

Reversión del bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio: sugammadex o neostigmina

Reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade: sugammadex vs. neostigmine

Dr. Migdel G. Abreu Darías, Prof. Dra. Idoris Cordero Escobar,
Prof. Dra. Gisela Pérez Martínez

Hospital clínico quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana. Cuba.

RESUMEN

Introducción: se han descrito diferencias entre la reversión de los bloqueantes neuromusculares con sugammadex y neostigmina. La mayoría concuerda que los resultados con sugammadex son superiores.

Objetivos: comparar la capacidad del sugammadex y la neostigmina para revertir el bloqueo neuromuscular con vecuronio.

Métodos: se realizó un estudio de casos y controles, para evaluar la capacidad del recobro muscular con vecuronio, tras la reversión con sugammadex y neostigmina. Se evaluó el recobro muscular por exploración clínica.

Resultados: se estudiaron un total de 405 pacientes, al Grupo S, correspondieron 135 pacientes y al Grupo N 270. El tiempo medio de duración de la intervención quirúrgica, fue para el grupo S de $32,21 \pm 1,2$ min y para el Grupo N de $33,16 \pm 1,2$ min. El promedio de tiempo de la reversión en el grupo S fue de 2.2 minutos y en el grupo N de 14.4 min. La calidad de la recuperación, en ambos grupos fue buena, no obstante las diferencias observadas en la frecuencia de los revertidos con sugammadex, resultó estadísticamente significativa ($p = 0.00001$). Las complicaciones fueron mas frecuentes en el grupo N.

Conclusiones: se corroboró la capacidad del sugammadex para revertir el bloqueo neuromuscular con vecuronio. El tiempo de reversión del bloqueo fue 6,54 veces más prolongado con neostigmina. La calidad de la recuperación fue 1.34 veces mejor con de sugammadex. Las reacciones adversas fueron 11,02 veces mas frecuentes con neostigmina que con sugammadex.

Palabras clave: reversión del bloqueo, Sugammadex, Neostigmina, Recobra muscular, Calidad de la reversión.

ABSTRACT

Introduction: studies are available about the differences between reversal of neuromuscular blockers with sugammadex and neostigmine. Most studies agree that results are better when sugammadex is used.

Objectives: compare the capacity of sugammadex and neostigmine to revert vecuronium-induced neuromuscular blockade.

Methods: a case-control study was conducted to evaluate neuromuscular recovery with vecuronium after reversal with sugammadex and neostigmine. Muscular recovery was evaluated by clinical examination.

Results: a total 405 patients were studied. Group S was composed of 135 patients and Group N of 270. Mean surgical duration was 32.21 ± 1.2 min for Group S and 33.16 ± 1.2 min for Group N. Average reversal time was 2.2 min in Group S and 14.4 min in Group N. The quality of recovery was good in both groups. However, the frequency differences found in patients reverted with sugammadex were statistically significant ($p = 0.00001$). Complications were more frequent in Group N.

Conclusions: the capacity of sugammadex to revert vecuronium-induced neuromuscular blockade was confirmed. Reversal time was 6.54 longer with neostigmine. The quality of recovery was 1.34 times better with sugammadex. Adverse reactions were 11.02 times more frequent with neostigmine than with sugammadex.

Key words: blockade reversal, sugammadex, neostigmine, muscular recovery, quality of reversal.

INTRODUCCIÓN

Todos los reversores del bloqueo neuromuscular utilizados hasta el momento en la práctica anestesiológica, son inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), enzima que hidroliza la acetilcolina (ACh) en ácido acético y colina. Dentro de los más utilizados se encuentra la neostigmina y el edrofonio.

La neostigmina, está constituida por moléculas de amonio cuaternario, que produce inhibición de la acetilcolinesterasa mediante la formación reversible de un complejo éster carbamil (carbamilación de la molécula de acetilcolinesterasa) en la porción de la parte activa de la colinesterasa y forman un enlace covalente en sitios tanto aniónicos como esterásicos.

De esta forma, aumentan los niveles de ACh y favorece la interacción entre acetilcolina y el receptor por lo que revierte el bloqueo neuromuscular. Es decir, actúa como un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa mediante un mecanismo de unión similar al de la ACh. Tanto como esta unión se prolongue, la AChE será incapaz de hidrolizar su sustrato natural. Se piensa tiene una acción presináptica, que produce aumento del nivel de liberación de ACh y además estimula los receptores postsinápticos que contribuyen a la restauración de la función neuromuscular aunque de forma menos significativa.^{1, 2}

El edrofonio, también es un compuesto formado por un amonio cuaternario; sin embargo, actúa por inhibición competitiva mediante unión únicamente a los aniones tensoactivos en el receptor, por lo que este enlace no implica un enlace covalente y se asocia a un efecto menos consistente.³

Aprovechando su corto tiempo de acción (aproximadamente 10 minutos), se usa para el diagnóstico de debilidad muscular en personas con diagnóstico probable de miastenia gravis y distinguirla de una crisis colinérgica.

