45 minutos) y sin emplear los antidotos clásicos habituales (Neostigmina y Atropina) que producen muchos efectos indeseables, que hacen más molesto el post-operatorio.

¿PARA QUÉ LE PEDIMOS PERMISO?

En adultos, las dosis autorizadas son de hasta 16 mg/kg, considerándose una dosis de 4 mg/kg como aceptada para bloqueo moderado y la mínima imprescindible para el bloqueo intenso.

En niños, en nuestro país hasta ahora sólo es posible utilizar dosis de 2 mg/kg. Existen estudios que demuestran la efectividad e inocuidad de la dosis de 4 mg/kg en niños.

Este estudio se realiza ante el gran interés que supone poder revertir completamente los relajantes con este fármaco, y por ello, vamos a aleatorizar dos grupos de pacientes: en unos se administrará NEOSTIGMINA (antagonista habitual hasta ahora) y en otros SUGAMMADEX 4 mg/kg.

BENEFICIOS Y RIESGOS

En la actualidad, al final de una cirugía en la que se han utilizado relajantes musculares, para acelerar el recobro de la función muscular, o bien esperamos a una recuperación espontánea que puede demorarse más de 30 a 45 minutos, o revertimos con antagonistas clásicos (Neostigmina) cuyo efecto solo dura 8 a 9 minutos, lo que en ocasiones produce una parálisis residual, broncoespasmo y depresión respiratoria, que conlleva una elevada morbi-mortalidad en la población pediátrica, muy superior a la del adulto.

Parece clara la necesidad de nuevos fármacos o mecanismos de acción, que eviten los efectos indeseables que produce la antagonización actual. Nadie puede negar la utilidad de un fármaco capaz de antagonizar la relajación muscular en cualquier momento, incluso con grados profundos de bloqueo.

El efecto de Sugammadex es dosis dependiente, carece de actividad farmacológica intrínseca y se ha calificado de seguro, independientemente de la edad, el sexo, y el peso. No se han observado efectos adversos relevantes en el amplio grupo de paciente tratados hasta hoy.

Los efectos adversos poco frecuentes que se han observado son: dolor durante la inyección, tos, movimientos involuntarios. De manera excepcional alguna hipotensión y en la actualidad no existe evidencia de que altere el ECG, a diferencia de los antagonistas clásicos.

Su hijo estará en todo momento monitorizado y vigilado.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO

No existe alternativa farmacológica que sustituya a este fármaco en el bloqueo profundo. Su hijo/a, aún cuando no participe en el estudio, podrá recibir dicho fármaco bajo el “protocolo de uso compasivo” si su médico lo estima oportuno y si tanto Ustedes como la Dirección del Centro y la Autoridad Sanitaria lo aprueban.

SEGURO

El Promotor del estudio dispone de una póliza de seguro que se ajusta a la legislación vigente (Real Decreto 223/2004).

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos que usted y/o su hijo nos facilite, tanto para la elaboración de su *Historia clínica*, como para el resto de documentos del estudio, quedarán archivados en nuestro Servicio, en soporte papel y en formato informático. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. En relación a la protección de datos de carácter personal, se tomarán las medidas de seguridad establecidas en la ley orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre y el Real Decreto 1720/2007. Y las prescripciones de la Ley 41/2002 de 14 de Noviembre.

COMPENSACIÓN ECONÓMICA

No obtendrá compensación económica por su participación en el estudio. La medicación que se va a estudiar se le proporcionará de manera gratuita y no se le va a someter a ninguna visita extraordinaria por causa del estudio.

¿CON QUIÉN PUEDO CONTACTAR PARA MÁS INFORMACIÓN?

Su médico anestesiólogo , estará siempre disponible para responder cualquier pregunta que pueda tener en conexión con este estudio.

Dr:

GRACIAS DE NUEVO POR LEER ESTA INFORMACIÓN

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Ensayo: Eficacia y seguridad de la reversión con Sugammadex (BRIDION®) del bloqueo neuromuscular profundo inducido por Rocuronio en pediatría.

Promotor: Fundación para la formación e investigación de la Región de Murcia.

Yo *(nombre y apellidos)*

-He leído la hoja de información que se me ha entregado.

-He podido hacer preguntas sobre el estudio.

-He recibido suficiente información sobre el estudio.

-He hablado con:

(nombre del investigador)

-Comprendo que la participación de mi hijo es voluntaria.

-Comprendo que mi hijo puede retirarse del estudio.

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

-Presto libremente mi conformidad para que:

(nombre y apellidos del niño)

*Pueda participar en el estudio.

FECHA:

FIRMA DEL PADRE/MADRE/TUTOR

FIRMA DEL INVESTIGADOR

**FISCALIA DEL TRIBUNAL SUPERIOR DE JUSTICIA DE MURCIA
SECCIÓN MENORES (PROTECCIÓN)**

Murcia a de 20

REF.: Participación de menores en el ensayo clínico que lleva por título “**Eficacia y seguridad de la reversión con Sugammadex (BRIDION®) del bloqueo neuromuscular profundo inducido por Rocuronio en pediatría**”

Ilmo. Sr. Fiscal Jefe:

Mediante la presente le informamos que con fecha _____ obtuvimos la autorización de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Ministerio de Sanidad y Consumo) para llevar a cabo en el ensayo clínico arriba mencionado. Que con fecha _____ obtuvimos la aprobación del Comité Ético de Investigación clínica del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, para llevar a cabo dicho ensayo clínico en los siguientes centros:

- H Universitario Virgen de la Arrixaca (Murcia)
- H Universitario Sta. María del Rosell (Cartagena)

Debido a la participación de menores en este ensayo clínico les remitimos la siguiente documentación para su información:

- .- Protocolo del estudio (versión 13 de Octubre de 2010)
- .- Hoja de información al padre/tutor/representante legal y Consentimiento informado del padre/tutor/representante legal (versión 13 de Octubre de 2010)
- .- Hoja de información al menor maduro y Consentimiento informado del menor maduro (versión 13 de Octubre de 2010).
- .- Copia de la aprobación del estudio por el CEIC del Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
- .- Copia de la resolución de autorización del estudio por la AEMPS.

Le rogamos que para cualquier información adicional sobre la participación de estos pacientes en el presente estudio, se pongan en contacto con el Promotor/Investigador Coordinador del estudio:

Atentamente
Fdo:

VIII.BIBLIOGRAFIA

VIII. BIBLIOGRAFIA:

1. Fuchs-Buder T, Fuchs-Buder T, Meistelman C, Raft J. Sugammadex: clinical development and practical use. *Korean J Anesthesiol.* 2013 Dec;65(6):495-500.
2. Akha AS, Rosa J, Jahr JS, Li A, Kiai K. Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents, pharmacology, clinical development, and future directions. *Anesthesiol Clin* 2010; 28(4): 691-708.
3. Arbous MS, Grobbee DE, van Kleef JW. Mortality associated with anaesthesia: a qualitative analysis to identify risk factors. *Anaesthesia* 2001; 56(12):1141-1153.
4. Álvarez-Gómez JA. Rocuronio. En: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva.* Álvarez Gómez JA y González Miranda F Eds. Ed. Ela. Madrid 1996: 419-430.
5. Alvarez-Gómez JA, Ariño Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, Martínez Torrente F, Roige i Sole J, Gilsanz Rodríguez F. Empleo clínico de bloqueantes neuromusculares y su reversión. Recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009;56: 616-627.
6. Griffith HR, Johnson EJ. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3: 418-20.
7. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84(3):301-303.
8. Meistelman C, Debaene B, Donati F. Farmacología de los curares. En: *Enciclopedia Médico-Quirúrgica. Anesthésie-Reanimation*, 36-355- A-10; París: Elsevier, 1998.
9. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010; 112: 1013-22.
10. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology.* 2009 Feb; 110(2):284-94.
11. Asai T, Isono S. Residual neuromuscular blockade after anesthesia: a possible cause of postoperative aspiration-induced pneumonia. *Anesthesiology.* 2014; 120(2): 260-2.
12. Harrison GG. Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967-1976). *Br J Anaesth* 1978; 50: 1041-6.
13. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anesth* 2000; 84: 394-5.
14. Shorten GD. Postoperative residual curarization: incidence, etiology and associated morbidity. *Anaesth Intens Care* 1993; 21: 782-789.
15. Shorten GD, Merk H, Sieber T. Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anaesth* 1995; 42:711-5.
16. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. 8th International Neuromuscular Meeting. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anesthesiol Scand* 2007; 51: 789-808.
17. Meretoja OA. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Paediatr Anaesth.* 2010 Jul; 20(7):591-604.

