

**SUGAMMADEX VERSUS NEOSTIGMINA EN LA REVERSION DE LA
RELAJACION NEUROMUSCULAR EN NEUROCIRUGÍA. EXPERIMENTO
CLINICO
REPORTE PRELIMINAR**

**COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE MEDICINA**

BOGOTÁ, JULIO DE 2013

**SUGAMMADEX VERSUS NEOSTIGMINA EN LA REVERSION DE LA
RELAJACION NEUROMUSCULAR EN NEUROCIRUGÍA. EXPERIMENTO
CLINICO.
REPORTE PRELIMINAR**

JAVIER RICARDO BELTRAN MELGAREJO

Trabajo de grado para optar al título de Especialista en Anestesiología y
Reanimación

TUTOR TEMATICO Y METODOLOGICO:

DR FELIX MONTES

**ANESTESIOLOGO FUNDACION CARDIOINFANTIL INSTITUTO DE
CARDIOLOGIA**

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO

Facultad de Medicina

Bogotá D.C., Abril de 2013

Información general

Grupo de Investigación FCI: Grupo de Investigación en Anestesiología

Línea de investigación: Relajación neuromuscular en grupos quirúrgicos especiales

Título del proyecto: Sugammadex versus neostigmina en la reversión de la relajación neuromuscular en neurocirugía.

Investigador principal: Laura Cañaveral, Félix R. Montes.

Co-investigadores: Santacruz CM, Rodríguez JC, Beltrán J.

Departamento de Anestesiología. Fundación Cardio Infantil. Instituto de Cardiología

Teléfono-Extensión: 679 11 40 – 6672727 Ext: 1223

Correo electrónico: felixmontes@etb.net.co

TABLA DE CONTENIDO

- 1. RESUMEN**
- 2. INTRODUCCION**
- 3. MARCO TEORICO**
- 4. OBJETIVOS**
- 5. METODOLOGIA**
- 6. ASPECTOS ETICOS**
- 7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**
- 8. PRESUPUESTO**
- 9. RESULTADOS PRELIMINARES**
- 10. DISCUSIÓN**
- 11. CONCLUSIONES**
- 12. TRAYECTORIA DE LOS INVESTIGADORES**
- 13. REFERENCIAS**

**SUGAMMADEX VERSUS NEOSTIGMINA EN LA REVERSION DE LA
RELAJACION NEUROMUSCULAR EN NEUROCIRUGÍA.
REPORTE PRELIMINAR**

1. RESUMEN

Existen grupos quirúrgicos específicos donde es mandatorio el uso de relajantes neuromusculares no despolarizantes, como es el caso de los pacientes llevados a procedimiento de neurocirugía; debido a sus características particulares el rocuronio es una buena alternativa para este tipo de procedimientos, ya sea en bolos o en infusión. Sin embargo la relajación residual y los efectos adversos de los medicamentos para revertir la relajación neuromuscular deben tenerse en cuenta en este grupo de pacientes en particular. El presente trabajo busca comparar la reversión de la relajación de infusiones de rocuronio, con Neostigmina mas Atropina vs la reversión con Sugammadex en pacientes llevados a manejo quirúrgico de lesiones supratentoriales por parte del servicio de neurocirugía de la Fundación Cardioinfantil, evaluando complicaciones durante la administración de los medicamentos y 24 horas posoperatorias, así como los tiempos para extubación y salida de salas de cirugía. Estudio con características de experimento prospectivo, aleatorizado, ciego, controlado. En este documento se realiza un reporte preliminar descriptivo de 14 pacientes reclutados hasta la actualidad.