Ambos, tienen efectos muscarínicos sobre el sistema cardiovascular, que incluyen bradicardia por disminución de la conducción en el nódulo AV, vasodilatación con disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) e hipotensión arterial. Efectos gastrointestinales que incluyen un aumento de la actividad de las células parietales y un aumento de la motilidad. Esto puede producir a la vez un aumento de la incidencia de náuseas y vómitos en el posoperatorio, incluso cuando se administre con un anticolinérgico. Los efectos respiratorios incluyen broncoconstricción secundaria a la contracción del músculo liso bronquial. Se incrementa la actividad de las glándulas secretoras que incluye las bronquiales, lagrimales, salivares, sudoríparas y la actividad pancreática. Los efectos sobre los ojos incluyen miosis y dificultad para enfocar. Probablemente un amonio cuaternario pobremente soluble en lípidos, tiene limitada la penetración a través de la barrera hematoencefálica, por lo que produce muy pocos efectos sobre el SNC con dosis normalmente utilizadas en la práctica anestésica.^{3, 4}

En anestesia los anticolinesterásicos se administran por vía intravenosa. El aclaramiento renal contribuye a 50 % de su eliminación, prolongándose la vida media de eliminación en la falla renal. El aclaramiento con función renal normal es de 9 ml/kg/min, mientras el metabolismo hepático contribuye al 50 % restante, produciéndose el principal metabolito de la neostigmina, el 3-hidroxifenil trimetilamonio, que tiene aproximadamente 1/10 de su actividad antagonista.⁴

Tras la introducción de sugammadex (Org 25969), se ha iniciado un verdadero avance en la gestión de la reversión de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND), de tipo aminoesteroideo. Con este novedoso reversor se puede lograr una rápida recuperación de la fuerza muscular, sin los efectos adversos de los inhibidores de la acetilcolinesterasa.³⁻⁷

Sugammadex es una gammaciclodextrina modificada para la reversión específica de rocuronio y en menor medida del vecuronio. Compuesta por ocho moléculas de azúcar dispuestas en anillo, S8 C72 H112 O48, con peso molecular de 1279 daltons, derivado del ciclooctakis (1Æ4) - [6-S-(2-carboxietil) -] 6-tio-a-D-glucopiranosil.^{1, 2, 8}

Su mecanismo de acción se produce por su alta afinidad y gran selectividad para encapsular la molécula de rocuronio. Una vez que se unen, al bloqueante neuromuscular ya no puede producir efecto.⁹ (Figura).

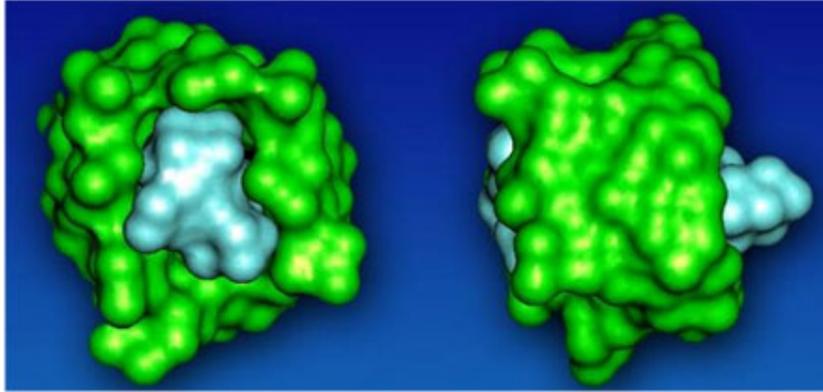


Fig. Unión del sugammadex con rocuronio

Se estima que con neostigmina, el tiempo promedio de reversión es de 22.6 minutos, mientras que para el edrofonio es de 24.7 minutos; sin embargo, el sugammadex cuando el paciente ha recuperado dos respuestas del tren de cuatro logra revertir el bloqueo en menos de 3 minutos.⁴

Su estructura tridimensional tiene un exterior hidrofílico (por sus grupos hidroxilo) y un interior hidrofóbico, donde se acoplan las sustancias con las que forman complejos mediante uniones no covalentes (encapsulación o quelación) que permiten su estabilización, solubilidad y reducción de volatilidad.^{8,9}

Se consideran moléculas seguras, a pesar que algunos autores²⁻⁷, hayan discutido su toxicidad hística y su carcinogenicidad.⁵ En administración endovenosa no se metaboliza, no desencadena respuesta inmune y son excretadas por vía renal, por lo que son útiles como excipientes.⁵

La fórmula química del sugammadex es $C_{72}H_{104}O_{48}S_8Na_8$, per-6-(2-carboxyethyltio)-per-6-deoxy- γ -ciclodextrina sódica.

Se planteó que la eficacia de la reversión es Independiente de la técnica anestésica y del procedimiento quirúrgico utilizado.³⁻¹¹

Es un antagonista verdadero, que produce una rápida reversión y previene la recurarización residual. Inicialmente, se publicaron pocos efectos hemodinámicas y ausencia de efectos nicotínicos y muscarínicos. Hoy se han publicado algunos efectos adversos secundarios a su uso, aunque escasos hasta el momento.^{7,8,12-31}

Mosing et al²⁴, demostraron que cuando se prolonga el tiempo total de bloqueo, secundario a la asociación de rocuronio o vecuronio con isoflurame es posible revertir el bloqueo profundo con sugammadex en perros con buenos resultados, mientras que Duvaldestin y su grupo²⁵, revirtieron estos bloqueantes neuromusculares (BNM), pero en este caso asociado a sevorane. También, Pühringer²⁶ y Lemmens²⁷ obtuvieron buenos resultados con la reversión de estos fármacos con sugammadex.