18. Beny K, Piriou V, Dussart C et al. Impact of sugammadex on neuromuscular blocking agents use: a multicentric, pharmaco-epidemiologic study in French university hospitals and military hospitals. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013 Dec;32(12):838-43.
19. Buchanan CC, O'Donnell AM. Case report: sugammadex used to successfully reverse vecuronium-induced neuromuscular blockade in a 7-month-old infant. *Paediatr Anaesth.* 2011 Oct; 21(10): 1077-8.
20. Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth* 2007; 99 (1): 132-138.
21. González F, Solera J, Amorós J. Neurofisiología de la unión neuromuscular. En: Alvarez-Gómez JA, González Miranda F. Bustamante Bozzo (eds.). *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva.* Madrid: Arán Ediciones, 2000; p. 61-70.
22. Naguib M, Lien CA. Farmacología de los BNM neuromusculares y sus antagonistas. En: Miller RD, Eriksson LI, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller Anestesia.* Barcelona: Elsevier; 2010: 625-77.
23. Pedersen SE, Cohen JB. D-Tubocurarine binding sites are located at alpha-gamma and alpha-delta subunit interfaces of the nicotinic acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87(7): 2785-2789.
24. Shear TD, Martyn JA. Physiology and biology of neuromuscular transmission in health and disease. *J Crit Care.* 2009; 24: 5-10.
25. Blichfeldt-Lauridsen L, Hansen BD. Anesthesia and myasthenia gravis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012 Jan; 56(1):17-22.
26. Fagerlund MJ, Eriksson LI. Current concepts in neuromuscular transmission. *Br J Anaesth,* 2009; 103: 465-8.
27. Trontelj JV, Mihelin M, Khuraibet A. Safety margin at single neuromuscular junctions. *Muscle Nerve* 2002; 11: S21-7.
28. Álvarez-Gómez JA, Ibañez Martí M, Martí Viaño JL, Candia Arana C. Transmisión neuromuscular. Capítulo 32. En: *Fisiología Aplicada a la Anestesiología 3ª Edición.* Committee for European Education in Anaesthesiology (C.E.E.A.) Edit Ergon Madrid 2012: 445-449.
29. Alvarez-Gómez JA, González-Miranda F, Brugger AJ. Bloqueantes neuromusculares. En: Torres LM. *Tratado de Anestesia y Reanimación.* Madrid: Arán Ediciones, 2001; p. 929-66.
30. Martyn JA, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia.* 2009; 64 (Suppl. 1): 1-9.
31. Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 1-10
32. Errando CL. Bloqueantes neuromusculares. Bloqueo neuromuscular residual. Monitorización. Reversión farmacológica. Actualización. *Rev. Esp Anesthesiol Reanim.* 2011; 58 (Suppl. 2): 1-3.
33. Goudsouzian NG, Martyn JJ, Liu LM, Gionfriddo M: Safety and efficacy of vecuronium in adolescents and children. *Anesth Analg* 62: 1083-1088, 1983.
34. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a metaanalysis. *Br J Anaesth* 2007; 98(3): 302-16.
35. Kopman AF, Lawson D. Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology* 1984; 61:83-85.
36. Saitoh Y, Nakazawa K, Toyooka H, Amaha Keisuke. Optimal stimulating current for train-of-four stimulation in conscious subjects report of investigation. *Canadian Journal of Anaesthesia.* 1995; 42. 11. 992.
37. Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Cheong MA, Shim JC. Comparison of the adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii as indicators of adequacy of muscle relaxation for tracheal intubation. *Br J Anaesth.* 2009; 102(6): 869-74.

38. Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Jeong JS, Shim JC, Oh YN. Comparison of four facial muscles, orbicularis oculi, corrugator supercilii, masseter or mylohyoid, as best predictor of good conditions for intubation: a randomized blinded trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2013; 30(9): 556-62.
39. Chamorro C, Silva JA. Monitorización del bloqueo neuromuscular. *Med. Intensiva* 2008; 32 Supl 1: 53-8.
40. Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1990; 73: 870-875.
41. Viby-Mogensen J, Bonsu AK. Relationship between post-tetanic count and response to carinal stimulation during vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Acta Anaesth Scand* 1987; 31, 593-596.
42. Padmaja D, Mantha S. Monitoring neuromuscular junction. *Indian J Anaesth* 2002;46: 279-88.
43. Lagneau F, Benayoun L, Plaud B, Bonnet F, Favier J, Marty J. The interpretation of train-of-four monitoring in intensive care: what about the muscle site and the current intensity. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1058-63.
44. Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79(5): 913-918.
45. Curran MJ, Donati F, Bevan DR: Onset and recovery of atracurium and suxamethonium-induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. *Br J Anaesth* 1987; 59(8): 989-94.
46. Ali HH, Utting JE, Gray C. Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1998; 80(4): 530-41.
47. Petersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engboek J. Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990; 73: 835-9.
48. Harper NJ, Greer R, Conway D. Neuromuscular monitoring in intensive care patients: milliamperage requirements for supra-maximal stimulation. *Br J Anaesth* 2001; 87: 625-7.
49. Braude N, Vyvyan HAL, Jordan MJ. Intraoperative assessment of atracurium-induced neuromuscular block using double burst stimulation. *Br J Anaesth* 1991; 67: 574-8.
50. Sagir O, Yucesoy Noyan F, Koroglu A, Cicek M, Ilksen Toprak H. Comparison between the effects of rocuronium, vecuronium and cisatracurium using train of four and clinical tests in elderly patients. *Anaesth Pain Med* 2013;2(4): 142-8.
51. Eikermann M, Blobner M, Groeben H, Rex C, Crote T, Neuhäser M, Beiderlinden M, Peters J. Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2006; 102(3): 937-42.
52. Fuchs-Buder T, Eikermann M. Residual neuromuscular blockades. Clinical consequences, frequency and avoidance strategies. *Anaesthesist* 2006; 55(1): 7-16.
53. Koenigsberger MR, Patten B, Lovelace RE: Studies of neuromuscular function in the newborn. A comparison of myoneural function in the full term and the premature infant. *Neuropadiatrie.* 4: 350-361, 1973.
54. Gronert BJ, Brandom BW: Neuromuscular blocking drugs in infants and children. *Pediatr Clin North Am.* 41: 73-91, 1994.
55. Churchill-Davidson HC, Wise RP: The response of the newborn infant to muscle relaxants. *Can Anaesth. Soc. J.* 11: 1-6, 1964.
56. Fisher DM, Castagnoli K, Miller RD. Vecuronium kinetics and dynamics in anesthetized infants and children, *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 402-6.
57. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: A comparison with train-of-four. *Anesthesiology* 1989; 70: 578-581.
58. Engbaek J, Ostergaard D, and Viby-Mogensen J. Double Burst Stimulation (DBS): A new Pattern of Nerve Stimulation to identify residual Neuromuscular Block. *Br J Anaesth* 1989; 62: 274-278.
59. Duvaldestein P, Giraud A, Lejus C, Bourgain JL, Feiss P, Fischer M et al. Indications de la curarisation en anesthesia. *Ann Fr Anest Réanim* 2000; 19 (suppl 1): 337-472.