2. INTRODUCCIÓN

El rocuronio es un relajante neuromuscular (RNM) no despolarizante que ha sido usado con éxito en neurocirugía. Las ventajas que se han atribuido a su uso incluyen el rápido inicio de acción, las condiciones óptimas de intubación luego de una dosis estándar de 0.6 mg/kg, la duración intermedia de su efecto y la poca o ninguna respuesta hemodinámica observada con su uso. La necesidad de mantener una relajación neuromuscular durante todo el procedimiento ha hecho que sea una práctica muy común utilizar dosis de refuerzo de rocuronio que varían en frecuencia y potencia. (1,2,3,6,7,8,9)

Ha sido ampliamente demostrado en la literatura que la extubación en salas de cirugía ofrece múltiples ventajas para los pacientes sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos, entre ellas se incluyen la facilidad y confiabilidad de la monitoría del estado neurológico, la disminución del riesgo de infección nosocomial, la posibilidad de diagnosticar rápidamente un incremento en la presión intracerebral y una estancia en UCI mas corta.

El bloqueo neuromuscular residual, definido como una relación T4:T1 menor a 0.9 se presenta con mayor frecuencia cuando se usan dosis repetidas de RNM no despolarizantes en el intraoperatorio. Se ha descrito una incidencia que oscila entre 2 y 64% cuando no se usan agentes para revertir la relajación, y entre 16 y 45% cuando se usan, aunque estas cifras varían ampliamente entre estudios. El mayor número de complicaciones observado en estos pacientes se debe principalmente a la incapacidad de mantener permeable la vía aérea superior, deglutir adecuadamente y a la alteración en la función de los músculos respiratorios. (10)

Con el propósito de evitar este tipo de complicaciones, el anestesiólogo utiliza de manera rutinaria fármacos anticolinesterásicos (neostigmine, piridostigmine); los cuales eran, hasta hace poco, la única herramienta farmacológica disponible para la reversión de los efectos de los RNM. Los anticolinesterásicos son un grupo de medicamentos con una potencialmente elevada tasa de complicaciones asociadas a su uso. Estas incluyen náusea y vómito postoperatorio, incremento de secreciones en la vía aérea, broncoespasmo, arritmias y prolongación del intervalo QT; así como la dificultad en obtener una adecuada reversión luego de dosis repetidas o infusiones continuas. La especial susceptibilidad del grupo de pacientes neuroquirúrgicos hace deseable el desarrollo de diferentes estrategias farmacológicas tendientes a disminuir la incidencia de las complicaciones mencionadas. (10)

El sugammadex es el primero de una serie de nuevos fármacos sintéticos pertenecientes al grupo de las ciclodextrinas. Actúa ligando las moléculas de RNM no despolarizante formando un compuesto inseparable e hidrosoluble que es eliminado por vía renal. De esta manera finaliza el efecto del RNM de manera directa, sin modificar las concentraciones de acetilcolinesterasa. Desde que en 2005 se reportara la primera

exposición de un ser humano a esta molécula se han publicado numerosos artículos en los que se demuestra su eficacia y seguridad en pacientes sometidos a diferentes tipos de cirugía y bajo diferentes técnicas anestésicas. Creémos que el uso de Sugammadex en pacientes neuroquirúrgicos llevaría a una completa y confiable reversión neuromuscular, permitiendo una rápida y segura extubación y evaluación del estado neurológico post-operatorio, sin exponer al paciente a los posibles efectos deletéreos de los anticolinesterásicos. Lamentablemente no existen en la literatura estudios de comparen ambos grupos de fármacos en este especial subgrupo de pacientes. (18,19,20,21)

El estudio pretende comparar el tiempo en el cual dos agentes, con muy diferente mecanismo de acción, revierten la relajación neuromuscular en una población de pacientes en quienes es deseable la rápida recuperación de la función motora. Esta población es susceptible de padecer complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico (ej: sangrado, edema, isquemia) siendo indispensable la valoración rápida y oportuna del estado neurológico. Nuestro estudio aspira, por lo tanto, aumentar el nivel de seguridad en el uso de este grupo de medicamentos. La información obtenida es relevante para los servicios de anestesiología y cuidado intensivo donde con frecuencia creciente son atendidos este tipo de pacientes.

Además, el estudio intenta incentivar la utilización de la monitoria cuantitativa de la relajación neuromuscular y proyecta reforzar el aprendizaje y la difusión de dicho monitoreo entre anestesiólogos y residentes.