Staals y cols¹⁹, señalaron que el sugammadex también es capaz de revertir el bloqueo neuromuscular inducido por el 3-desacetil-vecuronio, metabolito activo del vecuronio en monos rhesus anestesiados. Y Karalapillai, Kaufman y Weinberg⁸, detallaron que no existe experiencia del uso de sugammadex en pacientes críticos.

Varios autores ³²⁻³⁵, estudiaron las diferencias entre la reversión de los BNM con sugammadex, neostigmina y glicopirrolato. La mayoría concuerda que los resultados con sugammadex fueron superiores, sin que se presentaran grandes complicaciones con su uso, pues las ciclodextrinas por sí mismas son inertes, por lo tanto, no debe ser posible que sugammadex se asocie a efectos secundarios graves.

Barbosa y cols ³⁵, publicaron las ventajas considerables como la reversión de un bloqueo profundo con sugammadex luego de una intubación difícil por fallo en una inducción de secuencia rápida, mientras Salas Ballestín et al ³⁶, lograron extubar un paciente con bloqueo residual prolongado por vecuronio, con sugammadex.

Peeters et al ³⁷, afirmaron que el sugammadex aclara rápida y primariamente y se excreta de forma íntegra por el riñón.

Zwiers y cols ³⁸, evaluaron el potencial de interacciones y reacciones adversas de 300 drogas. De todas, sólo tres (flucloxacilina, ácido fusídico y toremifeno) tenían un potencial de interacción con sugammadex; sin embargo, un estudio clínico demostró que no existieron evidencias de interacción y propusieron realizar un modelo farmacocinético y farmacodinámico para poder confirmarlo. Kam ³⁹, investigó la interacción del flucloxacilina y el diclofenaco y tampoco observaron recurrencia del bloqueo luego de revertirlo con sugammadex. Ohshita y su grupo ⁴⁰, publicaron dos pacientes con reacciones anafilácticas después de la administración de sugammadex, mientras de Kam y cols. ⁴¹, demostraron los efectos del sugammadex a dosis de 32 mg/kg o superiores, para revertir el rocuronio y vecuronio y su efecto sobre la prolongación del QTc y demostraron que ninguno influyó de manera significativa.

A pesar de la experiencia con su uso en la práctica anestesiológica cotidiana, éste fármaco no fue aprobado por la FDA. En el 2008, la *European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)* lo certificó y está disponible en España desde 2009 y en el resto de los países de la Unión Europea. ¹⁻⁴

Algunos autores ^{12,26,41-43}, investigaron diferentes aspectos de la eficacia del sugammadex para revertir el rocuronio; sin embargo, la reversión del vecuronio no se ha documentado totalmente.

Constituye el objetivo de esta investigación comparar la capacidad de reversión del bloqueo neuromuscular inducido por vecuronio, con sugammadex o neostigmina, así como identificar el tiempo transcurrido entre la administración de sugammadex y la reversión total del bloqueo. Determinar la calidad de la recuperación e identificar si aparecieron reacciones adversas secundarias al uso de sugammadex.

MÉTODOS

Diseño: se realizó una investigación de casos y controles, para evaluar la capacidad del recobro neuromuscular con vecuronio, tras la reversión con sugammadex o neostigmina en el Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" durante el período comprendido entre octubre del 2011 y octubre del 2014.

Se consideraron los siguientes criterios de selección:

- **Criterios de inclusión:** pacientes con estado físico I y II según los criterios de la Sociedad Americana de Anestesiología (ASA), normopeso y sin estigmas de intubación difícil y que dieran su consentimiento para formar parte del estudio.
- **Criterios de exclusión:** pacientes con antecedentes personales o familiares de enfermedades neuromusculares, antecedentes de alergia o hipersensibilidad a algunas de las drogas de referencia en el estudio.
- **Criterios de salida:** Pacientes con dificultad para intubar la tráquea.

Los pacientes fueron ubicados en dos grupos de forma aleatoria. Una vez que apareció algún signo clínico de recuperación espontánea se administró sugammadex o neostigmina según el grupo en cuestión.

Descripción de la técnica: una vez en el quirófano se sedaron los pacientes por vía endovenosa (IV), con midazolam a 0.01 mg/Kg. Se realizó la inducción con propofol de 2-2,5 mg/kg EV y fentanil a razón de 2,5 µg/Kg. En ambos grupos se administró bromuro de vecuronio a razón de 0.1 mg/kg de peso corporal.