60. Islam MA, Sundaraj K, Ahmad RB, Sundaraj S, Ahamed UN, Ali MA. Analysis of crosstalk in the mechanomyographic signals generated by forearms muscles during different wrist postures. *Muscle nerve* 2014; 9(5): e96628.
61. Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, Hanusa C, Siebzehnrruebl E, Schmitt H. Intramuscular versus surface electromyography of the diaphragm for determining neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2001; 92 (1): 106-11.
62. Hemmerling TM, Schurr C, Walter S, Dern S, Schmidt J, Braun GG. A new method of monitoring the effect of muscle relaxants on laryngeal muscles using surface laryngeal electromyography. *Anesth Analg* 2000; 90 (2): 494-7.
63. Hemmerling TM, Babin D, Donati F. Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles: comparison with the cuff pressure method. *Anesthesiology* 2003; 98 (2): 359-63.
64. Girling KJ, Mahajan RP. The effect of stabilization on the onset of neuromuscular block when assessed using accelerometry. *Anesth Analg* 1996; 82(6): 1257-60.
65. Ortiz-Gómez JR, Fabregat J, Palacio J, Forest I, Pérez J, Ariño JJ et al. Monitorización del bloqueo neuromuscular. 2ª parte. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2010; 57: 161-172.
66. Mortensen CR, Berg H, el-Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1995; 39: 797-801.
67. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008; 109(3): 389-398.
68. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Vender JS et al. Intraoperative acceleromyography monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology* 2011; 115: 946-954.
69. Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anaesth* 2007; 54 (1): 58-72.
70. Hemmerling TM, Babin D, Donati F. Phonomyography as a novel method to determine neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles: comparison with the cuff pressure method. *Anesthesiology* 2003; 98 (2): 359-63.
71. Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Fernet-Ruiz I. Failure of sugammadex to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 1-2.
72. Rodiera J, Serradell A, Álvarez-Gómez JA, Aliaga L. The cuff method: a pilot study of a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2005; 49(10): 1552-8.
73. Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Cheong MA, Shim JC. Comparison of the adductor pollicis, orbicularis oculi and corrugator supercilii as indicators of adequacy of muscle relaxation for tracheal intubation. *Br J Anaesth*. 2009; 102(6): 869-74.
74. Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Jeong JS, Shim JC, Oh YN. Comparison of four facial muscles, orbicularis oculi, corrugator supercilii, masseter or mylohyoid, as best predictor of good conditions for intubation: a randomized blinded trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2013; 30(9): 556-62.
75. Ariño-Irujo J, Calbet A, De la Calle P, Velasco J, López F, Ortiz J et al. Monitorización del bloqueo neuromuscular. 1ª parte. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2010; 57: 153-60.
76. Docker D, Walther A. Muscle relaxants and neuromuscular monitoring.-Introduction for a safe clinical application. *Anaesthesiologia Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie*. 2012 May, 47(5): 296-305.
77. Kirkegaard H, Heier T, Caldwell JE: Efficacy of tactile-guided reversal from cisatracurium-induced neuromuscular block. *Anesthesiology* 2002; 96: 45-50.
78. Donati F. Residual paralysis: a real problem or did we invent a new disease? *Can J Anaesth*. 2013 Jul; 60(7): 714-29.
79. Dupuis JY, Martin R, Tessonnier JM, Tetrault JP. Clinical assessment of the muscular response to tetanic nerve stimulation. *Can J Anaesth* 1990; 37: 397-400.
80. Kopman AF. Recovery times after sugammadex: is the data flawed?. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2014 Apr; 58(4): 496-7.

81. Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27(7): 592-597.
82. Fabregat J, Candia CA, Castillo GC. La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares. *Rev Colom Anesthesiol* 2012; 40(4): 293-303.
83. Fabregat López J, Porta Vila G, Martín-Flores M. Reversal of moderate and intense neuromuscular block induced by rocuronium with low doses of sugammadex for intraoperative facial nerve monitoring. *Rev Esp Anesthesiol. Reanim.* 2013 Oct; 60(8): 465-8.
84. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of non-despolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98: 1042-8.
85. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg.* 2010; 111 (1): 110-9.
86. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010; 111: 129-140.
87. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130-7.
88. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107: 130-7.
89. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence and adverse physiologic effects of residual Neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010; 111(1): 120-8.
90. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skorgaard LT. et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative Pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 1095-103.
91. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia* 2007; 62(8): 806-9.
92. Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, El-Madhy AM. Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42: 1168-74.
93. Cammu D, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandepuut D, Foubert L, Vandembroucke G, Deloof T. Postoperative residual paralysis in Outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006; 102: 426-9.
94. Bevan DR. Monitoring, new drugs, and reversal of neuromuscular blocking drugs. *Can J Anaesth* 1991; 38: R89-R53.
95. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylentierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction partially paralyzed humans. Pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92: 977-84.
96. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylentierna R. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 1035-43.
97. Eikermann M, Groboen H, Husing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003; 98: 1333-7.
98. Lien CA. Development and potential clinical impairment of ultra-short-acting neuromuscular blocking agents. *Br. J Anaesth.* 2011 Dec; 107 Suppl 1: i60-71.
99. Lien CA, Kopman AF. Current recommendations for monitoring depth of neuromuscular blockade. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27(6): 616-22.
100. Baillaud C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005; 95: 622-6.
101. Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000; 49: 455-62.

102. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anesthesia* 2001; 56: 312-8.
103. Mc Caul C, Tobin E, Boylan JF, Mc Shane AJ. Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *Br J Anesth* 2002; 89: 766-9.
104. Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg*. 2002; 95: 1656-60.
105. Gatke MR, Viby-Mogensen J, Rosentock C, Jensen FS, Skovgaard LT. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 207-13.
106. Kopman AF, Kopman DJ, Ng J, Zank LM. Antagonism of profound Cisatracurium and rocuronium block: the role of objective assessment of neuromuscular function. *J. Clin Anesth* 2005; 17:30-5.
107. Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86: 765-71.
108. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg* 2004; 98:paralysis193-200.
109. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005; 100: 1840-5.
110. Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, Püringer F, Hofmockel R, Rex C, Wulf HF, Eberhart L, Arrndt C, Eikermann M. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia* 2007; 62: 12-17.
111. Chih-Chung T, Ham-See C, Po-Liang C, Chong-Ming Y, Ming-Shan C, Chian-Lang H. Postoperative residual curarization: clinical observation in the post-anesthesia care unit. *Chang Gung Med J*. 2008; 31(4): 354-7.
112. Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM. Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual. *Anesthesiology* 2012; 117: 964-72.
113. Eikermann M, Blobner M, Groeben H, Rex C, Crote T, Neuhäser M, Beiderlinden M, Peters J. Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2006; 102(3): 937-42.
114. Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman CG. Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory? *Anesth Analg* 2004; 98: 102-6.
115. Xará D, Santos A, Abelha F. Adverse Respiratory Events in a Post-Anesthesia Care Unit. *Arch Bronconeumol* 2015; 51 (2): 69-75.
116. Fink H, Hollmann MW. Myths and facts in neuromuscular pharmacology. New developments in reversing neuromuscular blockade. *Minerva Anesthesiol*. 2012 Apr; 78(49): 473-82.
117. Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth*. 2010; 105: 304-9.
118. Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *JR Soc Med* 2002; 95(7): 363-367.
119. Griffith HR, Johnson EJ. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3: 418-20.
120. Ali HH, Savarese JJ: Stimulus frequency and dose response to d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 1980; 52: 36.
121. Levy JH, Davis G, Duggan J, Szlam F. Determination of the hemodynamics and histamine release of rocuronium (ORG 9426) when administered in increased doses under N₂O/O₂/sufentanil anesthesia. *Anesth Analg* 1994; 78: 318-321.
122. Bowman WC. Neuromuscular Block. *Br J Pharmacol*. 2006; 147: 177-86.
123. Fernández Prieto RM, Ramallo Bravo A, Carmona Carmona G, Carrasco Jiménez MS. Update on the current role of plasma cholinesterase. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2011 Oct; 58(8):508-16.