En el presente documento se expone un reporte preliminar de los datos obtenidos en el primer año de reclutamiento de pacientes.

3.MARCO TEÓRICO

Los bloqueadores de la placa neuromuscular se han usado por casi un siglo como coadyuvantes de la anestesia, y son de especial importancia en optimizar las condiciones de intubación y en aquellos procedimientos donde mantener al paciente inmóvil facilita la realización del acto quirúrgico. Su uso hace posible que se lleven a

cabo intervenciones que requieren de movimientos exactos, como es el caso en neurocirugía, donde mínimos cambios de posición serían catastróficos. Un adecuado nivel de profundidad puede lograrse a través de la monitorización de la relajación neuromuscular, sin embargo durante y al final de ciertos procedimientos neuroquirúrgicos, es necesaria la reversión rápida de dicha relajación con el fin de evaluar condiciones motoras y sensoriales.

Rocuronio

El rocuronio fue introducido a la práctica clínica en 1995. Es estructuralmente similar al vecuronio pero menos potente, y luego de una dosis convencional de 0,6 mg/kg tiene un rápido inicio de acción y una duración intermedia comparado con los demás RNM no despolarizantes. Su rápido inicio de acción es su principal ventaja; aunque además el rocuronio tiene mínimo efecto en el sistema cardiovascular, podría llegar a tener un leve efecto vagolítico pero no causa liberación de histamina. Es eliminado principalmente por vía biliar en un 55% y por vía renal en un 35% (1).

La administración conjunta de agentes anestésicos inhalados producen una potenciación de su efecto que se traduce en disminución del ED₅₀ y ED₉₀, prolongación del tiempo de recuperación y disminución en las velocidades de infusión cuando estas son utilizadas (2,3). En los pacientes con enfermedad renal, el inicio de acción de la dosis en bolo es similar al del paciente con función renal normal, sin embargo el tiempo de recuperación se encuentra prolongado en especial en aquellos pacientes con depuración de creatinina < 10ml/min; clínicamente se observa una diferencia de aproximadamente 17 minutos para la recuperación del TOF (train of four) $\geq 0,7$ (49 min en pacientes con falla renal vs. 32 min en paciente sanos) (4). El tiempo de recuperación también se altera en pacientes con falla hepática, el estudio realizado por Van Miert y colaboradores encontró que luego de una única dosis de 0,6mg/kg la recuperación hasta un TOF $\geq 0,7$ era de 114 minutos y 76 minutos en pacientes con cirrosis y en pacientes sanos respectivamente (5).

Se ha evaluado el modelo farmacológico del rocuronio en infusión, encontrándose que se adapta a un modelo de tres compartimentos, donde el peso y la edad son los principales factores que explican los cambios farmacocinéticos (6). Al comparar la

infusión de rocuronio, con igual esquema de cisatracurio, se encuentra que la recuperación ($\text{TOF} \geq 75\%$) es mas rápida luego de la infusión de rocuronio; sin embargo este mismo estudio demostró que la recuperación luego de la infusión de rocuronio es mas prolongada que la observada con la dosis en bolo, contrario a lo que ocurre con el cisatracurio donde la recuperación es más rápida luego de dosis en infusión (7).

Acerca de las interacciones con medicamentos se conoce de la prolongación de los tiempo de recuperación de dosis únicas de rocuronio con el uso concomitante de beta bloqueadores, al igual que con bloqueadores de los canales de calcio y aminoglicosidos. Los anticonvulsivantes, en especial la fenitoina en uso crónico, acorta los tiempos de recuperación de la relajación neuromuscular con rocuronio (8,9).

Neostigmine

El neostigmine se une a la acetilcolinesterasa (AChE) de una forma similar a como lo hace la acetilcolina, sin embargo su separación por hidrólisis -como sucede con la unión AChE:acetilcolina- es 50 millones de veces más lenta, produciendo un aumento en los niveles de acetilcolina a una concentración que permite la competencia por el receptor de acetilcolina en la placa neuromuscular (1).