Una vez terminada la intervención quirúrgica y cuando apareció al menos un signo de reversión espontánea se administró:

- **Grupo S.** se utilizó sugammadex a razón de 2 mg/kg para revertir, el bloqueo, una vez finalizada la intervención quirúrgica sin que aparecieran signos de recuperación espontánea.
- **Grupo N.** se utilizó como fármaco reversor sulfato de neostigmina a razón de 2,5 mg de sulfato de neostigmina y 1 mg de atropina diluidos en 20 cc de cloruro de sodio al 0,9 % EV.

Los parámetros clínicos intraoperatorios: Se monitorizaron con un monitor Nihon Kohden modelo BSM 2303K para la vigilancia tanto de la frecuencia cardiaca (FC), la presión arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD), el trazado electrocardiográfico (ECG) y la pulsioximetría (Sat O₂) en el período perioperatorio.

Estas variables se monitorizaron en cuatro momentos:

T1: Paciente en posición horizontal.

T2: Paciente en posición de Murphy.

T3: A los 5 min de inyectado el sugammadex.

T4: A los 60 min de inyectado el sugammadex.

A todos los pacientes incluidos en el estudio, se les midió con un cronómetro el tiempo transcurrido desde que apareció al menos un signo clínico de recuperación de la función neuromuscular.

Análisis estadístico

Para el procesamiento de los datos se utilizó una base de datos en Excel con el empleo del sistema computarizado SPSS versión 20.0. Para cumplimentar los objetivos propuestos, se analizaron las variables seleccionadas mediante el cálculo de medidas de resumen para variables cualitativas y cuantitativas (números absolutos y porcentajes (%), media y desviación estándar).

Para evaluar la relación entre el tipo de anestesia y el grado de deterioro cognitivo se utilizó el Estadístico exacto de Fisher como método de análisis alternativo de la prueba estadística Chi-cuadrado de Pearson (χ^2) para tablas de 2x2 cuando tienen una frecuencia esperada inferior a 5 en más del 20 % de sus celdas. Las diferencias fueron consideradas estadísticamente significativas para valores de p menores de 0,05. Los resultados se presentaron en forma de tablas y gráficos.

Seguridad y ética

El protocolo de investigación se analizó y aprobó por los profesores del Servicio de Anestesiología y Reanimación del Hospital y el Consejo Científico de la Institución. Se tuvo en cuenta todos los aspectos de seguridad y ética que caracterizan a toda investigación clínica.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 405 pacientes a los cuales se les revirtió el efecto del bloqueante neuromuscular con sugammadex o neostigmina. De ellos, correspondieron al grupo de casos 135 pacientes, mientras que el control estuvo conformado por 270.

La distribución por sexo y grupos de edades, según grupos. En ambos, predominó el grupo de de 40 a 49 años. El tratamiento con sugammadex fue más frecuente en el sexo femenino, mientras que en los hombres predominó la reversión con sulfato de neostigmina.

El peso promedio fue de $71,3 \pm 2.2$ Kg en el Grupo S y 73 ± 3.6 Kg en el Grupo N. No se presentó ningún obeso, sin que existieran diferencias estadísticas ($p = 0.230$).

El 65.2 % de la muestra estudiada se clasificó como ASA I, según la Sociedad Americana de Anestesiología y el 34.8 % como ASA II. En ambos grupos predominaron los pacientes sanos, sin trastornos orgánicos, fisiológicos, bioquímicos o psiquiátricos (ASA I), de los cuales estuvo representado el 70.4 % de los revertidos con sugammadex y el 62.6 % de los medicados con sulfato de neostigmina

Los valores medios de duración de la intervención quirúrgica, según grupos fue: para el grupo S de $32,21 \pm 1,2$ min y para el Grupo N de $33,16 \pm 1,2$ min, sin que existieran diferencias significativas ($p = 0.505$).

En las tablas 1 y 2 se evidenció que el tiempo de reversión del bloqueo resultó menor en los tratados con sugammadex con relación a los medicados con neostigmina. En el grupo S el 75.6 % revertió antes de los cinco minutos, mientras que en el grupo N el 88.2 % lo hicieron después de los 9 minutos. El promedio de tiempo de la reversión en el grupo S fue de 2.2 minutos y en el grupo N de 14.4 minutos, esta diferencia resultó estadísticamente significativa.

Tabla 1. Tiempo transcurrido entre la administración de sugammadex y la reversión del bloqueo

Tiempo (min)	Grupo S			
	No.	%	Media	DE
< 3	19	14,1	2.2	1.4
De 3.a 5	83	61,5		
De 6.a 8	30	22,2		
De 9.a 14	3	2,2		
Total	135	100,0		

$$X^2= 23.81 \quad p= 0.00011$$

Tabla 2. Tiempo transcurrido entre la administración de neostigmina y la reversión del bloqueo

Tiempo (min)	Grupo N			
	No.	%	Media	DE
< 3	1	0,4	14,4	3,8
De 3.a 5	6	2,2		
De 6.a 8	25	9,3		
De 9.a 14	135	50,0		
De 15.a 19	69	25,6		
> 20 minutos	34	12,6		
Total	270	100,0		

$$X^2= 23.81 \quad p= 0.00011$$

Los valores medios de las variables de monitorización se muestran en la tabla 3. Los valores de TAS, TAD, FC, Oximetría y Capnografía se mostraron estables sin que existieran diferencias significativas, entre grupos ($p = 0.435$).