124. Jurkolow G, Fuchs-Buder T, Lemoine A, Raft J, Rocq N, Meistelman C. Prolonged phase II neuromuscular blockade following succinylcholine administration. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33(3): 176-7.
125. González A. Fármacos anticolinesterásicos. En: Alvarez-Gómez JA, González Miranda F, Bustamante Bozzo (eds.). *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Madrid: Arán Ediciones 2000; p. 71-83.
126. Bevan DR, Bevan JC, Donati F. Nondepolarizing relaxants. En: *Muscle relaxants in clinical anesthesia*. Year Book. Chicago 1988.
127. González Miranda F, Solera Marín J. Relajantes musculares no depolarizantes. En: *Anestesia para la cirugía ambulatoria*. Carrasco MS, Edit. Edika. Barcelona 1998.
128. Naguib M, Lien CA. Farmacología de los BNM neuromusculares y sus antagonistas. En: Miller RD, Eriksson LI, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller Anestesia*. Barcelona: Elsevier; 2010: 625-77.
129. Naguib M, Lien CA, Aker J, Eliazo R. Posttetanic potentiation and fade in the response to tetanic and train-of-four stimulation during succinylcholine-induced block. *Anesth Analg* 2004; 98(6): 1686-91.
130. Kirkegaard-Nielsen H, Meretoja OA, Wirtavuori K: Reversal of atracurium-induced neuromuscular block in paediatric patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 39: 906-911, 1995.
131. González F, Solera J, Amorós J. Neurofisiología de la unión neuromuscular. En: Alvarez-Gómez JA, González Miranda F. Bustamante Bozzo (eds.). *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Madrid: Arán Ediciones, 2000; p. 61-70.
132. Brugger AJ, Alvarez JA. Farmacocinética de los relajantes musculares. En: Alvarez-Gómez JA, González-Miranda F. Bustamante Bozzo (eds.). *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Madrid: Arán Ediciones, 2000; p.: 71-83.
133. Álvarez-Gómez JA, Brugger Auban AJ. Modelo farmacocinético /farmacodinámico. Aplicación clínica al estudio comparativo del rocuronio y del vecuronio. En: *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Álvarez-Gómez JA y González Miranda F. Eds. Ed. Ela. Madrid 1996:253-264.
134. Álvarez-Gómez JA, Morales MaE, Acosta F, Martínez MaM, Estellés MaE, Fabregat J et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics (PK/PD) model of rocuronium in patients undergoing liver transplantation. *Br J Anaesth* 1998;80(1):A439.
135. Álvarez-Gómez JA, Estellés MaE, Fabregat J, Pérez F, Brugger AJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients. *Eur J Anaesth* 1994; 11(9):53-56.
136. Álvarez-Gómez JA, Fabregat J, Estellés MaE, Brugger AJ, Aguilar R, Pérez F. Rapidez de intubación de un nuevo bloqueador neuromuscular: Bromuro de Rocuronio (ORG 9426). *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 1994;41(1):3-6.
137. Muir AW, Houston J, Green KL, Marshall RJ, Bowman WC, Marshall IG. Effects of a new neuromuscular blocking agent (ORG 9426) in anaesthetized cats and pigs and in isolated nerve-muscle preparations. *Br J Anaesth* 1989; 63: 400-410.
138. Bowman WC, Rodger IW, Houston J, Marshall RJ, Mc Inderword I. Structure: Action relationships among some desacetoxo analogues of pancuronium and vecuronium in the anesthetized cat. *Anesthesiology* 1988; 69: 57-62.
139. Amorós J, Solera J, González F. Interacciones. En: Alvarez-Gómez JA, González Miranda F. Bustamante Bozzo R (eds.). *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Madrid: Arán Ediciones, 2000; p. 71-83.
140. Amorós J, Solera J, González F. Interacciones. En: Alvarez-Gómez JA, González Miranda F. Bustamante Bozzo R (eds.) *Relajantes musculares en anestesia y terapia intensiva*. Madrid: Arán Ediciones, 2000; p. 165-86.
141. Camu G. Interactions of neuromuscular blocking drugs. *Acta Anesthesiol Belg*. 2001; 52: 357-63.
142. Pollard BJ. Interactions involving relaxants. En: *Applied neuromuscular pharmacology*, Pollard BJ (ed), Oxford University Press, New York, 1994; 283-300.
143. Haywood PT, Diverkar N, Karalliedde LD. Concurrent medication and the neuromuscular junction. *Eur J Anaesth* 1999; 16: 77-91.144.

144. Lippmann M, Yang E, Au E, Lee C: Neuromuscular blocking effects of tobramycin, gentamicin and cefazolin. *Anesth Analg*. 61: 767-770, 1982.
145. Sohn YJ, Bencini AF, Scaf AHJ, Kersten UW, Agoston S. Comparative pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium and pancuronium in anesthetized patients. *Anesth Analg* 1986; 65: 233-9.
146. Springs S. Author Meeting of the Anesthetic and Life Support Drugs. MD. Sugammadex NDA 22-225. Presentations by Schering-Plough and The FDA. FDA Advisory Committee, March 11, 2008.
147. Silverman DG, Mirakhor RK. Effects of other agents on nondepolarizing relaxants. En: *Neuromuscular block in perioperative and intensive care*, Silverman DG (ed), JB Lippincott, Philadelphia, 1994, 104-122.
148. Wimberley JS. Bloqueo neuromuscular. En: Hurford WE, Bailin MT, Davison JK, Haspel KL, Rosow C (eds.). *Massachusetts General Hospital procedimientos de anestesia*. Madrid: Marbán, 1999; p. 181-203.
149. Bevan DR. Succinylcholine. *Can J Anesth* 1994; 41: 465-8.
150. Cook DR, Fischer CG: Neuromuscular blocking effects of increased doses of suxamethonium in infants and children. *Anesthesiology*, 1975; 42: 662-675.
151. Owczarek M, Bultowicz R, Kazmirczuk R, et al. Is suxamethonium still useful for paediatric anaesthesia? *Anestezjol Intens Ter*. 2011 Jul-Sep; 43(3): 181-5.
152. Salem MR, Wong AY, Lin YH: The effect of suxamethonium on the intragastric pressure in infants and children. *Br J Anaesth.*, 1972; 44: 166-170.
153. Liu LM, De Cook TH, Goudsouzian NG, Ryan JF, Liu PL: Dose response to intramuscular succinylcholine in children. *Anesthesiology*, 1981; 55: 599-602.
154. Mazzei RI, Dumbar RW: Intralingual succinylcholine administration in children: an alternative to intravenous and intramuscular routes? *Anesth Analg.*, 1968; 47: 605-15.
155. Redden RJ, Miller M, Campbell RL: Submental administration of succinylcholine in children. *Anesth Prog*, 1990; 37: 296-300.
156. Cozantitis DA, Erkola O, Kiemola VM, Makela V: Precurarisation in infants and children less than three years of age. *Can J Anaesth.*, 1987; 34: 17-20.
157. Sakurai Y, Uchida M, Aiba J et al. Case of emergent caesarean delivery in a patient with aplastic anemia complicated with pregnant induced hypertension. *Masui*. 2011 Dec; 60(12):1394-7.
158. Stelanke JB, Waigh RD, Urwin GH, Dewar GH, Coker GG. Atracurium: conception and inception. *Br J Anaesth* 1983; 55: 87S-89S.
159. Hunter JM, Flockton EA: The doughnut and the hole: a new pharmacological concept for anaesthetists. *Br J Anaesth*. 97: 123-126, 2006.
160. Richard A, Girard F, Girard DC, et al: Cisatracurium induced neuromuscular blockade is affected by chronic phenytoin or carbamazepine treatment in neurosurgical patients. *Anesth Analg*. 100: 538-544, 2005.
161. Wierda JM, Kleef UW, Lambalk LM, Kloppenburg WD, Agoston S. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of Org 9426, a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, in patients anaesthetized with nitrous oxide, halothane and fentanyl. *Can J Anaesth* 1991; 38: 430-435.
162. Schultz P, Ibsen M, Ostergaard D, Skovgaard LT. Onset and duration of action of rocuronium from tracheal intubation, through intense block to complete recovery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(5): 612-7.
163. Szenohradszky J, Fisher DM, Segredo V. Pharmacokinetics of rocuronium bromide (ORG 9426) in patients with normal renal function or patients undergoing cadaver renal transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77: 899-904.
164. Miller RD, Rupp SM, Fisher DM, Cronnelly R, Fahey MD, Sohn YJ. Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology* 1984; 61:444-453.
165. Baurain MJ, Dernovoi BS, d'Hollander AA, Barvais L. The influence of atropine dose on recovery from vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1992; 77: 17-20.
166. Meretoja OA, Wirtavouri K, Nelvonen PJ: Age-dependence of the dose-response curve of vecuronium in pediatric patients during balanced anesthesia. *Anesth Analg*. 67: 21-26, 1988.