Una dosis de neostigmine de 40 a 70 $\mu\text{g/kg}$ tiene un tiempo de latencia de 1 minuto, su pico de acción a los 9 minutos (10,11), y un tiempo de acción de solo 20 a 30 minutos (12). Es metabolizado en el hígado y aproximadamente el 80% del medicamento se excreta por vía renal en 24 horas (13,14). La administración de neostigmine se asocia a una gran cantidad de efectos adversos no deseados, como aumento de las náuseas y el vómito, al parecer más relacionado con la necesidad de adherir un anticolinérgico como coadyuvante para la reversión, aumento de secreciones, bradicardia y broncoespasmo (10).

Uno de los inconvenientes del neostigmine es la imposibilidad de utilización en pacientes con bloqueo profundo, así como su retardo de acción en casos de bloqueo moderado y uso de infusiones (15,16). Diversos estudios no encuentran diferencia entre la recuperación espontánea y la administración de neostigmine previo a la obtención de

T2 (17), lo que pone en manifiesto algunas de sus debilidades como medicamento de reversión de la relajación neuromuscular frente a los nuevos agentes .

Sugammadex

Hace parte de un grupo de compuestos llamados ciclodextrinas, conformados por moléculas de azúcares unidos en forma de anillo. Son obtenidos del almidón por conversión enzimática (18). Es un agente selectivo para la unión y encapsulamiento de RNM no despolarizantes con conformación de amino esteroides entre los que se encuentran el rocuronio, el vecuronio y el pancuronio, impidiendo su unión al receptor de acetilcolina en la placa neuromuscular (19).

El sugammadex presenta una gran afinidad por rocuronio -2,5 veces mayor a la de los otros amino esteroides-, y no presenta ningún tipo de actividad hacia la succinilcolina, el cisatracurio, atracurio o mivacurio (20, 21). El fármaco forma una unión no covalente con el rocuronio y funciona como un agente quelante, la estabilidad de la unión rocuronio:sugammadex está dada por las fuerzas intermoleculares o de van der Waals, puentes de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas. Revierte rápidamente la relajación muscular removiendo el rocuronio de la placa neuromuscular transfiriéndolo al compartimiento central. La farmacocinética del sugammadex muestra una relación lineal dosis dependiente sobre un rango de dosis de 0,1 a 8 mg/kg. La vida media de eliminación es de aproximadamente 100 minutos, donde el 59% al 80% de la dosis administrada es excretada por vía renal por 24 horas, y la depuración es de 120L/min. El volumen de distribución es de 18 L (19).

Múltiples estudios confirman la efectividad del sugammadex para la reversión de la relajación muscular. Sorgenfrei y colaboradores compararon la recuperación (TOF > 0,9) luego de una dosis única de rocuronio de 0,6 mg/kg y la administración de sugammadex vs la recuperación espontánea encontrando una respuesta al sugammadex de 1,1 min vs 21 min con la recuperación espontánea (22). Una de las ventajas del sugammadex es la capacidad para revertir el bloqueo neuromuscular profundo; Jones y colaboradores compararon la administración de neostigmina más glicopirrolato vs sugammadex luego de una dosis de rocuronio de 0.6 mg/kg y dosis de mantenimiento de 0.15 mg/kg con el fin de mantener una relajación profunda. La recuperación con sugammadex (TOF > 0,9) se logró en promedio a los 2.9 minutos, contrastando con

50,4 min obtenido en el grupo de neostigmine más glicopirrolato (23). El sugammadex también se ha evaluado a diferentes dosis luego de la administración de dosis relativamente altas de rocuronio (1,2mg x kg), la reversión muestra una relación dosis dependiente obteniéndose tiempos de recuperación tan cortos como 1,9 minutos en el grupo de 16mg/kg de sugammadex vs 94,2 minutos en el grupo placebo (24).