Tabla 3. Calidad de la recuperación en ambos grupos

Variables de calidad de la recuperación	Grupo S		Grupo N		X ²	Valor p
	No.	%	No.	%		
Buena	112	83,0	165	61,1	21.95	0.00001
Regular	21	15,6	78	28,9		
Mala	2	1,5	27	10,0		
Total	135	100,0	270	100,0		

Al comparar la calidad de la recuperación (tabla 3), se puede observar que en ambos grupos la mayor frecuencia de pacientes mostró buena recuperación y en un bajo porcentaje la recuperación resultó mala, no obstante las diferencias observadas en la frecuencia de los revertidos con sugammadex y en los tratados con sulfato de neostigmina, resultó estadísticamente significativa ($p = 0.00001$).

La aparición de bradicardia, hipotensión, aumento de la salivación, náuseas y vómitos (tabla 4) se observaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes tratados con sulfato de neostigmina, reacciones adversas éstas, que mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. No se observaron diferencias con relación a la diarrea y otras reacciones adversas.

Tabla 4. Reacciones adversas secundarias en ambos grupos

Reacciones adversas	Grupo S n= 135		Grupo N n= 270		X ²	Valor p
	No.	%	No.	%		
Bradicardia	4	3,0	97	35,9	173,00	0,00000
Hipotensión arterial	1	0,7	19	7,0	18,00	0,00002
Aumento salivación	-	--	65	24,1	96,30	0,00000
Náuseas	1	0,7	19	7,0	18,00	0,00002
Vómitos	1	0,7	32	11,9	34,88	0,00000
Diarrea	-	--	1	0,4	1,01	0,31609
Otras	1	0,7	5	1,9	2,75	0,09730

DISCUSIÓN

En la muestra estudiada, predominó el grupo de edades comprendido entre 40 a 49 años. El tratamiento con sugammadex fue más frecuente en el sexo femenino y en los hombres predominaron los revertidos con sulfato de neostigmina. El 65.2 % fue clasificada como ASA I y el 34.8 % como ASA II, hecho este que concuerda con los resultados de Suy et al ², quienes encontraron la mayor frecuencia en ambas clasificaciones de la ASA.

Estos autores ², investigaron la seguridad del empleo de dosis única de sugammadex y la relación dosis-respuesta, una vez que apareció la segunda contracción muscular al emplear monitorización del bloqueo neuromuscular después del uso de rocuronio y vecuronio en 80 pacientes, ASA I, II, mayores de 18 años y con tiempos quirúrgicos promedio de 60 minutos que requirieron relajación muscular para la intubación. Fueron asignados aleatoriamente a recibir rocuronio (0,6 mg/kg) o vecuronio (0,1 mg/kg). La variable principal fue la eficacia a partir del momento de comenzar la administración de sugammadex hasta la recuperación total del bloqueo. Como hallazgos demostraron que el tiempo medio para la recuperación del cociente T₄/T₁ a 0,9 en el grupo rocuronio fue de 31,8 minutos después de 4,0 mg/kg de sugammadex. En el grupo vecuronio fue de 48.8 minutos después de 8,0 mg/kg de sugammadex, respectivamente; sin embargo, en este estudio no hubo similitud en las dosis de sugammadex utilizadas.

Lemmens y colaboradores ³, evaluaron la eficacia del sugammadex en comparación con neostigmina en la reversión del bloqueo neuromuscular profundo inducido por vecuronio en anestesia con inhalatorios (sevoflurano) y concluyeron que la recuperación fue significativamente más rápida con sugammadex, en comparación con neostigmina y que la neostigmina no revertió con rapidez el bloqueo neuromuscular profundo. Resultados que concuerdan con los hallazgos de esta investigación aunque en nuestra serie se utilizaron opioides, no halogenados.

Mc Donagh et al ⁴, señalaron que con sugammadex se puede revertir el bloqueo profundo de forma inmediata. Su uso podría evitar los efectos adversos potencialmente graves de la succinilcolina. Los resultados obtenidos señalaron que la mediana de tiempo para la recuperación del bloqueo moderado fue 1,3-1,7 minutos para rocuronio con sugammadex, 21-86 minutos para rocuronio y placebo y 17,6 minutos para rocuronio y neostigmina. En el bloqueo profundo, el tiempo promedio de recuperación fue de 2,7 minutos para rocuronio y sugammadex, de 30 a > 90 minutos para rocuronio y placebo, y 49 minutos para rocuronio y neostigmina. Los resultados fueron similares para el vecuronio.

Khuenl-Brady et al ⁵, determinaron el tiempo de reversión de la relajación con sugammadex o neostigmina inducida por vecuronio. Para ello establecieron la media geométrica de la recuperación del tren de cuatro (TOF) y la recuperación del cociente T_4/T_1 a 0.9 y concluyeron que fue significativamente más rápida con sugammadex en comparación con neostigmina (2.7 min frente a 17,9 min., respectivamente, $p < 0,0001$), hecho este que concuerdan con los resultados de esta investigación pues el tiempo de reversión fue de $2,2 \pm 1,4$ minutos para el Grupo S y de $14,4 \pm 3,8$ minutos para el Grupo N. Existieron diferencias estadísticamente significativas. No hubo eventos adversos graves o efectos secundarios inesperados con cualquiera de los fármacos.