167. Fisher DM, Miller RD: Neuromuscular effects of vecuronium (ORG NC 45) in infants and children during N₂O halothane anesthesia. *Anesthesiology* 58: 519-523, 1983.
168. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia* 2007; 62(8): 806-9.
169. Motsch J, Hutschenreuter K, Ismaily AJ, von Blohn K: Vecuronium in Infants and children: clinical and neuromuscular effects. *Anaesthesist*. 34: 382-387. 1985.
170. Sarty A, Cergol M, Scarpa R, Agosti A, Runti G: Resistance to vecuronium in a term neonate. *Acta Anaesthesiol Scand*. 46: 744-746, 2002.
171. Haynes SR, Morton NS. Prolonged neuromuscular blockade with vecuronium in neonate with renal failure. *Anaesthesia* 1990; 45: 743-5.
172. Hodges UM: Vecuronium infusion requirements in pediatric patients in intensive care units: the use of acceleromyography. *Br J Anaesth* 76: 23-28, 1996.
173. Hull CJ, Van Beem HBH, McLeod K, Sibbald A, Watson J. A pharmacodynamic model for pancuronium. *Br J Anesth* 1978; 50:1113-1123.
174. Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE, Ali HH. Spontaneous recovery from non depolarizing neuromuscular blockade: correlation between clinical and evoked responses. *Anesth Analg* 1977; 56: 55-8.
175. Robinson S, Gregory GA: Fentanyl air-oxygen anesthesia for ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Anesth Analg*. 60: 331-334, 1981.
176. Greeneough A, Wood S, Morley CJ, Davis JA: Pancuronium prevents pneumothoraces in ventilated premature babies who actively expire against positive pressure inflation. *Lancet* 1: 1-3, 1984.
177. Shimada Y, Yoshida I, Tanaka K, Yamazaki T, Kumon K: Crying vital capacity and maximal inspiratory pressure as clinical indicators of readiness for weaning of infants less than a year of age. *Anesthesiology*. 51: 456-459, 1979.
178. Fisher DM, Cronnelly R, Miller RD, Sharma M: The neuromuscular pharmacology of neostigmine in infants and children. *Anesthesiology*. 59: 220-225, 1983.
179. Fisher DM, Cronnelly R, Sharma M, Miller RD: Clinical pharmacology of edrophonium in infants and children. *Anesthesiology*. 1984; 61: 428-433.
180. Bevan R, Donati F, Kopman AF. Reversal of Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology* 1992; 77: 785-805.
181. Harrison GG. Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967-1976). *Br J Anaesth* 1978; 50: 1041-6.
182. Meakin G, Sweet PT, Bevan JC, Bevan DR: Neostigmine and edrophonium as antagonists of pancuronium in infants and children. *Anesthesiology*. 1983; 59: 220-225.
183. Goldhill DR, Pyne A, Jones CJ: Antagonism of neuromuscular blockade. The cardiovascular effects in children of the combination of edrophonium and glycopyrronium. *Anaesthesia*. 1988; 43: 930-934.
184. Bevan DR, Kahwaji R, Ansermino JM, et al.: Residual block alter mivacurium with or without edrophonium reversal in adults and children. *Anesthesiology*. 1996; 84: 362-367.
185. Bevan JC, Tousignant C, Stephenson C, et al: Dose responses for neostigmine and edrophonium as antagonists of mivacurium in adults and children. *Anesthesiology*. 1996; 84: 354-361.
186. Shields M, Giovannelli M, Mirakhor RK, et al.: Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2006; 96: 36-43.
187. De Boer H, van Egmond J, Driessen J and Booij L. Update on the management of neuromuscular block: focus on sugammadex. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2007 Oct; 3(5): 539-544.

188. De Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH: Chemical encapsulation of rocuronium by synthetic cyclodextrin derivatives: reversal of neuromuscular block in anaesthetized Rhesus monkeys. *Br J Anaesth.* 2006; 96: 201-206.
189. Fields AM, Vadivelu N. Sugammadex: a novel neuromuscular blocker binding agent. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20:307-10.
190. 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.
191. Bom A, Hope F, Rutherford S, Thomson K: Preclinical pharmacology of sugammadex. *J Crit Care* 2009; 24: 29-35.
192. Dogan E, Akdemir MS, Guzel A, et al. A miracle that accelerates operating room functionality: Sugammadex. *Biomed Res Int.* 2014; 2014: 945310.
193. Schaller SJ, Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid.* 2013; 8:57-67.
194. Doy Y, Kagama T. Update on the practical use of new anesthetic agents. *Masui.* 2013 Sep; 62(9): 1088-96.
195. Carrillo Espert R, Sánchez García R, Jiménez Morales EE. Sugammadex Nueva alternativa para la reversión de la relajación neuromuscular. *Rev Mex Anest.* 2008; 31 (2): 139-45.
196. Shimizu T, Toda Y, Shimizu K, Iwasaki T, Kanazawa T et al. Increase in serum vecuronium concentration following sugammadex administration in a pediatric patient after prolonged sedation. *Masui.* 2013 Oct, 62(10):1225-9.
197. Sparr HJ, Booij LH, Fuchs-Buder T. Sugammadex. New pharmacological concept for antagonizing rocuronium and vecuronium. *Anaesthesist.* 2009 Jan; 58(1):66-80.
198. 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.
199. Suy K, Morias K, Cammu G, Pol H, van Duijnhoven WG, Heeringa M et al. Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology* 2007; 106: 283-8.
200. Della Rocca G, Di Marco P, Beretta L, et al. Do we need to use sugammadex at the end of a general anesthesia to reverse the action of neuromuscular blocking agents? Position paper on sugammadex use. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Jun; 79(6):661-6.
201. Della Rocca G, Pompei L, Pagan DE, Paganis C, et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex or neostigmine: a large observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013, Oct; 57(9):1138-45.
202. Baldo BA, McDonnell NJ, Pham NH. The cyclodextrin sugammadex and anaphylaxis to rocuronium: is rocuronium still potentially allergenic in the inclusion complex form? *Mini Rev Med Chem.* 2012 Jul; 12(8):701-12.
203. Hanci V, Vural A, Hanci SY, Kiraz HA, Omür D, Unver A. In vitro evaluation of antimicrobial features of sugammadex. *Rev Bras Anesthesiol.* 2014; 64(2): 105-108.
204. Kopman AF: Neostigmine versus sugammadex: Which, when and how much? *Anesthesiology* 2010; 113: 1010-1.
205. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010; 113: 1054-60.
206. Epemolu O, Bom A. The concept behind sugammadex. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2014; 61(5): 272-276.
207. Suzuki M, Inagi T, Kikutani T, Mishima T and Bito H. Negative pressure pulmonary edema after reversing rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex. *Case Rep Anesthesiology.* 2014: 135032.
208. 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. *Anesth Analg.* 104: 555-562, 2007.

209. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, et al.: Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology*. 2006; 104: 667-674.
210. Vanacker BF, Vermeyen KM, Struys MM. Reversal of rocuronium- Induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or Sevoflurane. *Anesth Analg* 2007; 104(3): 563-568.
211. Kopman AF, Brull SJ. Low-dose sugammadex reversal: there is no such thing as a free lunch. *Anesthesiology*. 2013 Jul; 119(1): 10-12.
212. Otomo S, Iwasaki H, Takahoko K, et al. Prediction of optimal reversal dose of sugammadex after rocuronium administration in adult surgical patients. *Anesthesiol Res Pract*. 2014; 2014: 848051.
213. De Kam PJ, Grobara P, Dennie J, Cammu G, et al. Effect of sugammadex on QT/QTc interval prolongation when combined with QTc-prolonging sevoflurane or propofol anaesthesia. *Clin Drug Investig*. 2013 Aug; 33(8): 545-51.
214. De Kam PJ, van Kuijk J, Prohn M, Thomsen T, Peeters P. Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation: a thorough QTc study. *Clin Drug Investig* 2010; 30(9): 599-611.
215. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth*. 2014 Feb; 112(2): 217-30.
216. Ozbilgin S, Ozbilgin M, Kucukoztas B, et al. Evaluation of the effectiveness of sugammadex for verapamil intoxication. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2013 Oct; 113(4): 280-5.
217. Martin, D. P., Crawford, J., Uffman, J., Michler, R. & Tobias, J. D. Sugammadex and fast-track anesthesia for pediatric cardiac surgery in a developing country. *Anaesth. Pain Intensive Care*, 2016; 20: S17-S22.
218. Palanca, J. M. et al. Sugammadex, a neuromuscular blockade reversal agent, causes neuronal apoptosis in primary cultures. *Int. J. Med. Sci.* 10, 1278-1285, doi:10.7550/ijms.6254(2013).
219. De Kam PJ, Grobara P, Prohn M, et al. Effects of sugammadex on activated partial thromboplastin time and prothrombin time in healthy subjects. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 52. 2014 (227-236).
220. Dirkmann D, Britten MW, Pauling H, et al. Anticoagulant effect of Sugammadex: just an in vitro artifact. *Anesthesiology*. 2016, Jun; 124(6): 1277-85.
221. Silva-Obregón JA, Gamero-Donis D, Romo-Gonzales JE, et al. Rocuronium-induced anaphylaxis. Potential off-label use of sugammadex. *Med Intensiva*. 2014 Jan-Feb; 38(1): 58-9.
222. Silva-Obregón J.A., Gamero-Donis D, Romo-Gonzales J.E., et al. Anafilaxia tras la administración de rocuronio. Potencial uso off-label de sugammadex. *Cartas científicas. J. Medin*. 2012. 11.008.
223. Conte B, Zoric L, Bonada G, Debaene B, Ripart J. Reversal of a rocuronium-induced grade IV anaphylaxis via early injection of a large dose of sugammadex. *Can J Anesth* (2014) 61: 558-562.
224. Langley R, Mc Fadzean J, Mc Cormack J. The presumed central nervous system effects of rocuronium in a neonate and its reversal with sugammadex. *Pediatric Anesthesia* 2016; 26: 109-111.
225. Ishikawa T, Kawanoue N, Minami E, Iwasaki E, et al. A case of rocuronium-induced anaphylactic shock successfully treated with sugammadex. *Masui*. 2013 Oct; 62(10): 1230-2.
226. Gijzenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T. First human Exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of Rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005; 103(4): 695-703.
227. Zwiers A, Van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment of the Potential Displacement Interactions with Sugammadex. A pharmacokinetic- Pharmacodynamic Modelling Approach. *Clin Drug Investig* 2011; 31(2): 101-11.
228. Kovac AL. Sugammadex: the first selective binding reversal agent for neuromuscular block. *J Clin Anesth* 2009; 21(6): 444-53.
229. Kvolic S, Ikic V, Jukic M. Sugammadex, a new drug for reversion of muscle relaxants. *Lijec Vjesn*. 2011 Mar-Apr; 133(3-4): 106-10.
230. Van Gestel L, Cammu G. Is the effect of sugammadex always rapid in onset? *Acta Anaesthesiol Belg*. 2013; 64(2): 41-7.