El único estudio que evalúa el empleo de sugammadex luego de infusión continua de rocuronio (bolo de 0,6 mg/kg y mantenimiento a 7µg/kg/min) es el realizado por Rex y colaboradores en pacientes sometidos anestesia con propofol o sevoflurane. La administración de 4mg/kg de sugammadex logra una recuperación (TOF > 0,9) en 1,2 y 1,3 minutos en los grupos propofol y sevoflurano respectivamente (25). Sin embargo el tipo de cirugía no es homogéneo entre los grupos y no existió comparación directa con anticolinesterásicos.

La insuficiencia renal puede llegar a prolongar el tiempo de acción de sugammadex, pero a su vez a prolongar la excreción del complejo sugammadex:rocuronio en especial en los paciente con depuración de creatinina < 30ml/min (26). No se encuentran reportes con fuerte evidencia acerca de interacciones del sugammadex con otros medicamentos, ni de eventos adversos graves.

4. OBJETIVOS

General

- Comparar el tiempo de recuperación obtenido -a partir de relajación neuromuscular moderada- luego de la aplicación de sugammadex 2 mg/kg versus el obtenido con el uso de neostigmina (50 µg/kg) + atropina (10 µg/kg) en pacientes neuroquirúrgicos quienes han sido relajados con infusiones de rocuronio.

Nota: Las anteriores dosis fueron elegidas debido a que son las utilizadas rutinariamente en la práctica clínica y corresponden a las recomendadas por los laboratorios productores de los fármacos.

Específicos:

- Determinar el tiempo para alcanzar una relación TOF (train-of-four) = 0.9 luego de la administración de sugammadex o neostigmine + atropina.
- Para cada uno de los grupos determinar y comparar:
 - Tiempo de extubación
 - Tiempo controlado por anestesia (ver definición adelante).
 - Tiempo controlado por cirujano
 - Tiempo total en salas de cirugía
 - Porcentaje de extubación exitosa
 - Incidencia de efectos secundarios intra y post-operatorios.

5. METODOLOGÍA**DISEÑO:**

Experimento clínico prospectivo, cegado, controlado y aleatorizado en población de pacientes de 18 a 65 años sometidos a procedimientos neuroquirúrgicos.

Población y muestra:

- Población Blanco: Pacientes adultos de 18 a 65 años sometidos a cirugía neurológica.
- Población de estudio: Pacientes que ingresaron a la Fundación Cardio Infantil sometidos a procedimientos neuro-quirúrgicos electivos, en quienes fue necesaria la relajación neuromuscular durante la cirugía y en quienes se pretenda la extubación rápida luego del procedimiento.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes adultos entre 18 y 65 años, de ambos sexos, sometidos a cirugía neurológica de las siguientes características:
 - Cirugía Vascular
 - Cirugía oncológica
 - Lesiones ocupando espacio
 - Intracraneal, supratentorial

○Electiva

- Pacientes con riesgo anestésico ASA 1, 2 o 3.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento para participar en el estudio.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes con antecedente de alteración en la función renal (valores de creatinina mayores de 1.5 mg/dl).
- Pacientes con antecedente clínico de disfunción hepática.
- Pacientes con enfermedad cardiovascular no compensada.
- Antecedente de enfermedad neuromuscular.
- Pacientes obesos. Obesidad se define como índice de masa corporal (IMC) > 30 .

$$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2 (\text{m}^2)$$
- Pacientes que reciban drogas que afecten la unión neuromuscular (aminoglucósidos, clindamicina, lincomicina o polimixinas).
- Pacientes sometidos a ingesta crónica (mayor de 1 mes) de fenitoina.

Tamaño de la muestra:

El número de pacientes necesario para comparar los grupos de estudio y el grupo control en este experimento clínico será determinado teniendo en cuenta las siguientes premisas:

- a. La probabilidad de error alfa (concluir falsamente que existen diferencias entre el grupo de estudio y el grupo control cuando en realidad no las hay) se estimó que fuera menor de 0,05.
- b. La probabilidad de error beta (concluir falsamente que no existen diferencias entre el grupo de estudio y control cuando en realidad si las hay), se estimó que fuera 0,20.
- c. Datos de estudios previos (27) muestran que pacientes a quienes se les revierte parálisis neuromuscular con neostigmina a un similar grado de bloqueo, obtienen una relación T4:T1 $> 90\%$ en un tiempo promedio de 17.4 ± 9.8 minutos.