Los resultados de éste estudio, concuerdan con los de Lemmens y colaboradores ³ y Khuenl-Brady et al ⁵, en los que la reversión con sugammadex fue más rápida que en el grupo neostigmina.

Pühringer y su grupo ¹¹, estudiaron la relación dosis-respuesta para la reversión del bloqueo neuromuscular del rocuronio y el vecuronio durante la anestesia con propofol o sevoflurano y concluyeron que con éste último la reversión efectiva; pero dependiente de la dosis de rocuronio y vecuronio inducida por el bloqueo neuromuscular.

Luque López y cols ⁷, así como Karalapillai y su grupo ⁸, demostraron que el 3-desacetil-vecuronio es un metabolito activo del vecuronio que podría conducir a la parálisis residual después de su administración prolongada en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal. Este estudio investigó la capacidad del sugammadex para revertir el 3 desacetil-vecuronio en monos Rhesus anestesiados. Los autores concluyeron que el sugammadex fue eficaz y revirtió rápida y efectivamente el 3 desacetil-vecuronio en el mono rhesus, en una dosis más baja que la necesaria para revertir vecuronio en este tipo de pacientes.

Sugammadex se elimina rápidamente, casi exclusivamente por vía renal, con mínimo o ningún metabolismo. Su eficacia y seguridad para la reversión del bloqueo profundo, por altas dosis de vecuronio se evaluó en 176 pacientes adultos, a los que se les asignó aleatoriamente sugammadex (2, 4, 8, 12, o 16 mg/kg) o placebo a los 3 o 15 minutos después de administradas las dosis de rocuronio (1 o 1.2 mg/kg) durante anestesia con propofol. El objetivo primario fue evaluar el tiempo de recuperación del TOF cuando se monitorizó la función neuromuscular mediante acelerografía para lograr un cociente $T_4/T_1 \geq 0,9$. ⁷

Con el fin de preservar su eficacia Debaene y Meistelman ¹², recomendaron ajustar la dosis de sugammadex al grado de parálisis muscular en el momento de su reversión. Así, si se constatan dos respuestas del músculo abductor del pulgar se debe administrar 2 mg/kg. Si hay un TOF o con un conteo pos-tetánica (CPT) entre 1 y 3 respuestas, 4 mg/kg. En el caso que se requiera una dosis de rescate de rocuronio de 0.6 a 1.2 mg/kg, de 3 a 15 minutos antes de revertir administrar entre 12 a 16 mg/kg. Cuando el sugammadex se administró entre 3 y 15 minutos después de la inyección de 1 mg/kg de rocuronio disminuyó el tiempo de recuperación de manera dosis-dependiente de 111,1 min y 91,0 min (placebo) a 1,6 minutos y 0.9 minutos (16 mg/kg de sugammadex), respectivamente. Después de 1,2 mg/kg de rocuronio, sugammadex redujo el tiempo de la recuperación TOF de 124,3 min (grupo de 3 minutos) y del 94,2 min (grupo de 15 min) a 1.3 minutos y 1.9 minutos con 16 mg/kg de sugammadex, respectivamente. No hubo evidencia clínica de recurrencia del bloqueo neuromuscular o bloqueo neuromuscular residual. ⁹ En esta investigación, la media del tiempo de recuperación para alcanzar el cociente $T_4/T_1 \geq 90\%$ fue de 74,40 y cuando se empleó el rocuronio en infusión continua, mientras que cuando se administró en bolos fue 151,6 min. Existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p = 0,01$), con una correlación de 0,754; sin embargo no compararon si existían diferencias estadísticas con el uso de vecuronio.

Lenz, Hill y White ¹³, publicaron la evolución de un paciente de 42 años de edad con insuficiencia renal crónica, que presentó dificultad respiratoria aguda causada por bloqueo residual. Había recibido 10 mg de vecuronio IV, para la intubación traqueal. La reversión del BNM se realizó en el quirófano con 5 mg de neostigmina y 1 mg de glicopirrolato IV. Se administró 4 mg/kg de sugammadex, en la unidad de recuperación post anestésica y en menos de 60 segundos se recuperó.

En esta serie la variable de calidad de la recuperación, según grupos fue buena en 83 % del total del Grupo S, mientras que sólo fue buena en 61,1 del Grupo N. Existieron diferencias estadísticamente significativos entre ambos grupos $p < 0.00001$.