231. Etoh T. Anesthetic management of a child with myotubular myopathy who underwent two operations using total intravenous anesthesia (TIVA). *Masui*. 2012 Jul; 61(7):742-5.
232. Welliver M, Cheek D. An update on sugammadex sodium. *AANA J*. 2009 Jun; 77(3): 219-28.
233. Proost JH, Eriksson LI, Mirakhur RK, Roest G, Wierda JM. Urinary, Biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. *Br J Anaesth* 2000; 85 (5): 717-23.
234. Khalil M, D´Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Eur J Anesth* 1994; 11(9): 85-86
235. Wierda JMKH, Proost JH, Schiere S, Hommes DM. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of rocuronium bromide in humans. *Eur J Anaesth* 1994; 11(9): 66-74.
236. Robertson EN, Driessen JJ, Booij LH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22 (1): 4-10.
237. Nishi M, Fujii S, Nitta S. A two-year-old patient who received readministration of rocuronium for re-operation 30 minutes after sugammadex reversal. *Masui*. 2011 Oct; 60(10): 1189-91.
238. Vieira R, Marcelo LA, De Boer T. The use of rocuronium and sugammadex in paediatric renal transplants. *Eur. J. Anaesthesia* 2016; 33: 379-390.
239. Matinyan NV, Saltanov AI, Mareeva AA. Sugammadex use experience in pediatric oncology. *Anesteziol Reanimatol*. 2013; 8: 34-37.
240. Martin, D. P., Crawford, J., Uffman, J., Michler, R. & Tobias, J. D. Sugammadex and fast-track anesthesia for pediatric cardiac surgery in a developing country. *Anaesth. Pain Intensive Care*, 2016;20:S17-S22.
241. Alonso A, De Boer HD, Booij L. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by sugammadex in neonates: 10AP1-3. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31(Suppl 52): 163.
242. Benigni A, Maffioletti M, Spotti A, et al. Efficacy and safety of a sugammadex dose of 4 mg/kg in early reversal of a deep neuromuscular block rocuronium-induced in infants and children: a case series: 10 AP2-10. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30(Suppl 51):161-2.
243. Gonzalez-Cardenas VH, Munar-Gonzalez FD. Sugammadex in the neonatal patient. *Rev. Colomb. Anesthesiol*. 2013; 41: 171-4.
244. Woloszczuk-Gebicka B, Zawadzka-Glos L, Lenarczyk J, et al. Two cases of the “cannot ventilate, cannot intubate” scenario in children in view of recent recommendations. *Anesthesiology Intensive Therapy* 2014, vol. 46, n^o2, 88-91.
245. Loupec T, Frasca D, Rousseau N et al. Appropriate dosing of sugammadex to reverse deep rocuronium-induced neuromuscular blockade in morbidly obese patients. *Anaesthesia* 2016; 71: 265-272.
246. Jahr JS, Pavlin J, Sabo D, et al. Safety and efficacy of rocuronium with sugammadex reversal versus succinylcholine in outpatient surgery—a multicenter, randomized, safety assessor-blinded trial. *Am J Ther*. 2016; 23(6):e1654-e1662.
247. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109: 816-24.
248. Woo T, Kim KS, Shim YH, Kim MK, et al. Sugammadex versus neostigmine reversal of moderate rocuronium-induced neuromuscular blockade in Korean patients. *Korean J Anesthesiol*. 2013 Dec;65(6):501-7.
249. Sacan O, White PF, Tufano Gullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrofonium-atropine. *Anesth. Analg*. 2007; 104: 569-574.
250. De Souza CM, Tardelli MA, Tedesco H 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: 681-686.
251. Lobaz S, Sammut M, Damodaran A. Sugammadex rescue following prolonged Rocuronium neuromuscular blockade with “recurarisation” in a patient with severe renal failure. *BMJ Case Report*. 2013 Feb 7; 2013.
252. Panhuizen IF, Gold SJA, Buerkle C, Snoeck MMJ, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of sugammadex 4mg/kg for reversal of deep neuromuscular blockade in patients with severe renal impairment. *Br J Anaesth*, 2015 ; 114(5): 777-784.

253. Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blobner M. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium- induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing non- cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009; 26(10): 874-884.
254. Meistelman C, Donati, F. Do we really need sugammadex as an antagonist of muscle relaxants in anesthesia. *Curr. Opin. Anesthesiol.* 2016, 29: 000-000. DOI: 10.1097 / ACO. 0000000000000359.
255. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology* 2010; 113: 1054-60.
256. Merck & Co Inc. BRIDION: EPAR – Product Information Annex I: Summary of product characteristics: European Medicine Agency; London, UK 2013. Available from /http: // [www.ema.europa.eu/docs/eu GB/document library/EPAR. – Product – Information/ human /000885/WC500052310.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/eu_GB/document_library/EPAR_-_Product_-_Information/human/000885/WC500052310.pdf). Accepted June 13, 2013.
257. Pongracz A, Szatmari S, Nemes R, Fülesdi B, Tassonyi E. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex at the reappearance of four twitches to train-of-four stimulation. *Anesthesiology*. 2013 Jul;119(1): 36-42.
258. Karalappilai D, Kaufman M, Weinberg L. Sugammadex. *Crit Care Resusc.* 2013 Mar; 15(1): 57-62.
259. Won YJ, Lim BG, Lee DK, Kim H, et al. Sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in pediatric patients. A systematic review and meta-analysis. *Medicine* (2016); 95: 34.
260. Jahr JS, Pavlin J, Sabo D, et al. Safety and efficacy of rocuronium with sugammadex reversal versus succinylcholine in outpatient surgery—a multicenter, randomized, safety assessor-blinded trial. *Am J Ther.* 2015 Mar 12.
261. Dubois pE, Mulier JP. A review of the interest of sugammadex for deep neuromuscular blockade management in Belgium. *Acta Anaesthesiol. Belg.* 2013; 64(2):49-60.
262. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Bo Larssen P, PrinsME et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008;109:188-97.
263. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, 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.
264. Suzuki T: [Sugammadex (Org 25969, modified gamma-cyclodextrin)]. *Masui.* 55: 834-840, 2006.
265. Iwasaki H, Takahoko K, Otomo S. et al. A temporary decrease in Twitch response following reversal of rocuronium-induced Neuromuscular block with a small dose of sugammadex in a pediatric patient. *J. Anesth.* 2013 Aug 21.
266. Kruijtit Spanjer MR, Bakker NA, Absalom AR. Pharmacology in the elderly and newer anaesthesia drugs. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2011 Sep; 25(3):355-65.
267. Steinberg D. Influence of gender on the potency and course of action of rocuronium bromide. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009; 56(10): 604-611.
268. Matteo RS, Ornstein E, Schwartz AE. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org 9426) in elderly surgical patients. *Anesth Analg* 1993; 77(6):1193-1197.
269. Ingrande J, Hendrikus MS, Lemmens JM. Anesthetic Pharmacology and the Morbidly Obese Patient. *Curr Anesthesiol Rep* 2013 March 1; 3(1): 10-17.
270. Sanfilippo M, Alessandri F, Cutolo A. Sugammadex and Ideal BodyWeight in Bariatric Surgery. *Anesthesiol Res Prac* 2013; 2013:389782.
271. Le Corre F, Nejmeddine S, Fatahine C, Tayar C, Marty J, Plaud B. Recurarization after sugammadex reversal in an obese patient. *Can J Anaesth* 2011; 58(10): 944-947.
272. Nakamori E, Nitahara K, Sugi Y et al. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Masui.* 2013 Aug; 62(8): 972-4.
273. Sungur Z, Yavru A, Camci E, et al. Rocuronium and sugammadex in patients with myasthenia gravis undergoing thymectomy. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2013, Jul; 57(6): 745-8.
274. Stewart PA, Phillips S, De Boer HD. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in two types of neuromuscular disorders: Myotonic dystrophy and spinal muscular atrophy. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2013, Apr; 60(4):226-9.