- d. Creemos que una diferencia del 50% en favor de algunos de los grupos en el tiempo de recuperación de la relación T₄:T₁, sería una diferencia clínicamente significativa.
- e. Reemplazando estos valores en la fórmula de tamaño de muestra aceptada para comparar proporciones en experimentos clínicos tenemos:

$$n = \frac{2S^2}{\delta^2} * f(\alpha \text{ y } \beta)$$

$$n = \frac{2(9.8)^2}{(8,7)^2} * (7.85)$$

$$n = 20$$

Por tanto, cada grupo estará integrado por un mínimo de 20 pacientes, como trabajaremos con 2 grupos, necesitaremos un total de 40 pacientes. Con el fin de compensar la posible pérdida durante el estudio reclutaremos un total de 50 pacientes, aleatorizados a 25 por grupo.

Variables independientes:

- Sugammadex: Droga administradas por jeringa en dosis de 2 mg/kg.
- Neostigmine: Droga administrada por jeringa en dosis de 70 µg/kg. Con el fin de prevenir los efectos colinérgicos de la administración de neostigmine se inyectará en forma simultánea atropina 10 µg/kg.

Variables dependientes experimentales:

- Tiempo de reversión del bloqueo a relación TOF = 90% (T₉₀): Definido como el intervalo de tiempo transcurrido desde la aplicación de la reversión del relajante muscular hasta la obtención de una relación T₄:T₁ = 0.9

- Tiempo controlado por anestesia: Definido como la suma de (1) el tiempo desde el ingreso a salas de cirugía hasta el inicio de la preparación quirúrgica, mas (2) el tiempo desde el final del procedimiento quirúrgico hasta la salida de salas.
- Tiempo controlado por cirugía: Definido como la suma de (1) el tiempo desde el inicio de la preparación quirúrgica hasta el inicio de la cirugía mas (2) el tiempo desde el inicio de la cirugía hasta el final de la cirugía
- Tiempo total en salas de cirugía: Definido el tiempo transcurrido desde el ingreso a salas de cirugía hasta la salida de la misma.
- Tiempo desde el cierre quirúrgico de la piel hasta la extubación del paciente.
- Tiempo desde la extubación hasta salida de salas.
- Dosis total administrada del relajante neuromuscular: Definida como la cantidad total (en mgs) de rocuronio administrado durante toda la cirugía.

Variables independientes no experimentales:

- Edad
- Sexo
- Peso
- Tipo de cirugía
- Eventos adversos ocurridos durante el periodo del estudio y hasta las 24 primeras horas post-operatorios. Dichos eventos adversos se definirán de la siguiente forma:
 - a. Edema pulmonar postoperatorio: Definido como el diagnóstico del mismo realizado de manera gasimétrica, radiológica o clínica por el anesthesiólogo o los intensivistas encargados del cuidado del paciente.
 - b. Hipotensión arterial sostenida: Definido como TA sistólica menor de 90 mmHg, TA diastólica menor de 40 mmHg o TA media menor de 50 mmHg durante 15 minutos o mas.
 - c. Broncoespasmo: De finido como el diagnóstico clínico del mismo realizado por el anesthesiólogo o los intensivistas encargados del cuidado de los pacientes.
 - d. Relajación muscular residual: Definido por la presencia de una

relación T4/T1 menor de 0.9 luego de la aplicación de la reversión de la relajación neuromuscular. En caso de sospecha clínica el diagnóstico tendrá que ser corroborada por el anestesiólogo con el uso del Tof-Watch SX (ver procedimiento).

- e. Arritmia: Definida como el diagnóstico clínico que en cada caso aplique y hecho por el anestesiólogo o intensivista encargado del cuidado del paciente.

Los encargados del cuidado postoperatorio del paciente (UCI), así como el personal del estudio responsable de continuar con el registro de los eventos perioperatorios, estarán ciegos con respecto a los medicamentos utilizados para la reversión de la relajación neuromuscular.