La aparición de efectos adversos como bradicardia, hipotensión, aumento de la salivación, náuseas y vómitos se observaron con mayor frecuencia en el grupo de pacientes tratados con sulfato de neostigmina, reacciones adversas éstas, que mostraron diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento $p < 0.00001$. No se observaron diferencias con relación a la diarrea y otras reacciones adversas, hecho este que concuerda con la mayoría de los autores. ^{13, 33-41}

La relación costo-eficacia es un elemento a considerar. En el Reino Unido, publicaron que la reversión rutinaria con sugammadex es incierta; sin embargo, tiene el potencial de ser rentable en comparación con neostigmina/glicopirrolato para la reversión del bloqueo moderado a profundo siempre que el ahorro de tiempo observado en los ensayos clínicos se pueda lograr en la práctica clínica. ^{11, 42, 43}

Se concluye que se pudo corroborar la capacidad del sugammadex para revertir el bloqueo neuromuscular con vecuronio. Que el tiempo transcurrido entre la administración de sugammadex y la reversión del bloqueo una vez terminada la intervención quirúrgica es 6,54 veces más prolongado que con neostigmina. La calidad de la recuperación es 1.34 veces mejor con de sugammadex y las reacciones adversas fueron 11,02 veces mas frecuentes con neostigmina que con sugammadex.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lunn J N, Hunter AN, Scott D. Anaesthesia related surgical mortality. *Anaesthesia*. 1983;38:1090-93.
2. Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duijnhoven WG, Heeringa M, Demeyer I. Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*. 2007;106(2):283-8.
3. Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, Morte JB Jr, Martin G. Reversal of profound vecuronium induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadex versus neostigmina. *BMC Anesthesiol*. 2010;10(1):15.
4. Mc Donagh DL, Benedict PE, Kovac AL, Drover DR, Brister NW, Morte JB, Monk TG. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology*. 2011;114(2):318-29.
5. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110(1):64-73.
6. Bridion. Ficha técnica European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). En línea. Consultada: [5/1/14]. URL disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/000885/WC500052310.pdf.
7. Luque López E, Blasco Guerrero B, Horta Hernández. Sugammadex. Informe para la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital Universitario de Guadalajara 2009. En línea. [Consultada: 5/1/14]. URL disponible en http://www.gruposdetrabajo.sefh.es/genesis//Documents/Sugammadex_HUG_0709.pdf
8. Karalapillai D, Kaufman M, Weinberg L. Sugammadex. *Crit Care Resusc*. 2013;15(1):57-62.
9. Cordero Escobar I. Sugammadex. Nuevo reversor de los relajantes musculares En: Los relajantes musculares en la clínica anestesiológica. Capítulo 21. Ciudad: Habana. ECIMED. 2010. pp 201-205.
10. White PF, Tufanogullari B, Sacan O, Pavlin EG, Viegas OJ, Minkowitz HS, Hudson ME. The effect of residual neuromuscular blockade on the speed of reversal with sugammadex. *Anesth & Analg*. 2009;108(3):846-851.
11. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Bo Larssen P, Prins ME, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology*. 2008;109(2):188-97.
12. Debaene B, Meistelman C. Indications and clinical use of sugammadex. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28 Suppl 2:S57-63.
13. Lenz A, Hill G, White PF. Use of sugammadex after failure of standard reversal drugs. *Anesthesia & Analgesia*. 2007; 104(3): 585-586.

14. Chambers D, Paulden M, Paton F, Heirs M, Duffy S, Craig D, Hunter J, Wilson J, Sculpher M, Woolacott N. Sugammadex for the reversal of muscle relaxation in general anaesthesia: a systematic review and economic assessment. *Health Technol Assess.* 2010;14(39):1-211.
15. Veiga-Ruiz G, Domínguez N, Orozco J, Janda M, Hofmockel R, Alvarez-Gómez JA. Efficacy of sugammadex in the reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium in long-duration surgery: under inhaled vs. intravenous anaesthesia. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2009; 56(6):349-54.
16. Cordero Escobar I, Rey Martínez B, Company Teuler R, Pérez Carbonell A. Reversión del rocuronio con sugammadex en pacientes con procedimientos de larga duración. Presentación de dos casos. *Rev Cubana Anest Rean* 2011; 10 (2): En línea. [Consultado: 5/52011]. URL disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/scar/indice.html>
17. Fernández Meré LA, Alvarez-Blanco M. Sugammadex, a novel drug for neuromuscular blockade reversal. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2010;57(2):95-102.
18. Pühringer FK, Gordon M, Demeyer I, Sparr HJ, Ingimarsson J, Klarin B, van Duijnhoven W, Heeringa M. Sugammadex rapidly reverses moderate -rocuronium or vecuronium- induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: a dose-response relationship. *Br J Anaesth.* 2010;105(5):610-9.
19. Staals LM , van Egmond J, Driessen JJ, de Boer HD, van de Pol F, Bom AH, Booijs LH. Sugammadex reverses neuromuscular block induced by 3-desacetyl-vecuronium, an active metabolite of vecuronium, in the anaesthetised rhesus monkey. *Eur J Anaesthesiol.* 2011;12(1):32-45.
20. Schaller SJ, Fink H. Sugammadex as a reversal agent for neuromuscular block: an evidence-based review. *Core Evid.* 2013;8:57-67.
21. Beny K, Mirabaud AF, Piriou V, Aulagner G, Armoiry X. Experience on the use of sugammadex in a French university hospital. *Ann Fr Anesth Reanim.* 2012;31(6):568-9.
22. Watts RW, London JA, van Wijk RM, Lui YL. The influence of unrestricted use of sugammadex on clinical anaesthetic practice in a tertiary teaching hospital. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40(2):333-9.
23. Lien CA. Development and potential clinical impairment of ultra-short-acting neuromuscular blocking agents. *Br J Anaesth.* 2011;107 Suppl 1:60-71.
24. Mosing M, Auer U, West E, Jones RS, Hunter JM. Reversal of profound rocuronium or vecuronium induced neuromuscular block with sugammadex in isoflurane-anaesthetised dogs. *Vet J.* 2012;192(3):467-71.
25. Duvaldestin P, Kuizenga K, Saldien V, Claudius C, Servin F, Klein J, Debaene B, Heeringa M. A randomized, dose-response study of sugammadex given for the reversal of deep rocuronium or vecuronium induced neuromuscular blockade under sevoflurane anaesthesia. *Anesth & Analg.* 2010;110(1):74-82.