275. Stourac P, Krikava I, Seidlova J, Strazevska E et al. Sugammadex in a parturient with myotonic dystrophy. *Br J Anaesth*. 2013 Apr; 110(4):657-8.
276. Buzello W, Huttarsch H: Muscle relaxation in patients with Duchenne's muscular dystrophy. Use of vecuronium in two patients. *Br J Anaesth*. 1988; 60: 228-231.
277. Tobias JD, Atwood R: Mivacurium in children with Duchenne Muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth*. 1994; 4: 57-60.
278. Pickard A, Lobo C, Stoddart PA. The effect of rocuronium and sugammadex on neuromuscular blockade in a child with congenital myotonic dystrophy type 1. *Paediatr Anaesth*. 2013 Sep; 23(9):871-3.
279. Tobias JD. Current evidence for the use of sugammadex in children. *Paediatr Anaesth*, 2017 Feb; 27(2): 118-125.
280. Tobias JD. Current evidence for the use of sugammadex in children. *Pediatric Anaesth*. 2017 Jul; 27(7): 781.
281. Tokgozoglul S, Ashizawa T, Pacifico A, et al: Cardiac involvement in a large kindred with myotonic dystrophy. Quantitative assessment and relation to size of CGT repeat expansion. *JAMA*. 274: 813-819, 1995.
282. Wick S, Muenster T, Schmidt J, Forst J, Schmitt HJ: Onset and duration of rocuronium-induced neuromuscular blockade in patients with Duchenne muscular dystrophy. *Anesthesiology*. 102: 915-919, 2005.
283. Takeda A, Kawamura M, Hamaya I, et al. Case of anesthesia for thoracoscopic thymectomy in a pediatric patient with myasthenia gravis: reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex. *Masui*. 2012. Aug; 61(8): 855.
284. Abdelgawwad S, Sanfilippo M, Sabba A, Pinchera P. Sugammadex and reversal of neuromuscular block in adult patient with Duchenne muscular dystrophy. *Case Rep Anesthesiol*. 2014; 2014:680568.
285. Chang Y, Jung W, Son W, Jo Y. Discordance between train-of-four response and clinical symptoms in a patient with amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Med Okayama*, 2014. 68; 2: 125-127. 286.
286. Carron M. Sugammadex after the reappearance of four twitches during train-of-four stimulation: May; 75(5):349-51.
287. Peeters PA, van den Heuvel MW, van Heumen E. Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex monitoring and dose considerations. *Anesthesiology*. 2014 Feb; 120(2): 508.
288. Della Rocca G, Pompei L. A novel approach to reversal of neuromuscular blockade. *Minerva Anesthesiol*. 2009 using single high doses (up to 96 mg/kg) in healthy adult subjects: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre study. *Clin Drug Invest* 2010; 30 (12): 867-874.
289. Cammu G, De Kam PJ, Demeyer I. Safety and tolerability of single intravenous doses of sugammadex administered simultaneously with rocuronium or vecuronium in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 2008; 100(3): 373-79.
290. Veiga-Ruiz G, Domínguez N, Orozco J, Janda M, Hofmockel R, Álvarez-Gómez JA. Eficacia de la reversion con sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en cirugía de larga duración. Comparación del efecto de la anestesia inhalatoria frente a la intravenosa. *Rev Esp Anestesiología Reanimación* 2009; 56(6): 349-54.
291. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T et al. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2013 Aug; 117(2): 345-51.
292. Naguib M, Brull SJ, Arkes HR. Reasoning of an anomaly: residual block after sugammadex. *Anesth Analg*. 2013 Aug; 117(2): 297-300.
293. Kaufhold N, Fink H, Schaller S, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose finding study for reversal of residual neuromuscular blockade at a train-of-four ratio of 0.2 (SUNDRO20-STUDY). *Br J Anaesth*. 2016, Feb; 116(2): 233-40.
294. Ortiz-Gómez JR, Palacio-Abizanda FJ, Fonet-Ruiz I. Failure of sugammadex to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Eur J Anaesthesiol* 2014; 31: 1-2.
295. Oberg E, Claudius C. Possible clinical potential in reverting muscular block with sugammadex in anaesthesia and surgery. *Ugeskr Laeger*. 2013 Feb 11; 175(7): 428-32.
296. Asahi Y, Omichi S, Adachi S, et al. Hypersensitivity reaction probably induced by sugammadex. *Acta Anaesthesiologica Taiwan* 2012, December 50(4): 183-4.

297. Baldo B. Sugammadex and hypersensitivity. *Anaesth Intensive Care*. 2014. Jul; 42(4): 525-7.
298. Baldo B.A., McDonnell N.J. Sugammadex and anaphylaxis in the operating theater. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2014; 61(5): 239-245.
299. Godai K, Hasegawa-Moriyama M, Kuniyoshi T, et al. Three cases of suspected sugammadex-induced hypersensitivity reaction. *Br J Anaesth* 2012; 109 (2): 216-218.
300. Savic L, Savic S and Hopkins P.M. Anaphylaxis to sugammadex. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 7-9.
301. Tsur A and Kalansky A. Hypersensitivity associated with sugammadex administration: a systematic review. *Anaesthesia* 2014 Nov; 69(11): 1251-7.
302. Menéndez-Ozcoidi L, Ortiz-Gómez JR, Olaguibel-Ribero JM, Salvador-Bravo MJ. Allergy to low dose sugammadex. *Anaesthesia* 2011; 66(3): 217-9.
303. Kokki M, Ali M, Turunen M, Kokki H. Suspected unexpected adverse effect of sugammadex: hypotension. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68 (5): 899-900.
304. Jeyadoss J, Kuruppu P, Nanjappa N and Wijks WV. Sugammadex hypersensitivity- a case of anaphylaxis. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 89-92.
305. Soria A, Motamed C, Gaouar H, Chemam S, Amsler E, Francès C. Severe reaction following sugammadex injection: hypersensitivity? *J Invest Allergol Clin Immunol* 2012; 22(5): 382.
306. Sadleir PH, Russel T, Clarke RC, Maycock E, Platt PR. Intraoperative anaphylaxis to sugammadex and a protocol for intradermal skin testing. *Anaesth Intensive Care*. 2014 Jan; 42(1): 93-6.
307. Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2): CD002788.
308. Sabo D, Jahr J, Phillip B, et al. The increases in potassium concentrations are greater with succinylcholine than with rocuronium-sugammadex in outpatient surgery: a randomized, multicentre trial. *Can J Anaesth* 2014 May; 61(5): 423-32.
309. Paton L, Gupta S, Blacoe D. Successful use of sugammadex in a "can't ventilate" scenario. *Anaesthesia*. 2013 Aug; 68(8): 861-4.
310. Mendonca C. Sugammadex to rescue a "can't ventilate" scenario in an anticipated difficult intubation: is it the answer?. *Anaesthesia*. 2013 Aug; 68(8): 795-9.
311. Chambers D, Paulden M, Paton F, et al. Sugammadex for reversal of neuromuscular block after rapid sequence intubation: a systematic review and economic assessment. *Br. J Anaesth*. 2010 Nov; 105(5): 568-75.
312. Copp MV. Sugammadex in anticipated difficult airways. *Anaesthesia*. 2013 Nov; 68(11): 1192.
313. Murata T, Kubodera T, Ohbayashi M, et al. Recurarization after sugammadex following a prolonged rocuronium infusion for induced hypothermia. *Can J Anesth*. 2013 May; 60(5): 508-9.
314. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia*. 2009 Mar; 64 Suppl 1:45-54.
315. Engbaek, Viby – Mogensen JJ. Can rocuronium replace succinylcholine in a rapid -sequence induction of anaesthesia? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43(1): 1-3.
316. Weekes G, Hayes N, Bowen M. Reversal of prolonged rocuronium neuromuscular blockade with sugammadex in an obstetric patient with transverse myelitis. *Int Obstet Anesth*. 2010 Jul; 19(3): 333-6.
317. Mirzakhani H, Welch CA, Eikermann M, Nozari A. Neuromuscular blocking agents for electroconvulsive therapy: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2012 Jan; 56(1): 3-16.
318. Saricicek V, Sahin L, Bulbul F, Ucar S, Sahin M. Does rocuronium-sugammadex reduce myalgia and headache after electroconvulsive therapy in patients with major depression. *Journal of ECT*. 2014 March; 1: 30-34 BNM: Bloqueo neuromuscular.
319. Postaci A, Tiryaki C, Sacan O, et al. Rocuronium-sugammadex decreases the severity of post-electroconvulsive therapy agitation. *J ECT*. 2013 Mar; 29(1): e2-3.
320. Yuksel E, Sergin D, Tanatti B, Alper I. Rocuronium-sugammadex use in electroconvulsive therapy of patients with pseudocholinesterase enzyme deficiency. *J Clin Anesth*. 2013 Dec; 25(8): 680-1.
321. Makri I, Papadima A, Lafioniati A et al. Sugammadex, a promising reversal drug. A review of clinical trials. *Rev Recent Clin Trials*. 2011 Sept; 6(3): 250-5.