PROCEDIMIENTO:

Preoperatorio:

Todos los pacientes a participar en el estudio se identificaron en la consulta preanestésica, aquellos que cumplieron con los criterios de inclusión y no tuvieron criterios de exclusión se les brindo amplia información acerca del estudio y se les solicitó su participación en el mismo y la firma del consentimiento informado. Los pacientes fueron divididos aleatoriamente en dos grupos, utilizando el método de bloques de tamaño variable, así:

GRUPO 1: Reversión de la relajación muscular con neostigmine 50 µg/kg (dosis máxima 5 mg) y atropina 10 µg/kg (dosis máxima 1 mg).

GRUPO 2: Reversión de la relajación muscular con sugammadex 2 mg/kg.

Intraoperatorio:

Cada paciente participante fue llevado a salas de cirugía donde se monitorizo de la siguiente manera: Electrocardiograma de superficie con 5 derivaciones, en monitor DII y V5; capnografía, temperatura nasofaríngea y oximetría de pulso. Una línea arterial por vía radial se instaló previo a la inducción anestésica. Se realizo además canalización de vena periférica de gran calibre (14 ó 16G) con solución salina en la misma extremidad superior en donde se instaló la línea arterial.

Se instaló el acelerómetro TOF-Watch SX (Organon, Dublín, Irlanda) para monitorizar la actividad contráctil del aductor largo del pulgar en la extremidad contralateral –de preferencia la izquierda-, conectado a un computador con el software correspondiente para la grabación automática y directa de la información registrada en el monitor. Esta extremidad se protegió con algodón laminado para mantener la temperatura de la eminencia tenar por encima de 32 °C previa colocación del miembro superior izquierdo de forma perpendicular al cuerpo, y con el transductor de la aceleración en la parte volar de la falange distal del dedo pulgar, previniendo la restricción del movimiento por cualquier causa.

Se pre oxigenó los pacientes con oxígeno al 100% durante 3 a 5 minutos con máscara facial y se procedió con la inducción anestésica de la siguiente manera: Cefazolina 50 mg/kg como profilaxis antibiótica, dexametasona 0.1 a 0.2 mg/kg, Infusión de remifentanil a 0.05 mcg/kg/min por 60 segundos seguido por la administración de propofol 1.0 mg/kg. Se continuó ventilación con máscara, usando cánula oro-faríngea a discreción del anestesiólogo. Al determinarse pérdida de conciencia (no respuesta a órdenes y ausencia de reflejo palpebral), se inicio la administración de Sevofluorane a dosis de 1 MAC inspirado, se procedió a la estabilización de la monitorización con el TOF Watch SX de la siguiente manera:

- 1.) Encendido del TOF Watch SX
- 2.) Estabilización: Segunda función del monitor seguido por un estímulo tetánico (boton PTC) de 50 Hz por 5 segundos.
- 3.) Asegurar los dedos del paciente al protector con cinta micropore ancha impidiendo el movimientos de los mismos.
- 4.) Estimulación con TOF (modo repetido) por 3 minutos.
 - Presión **larga** (por 3 segundos) el botón TOF.
- 5.) Calibración del TOF Watch SX.
 - Presion **corta** (por 1 segundo) del botón on/off
 - Presión **larga** del botón del botón CAL hasta que la leyenda “CAL 2” aparece en pantalla
- 6.) Una vez el signo “V” aparece en la pantalla , estímulos con TOF (modo repetido) por 3 minutos.

- Presión **larga** el botón TOF.

7.) Iniciar administración del relajante neuromuscular

Luego de completar la estabilización y calibración del acelerómetro se procedió a la inyección en 5 segundos de 0.6 mg/kg de rocuronio y se realizó la intubación orotraqueal cuando la altura T₁ del TOF fue menor del 5% de la altura control. El mantenimiento anestésico consistió en Sevofluorano 1 MAC inspirado y concentraciones variables de remifentanil 0.05 mcg/kg/min a 0.5 mcg/kg/min según profundidad anestésica.