26. Pühringer FK, Gordon M, Demeyer I, Sparr HJ, Ingimarsson J, Klarin B, van Duijnhoven W, Heeringa M. Sugammadex rapidly reverses moderate rocuronium- or vecuronium- induced neuromuscular block during sevoflurane anaesthesia: a dose-response relationship. *Br J Anaesth.* 2010;105(5):610-9.
27. Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, Morte JB Jr, Martin G. Reversal of profound vecuronium induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadex versus neostigmine. *BMC Anesthesiol.* 2010;10:15.
28. Makri I, Papadima A, Lafioniati A, Pappas AB, George K, Nikolaos KE, Ioannis CD, Charalambos S, Emmanuel LE, Xanthos T, Papadimitriou L. Sugammadex, a promising reversal drug. A review of clinical trials. *Rev Recent Clin Trials.* 2011;6(3):250-5.
29. Glinka L, Onichimowski D, Sieniuta P, Korecki A. Sugammadex, two years in clinical practice. *Anestezjol Intens Ter.* 2010;42(3):155-9.
30. Abrishami A, Ho J, Wong J, Yin L, Chung F. Cochrane corner: sugammadex, a selective reversal medication for preventing postoperative residual neuromuscular blockade. *Anesth & Analg.* 2010;110(4):1239.
31. Mizikov VM, Stamov VI, Deshko IuV, Ialich AIu. Problem of neuromuscular block reversion: neostigmine and sugammadex. *Anesteziol Reanimatol.* 2010;(2):40-3.
32. Paton F, Paulden M, Chambers D, Heirs M, Duffy S, Hunter JM, Sculpher M, Woolacott N. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth.* 2010;105(5):558-67.
33. Geldner G, Niskanen M, Laurila P, Mizikov V, Hübler M, Beck G, Rietbergen H, Nicolayenko E. A randomised controlled trial comparing sugammadex and neostigmine at different depths of neuromuscular blockade in patients undergoing laparoscopic surgery. *Anaesthesia.* 2012;67(9):991-8.
34. Paton F, Paulden M, Chambers D, Heirs M, Duffy S, Hunter JM, Sculpher M, Woolacott N. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth.* 2010;105(5):558-67.
35. Barbosa FT, da Cunha RM. Reversal of profound neuromuscular blockade with sugammadex after failure of rapid sequence endotracheal intubation: a case report. *Rev Bras Anesthesiol.* 2012;62(2):281-4.
36. Salas Ballestín A, de Carlos Vicente JC, Clavero Rubio C, Miralles Morell F. Extubation failure due to prolonged residual block vecuronium. Treatment with sugammadex. *An Pediatr (Barc).* 2013;(13): S1695-4033.

37. Peeters P, Passier P, Smeets J, Zwiers A, de Zwart M, van de Wetering-Krebbbers S, van Iersel M, van Marle S, van den Dobbelsteen D. Sugammadex is cleared rapidly and primarily unchanged via renal excretion. *Biopharm Drug Dispos.* 2011;32(3):159-67.

38. Zwiers A, van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S. Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex: a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *Clin Drug Investig.* 2011;31(2):101-11.

39. Kam PJ, Heuvel MW, Grobara P, Zwiers A, Jadoul JL, Clerck Ed, Ramael S, Peeters PA. Flucloxacillin and diclofenac do not cause recurrence of neuromuscular blockade after reversal with sugammadex. *Clin Drug Investig.* 2012;32(3):203-12.

40. Ohshita N, Tsutsumi YM, Kasai A, Soga T, Kanamura T, Katayama T, Iseki A, Tomiyama Y, Tanaka K. Two cases of anaphylactoid reaction after administration of sugammadex. *Masui* 2012;61(11):1261-4.

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.

41. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Schreiber JU. Is sugammadex economically viable for routine use. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(2):217-20.

42. Aho AJ, Kamata K, Yli-Hankala A, Lyytikäinen LP, Kulkas A, Jäntti V. Elevated BIS and Entropy values after sugammadex or neostigmine: an electroencephalographic or electromyographic phenomenon? *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012;56(4):465-73.

Recibido: Mayo 23,2014.

Aprobado: Julio 7, 2014.

Dr. Migdel G. Abreu Darias. Especialista en Medicina General Integral. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras. La Habana. Cuba. Email: aterry@infomed.sld.cu