322. Glinka L, Onichimowski D, Sieniuta P, Korecki A. Sugammadex-two years in clinical practice. *Anestezjol Intens Ter.* 2010. Jul-Sep; 42(3): 155-9.
323. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmina during sevoflurane anaesthesia: results of a randomized, controlled trial. *Eur J Anaesth* 2010; 27: 874-81.
324. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Schreiber JU. Is sugammadex economically viable for routine use?. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012 Apr; 25(2):217-20.
325. Baldo BA, McDonnell NJ, Pham NH. Drug-specific cyclodextrins with emphasis on sugammadex, the neuromuscular blocker rocuronium and perioperative anaphylaxis: implications for drug allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011 Dec; 41(12):1663-78.
326. Gómez-Ríos MA, López LR. Use of combination of rocuronium and sugammadex in heart transplant recipients. *Anaesth Intensive Care.* 2012 Sep; 40(5): 903-4.
327. Basaranoglu G1, Bakan M, Umutoglu T. Does sugammadex increase the susceptibility of opioid induced chest wall rigidity? *Minerva Anestesiol* 2013 Sep; 79(9):1099. Epub 2013 Mar 19.
328. Real Decreto 1015/2009, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. BOE 20 Julio 2009; 60904-60913. Disponible en: www.boe.es/boe/dias/2009/07/20/pdfs/BOE-A-2009-12002.pdf
329. Viby-Mogensen J, Ostergaard D, Donati F, et al. Pharmacokinetic studies of neuromuscular blocking agents: Good clinical research practice (GCRP). *Acta Anaesthesiologica Scandinava* 2000; 44(10): 1169-1190.
330. Goldberg ME, Larijani GE, Azad SS, Sosis M, Seltzer JL. et al. Comparison of tracheal intubating conditions and neuromuscular blocking profiles after intubating doses of mivacurium chloride or succinylcholine in surgical outpatients. *Anesth Analg.* 1989; 69(1): 93-99.
331. De Boer HD, van Egmond J, Booij LH, Driessen JJ. Reversal of rocuronium-induced profound neuromuscular block by sugammadex in Duchenne muscular dystrophy. *Paediatr Anaesth* 2009 Dec; 19(12): 1226-8.
332. Azizoglu M, Birbicer H, Memis S, Taskinlar H. Reversal of profound neuromuscular blockade with sugammadex in an infant after bronchial foreign body removal. *J Clin Anesth.* 2016 Sep; 33: 315-6.
333. Ammar AS, Mahmoud KM, Kasemy ZA. A comparison of sugammadex and neostigmine for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in children. *Acta Anaesthesiol Scand.* 61 (2017): 374-380.
334. Kaplan RF, Vejina T, Lobel G et al: Intramuscular rocuronium in infants and children: a multicenter study to evaluate tracheal intubating conditions, onset and duration of action. *Anesthesiology*, 1999; 91: 633-38.
335. Tufanogullari B, Klein K, White PF. Use of sugammadex to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2006. ASA Abstract: A III.
336. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, et al. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: multicentre, randomized controlled trial. *Anesth Analg.* 2010; 110: 64-73.
337. Veiga RG, Carceles BMD, Dominguez SN, et al. Sugammadex reversal efficacy and security vs neostigmine in the rocuronium-induced neuromuscular blockade in paediatric patients: 10AP3-5. *Eur J Anaesthesiol* 2011; 28(Suppl 48): 153.
338. Kara T, Ozbagriacik O, Turk HS, et al. Sugammadex versus neostigmine in pediatric patients: a prospective randomized study. *Rev Bras Anestesiol* 2014; 64: 400-5.
339. Ozgün C, Cakan T, Baltaci B, et al. Comparison of reversal and adverse effects of sugammadex and combination of – Anticholinergic-Anticholinesterase agents in pediatric patients. *J Res Med Sci* 2014;19: 762-8.
340. Ghoneim AA, El Beltagy MA. Comparative study between sugammadex and neostigmine in neurosurgical anesthesia in pediatric patients. *Saudi J Anaesth* 2015;9:247-52.
341. El Sayed, M & Hassan, S. Does Sugammadex facilitate recovery after outpatient tonsillectomy in children? *Egypt J. Anesth.* 2016;32 :447-450.
342. Güzelce D, Kendigelen P, Tutüncü A, C Kaya, G & Altintas F. Comparison of sugammadex and neostigmine in terms of time to extubation in pediatrics, *Med. Bull Haseki* 2016;54:207-211.

343. Zaini M, Tevaraj P, Hassan W, Ibrahimi M.I., Shukeri W.F. Comparison between the efficacy of neostigmine versus sugammadex for reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade in pediatric patients. *Anesth Analg*. 2016; 123: 329.
344. Liu G, Wang R, Yan Y, Fan L, Xue J & Wang T. The efficacy and safety of sugammadex for reversing postoperative residual neuromuscular blockade in pediatric patients: a systematic review. *Scientific Reports* 2017; May 7: 5724. (doi: 10.1038/s41598-017-06159-2).
345. Gulec E, Biricik E, Turktan M, Hatipoglu Z, Unlugenc H. The effect of intravenous Dexamethasone on Sugammadex Reversal Time in Children undergoing Adenotonsillectomy. *Anesth Analg*. 2016 Apr; 122(4): 1147-52.
346. Kim JE, Chun HR. Rocuronium-induced neuromuscular block and sugammadex in pediatric patient with duchenne muscular dystrophy. A case report. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(13): e6456.
347. King A et al. Bradycardia in a Pediatric Heart Transplant Recipient: Is it the Sugammadex? *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2017 Sept-Oct; 22(5): 378-381.
348. Miller K, Hall B, Tobias J. Sugammadex to Reverse Neuromuscular Blockade in a Child with a Past History of Cardiac Transplantation. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, 2017; 20(3): 376.
349. Vieira C, Torres L, De Boer HD. Train-of-four recovery precedes twitch recovery during reversal with sugammadex in pediatric patients: A retrospective analysis. *Paediatr Anaesth*. 2018, Apr; 28(4): 342-346.
350. Tadokoro F, Morita K, Michihata N, Fushimi K, Yasunaga H. Association between sugammadex and anaphylaxis in pediatric patients: A nested case-control study using a national inpatient database. *Paediatr Anaesth*. 2018 Jun 26. Doi: 10.1111/pan.13401.
351. Mandim BL, Fonseca NM. Economic evaluation of the use of sugammadex in procedures under general anesthesia in Brazil. *American Society of Anesthesiologist Annual Meeting 2011: A 121*.
352. Özdemir O, Bahar M, Aypar U, Askar F, Gura M. Cost-effectiveness analysis comparing Bridion® (Sugammadex) with neostigmine and spontaneous recovery in the reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium/vecuronium. *ISPOR 13th European Meeting International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Annual European Congress, Nov 6-9-2010 Prague, Czech Republic. Value in Health 2010 Abstract PND22*.
353. Grintescu I, Mirea L, Ologoiu D, Ungureanu R, Mekauvar S, Vasilescu M. Comparison of the cost-effectiveness of sugammadex and neostigmine during general anaesthesia for laparoscopic cholecystectomy. *Br J Anaesthesia* 103 (6): 917. 2009.