El mantenimiento de la anestesia se realizó con Sevofluorano 1 MAC inspirado mas remifentanil 0.0625 - 0.5 mcg/kg/min, según respuesta hemodinámica. Los pacientes se ventilaron con oxígeno al 100% manteniendo una concentración de CO₂ espirado de 25-30mmHg. Eventos de superficialidad anestésica caracterizados por cambios hemodinámicos (presión arterial sistólica > 15mmHg por encima del valor inicial de base con duración > 1 minuto, ó frecuencia cardíaca > 15% del basal con duración > 1 minuto), somáticos (movimiento, apertura de ojos) o autonómicos (lagrimeo, sudoración) fueron tratados con un bolo de 0.5 mcg/kg de remifentanil seguido por un incremento de 50% en la velocidad de infusión. Cada uno de los incrementos en la rata de infusión estuvieron separados por un mínimo de 2 minutos. La concentración de sevofluorano permaneció constante (1 MAC inspirado). Signos de profundidad anestésica: presión arterial sistólica < 80mmHg y/o frecuencia cardiaca < 40 latidos por minuto por un periodo > 1 minuto fueron tratados inicialmente con líquidos intravenosos, al no obtenerse una respuesta satisfactoria la velocidad de infusión del opioide se disminuyo a la mitad. En caso de persistencia los anteriores signos drogas presoras (fenilefrina, etilefrina) o anticolinérgicas (atropina) fueron administradas.

Conducción del bloqueo neuromuscular: Luego de la aplicación de la dosis en bolo del relajante neuromuscular se realizó monitorización con TOF cada 12 segundos hasta la desaparición de T₁, y de ahí en adelante conteos post-tetánicos cada 5 minutos. Se inicio el goteo de rocuronio (7 µg/kg/min) con la aparición del segundo conteo post-tetánico cuantificando la infusión con el fin de mantener un bloqueo profundo y evitar la aparición de bloqueo moderado. La definición de la intensidad del bloqueo es la siguiente (28):

- Bloqueo intenso: No respuesta a tren de cuatro, no respuesta a conteo postetánico.
- Bloqueo profundo: No respuesta a tren de cuatro, conteo post-tetánico > 1 .
- Bloqueo moderado: Aparición de 1 a 3 respuestas al tren de cuatro.
- Período de recuperación: Aparición de 4 respuestas al tren de cuatro.

En el momento de iniciar el cierre de la duramadre se redujo la infusión de Rocuronio con el fin de disminuir la profundidad del bloqueo, hasta obtener bloqueo moderado el cual se mantuvo durante el resto del procedimiento. Además se administraron 40 mg/kg de dipirona y 0.05 mg/kg de morfina. Al inicio del cierre de la piel, y con el paciente en bloqueo moderado, se administró el medicamento para reversión de la siguiente manera:

De manera cegada para el anestesiólogo, se administró inicialmente el contenido de una jeringa de 10 cc con el mismo contenido en volumen, cuyo contenido fue la dosis de atropina que correspondió al paciente en el grupo 1 o placebo, para el grupo 2. Un minuto después se administro un volumen de 10cc de una segunda jeringa cuyo contenido fue neostigmine a la dosis apropiada para el paciente en el grupo 1 o sugammadex para los pacientes del grupo 2. Los medicamentos fueron administrados en un tiempo de un minuto, por una vía intravenosa periférica, seguidos de un bolo de 10 ml de solución salina normal para el lavado.

Seguidamente se suspendió la administración de sevoflurano y la infusión de remifentanil se disminuyo a 0.05 mcg/kg/min continuándose a esta misma rata hasta la extubación del paciente, que se efectuó a discreción del anestesiólogo tratante pero siempre luego de haber obtenido una relación T4:T1 > 0.9 . Durante todo el tiempo de la cirugía se monitorizo la relajación muscular con TOF cada 12 segundos, dicha monitorización se suspendió luego de la extubación.

Se registró en el software del Tof-Watch SX los siguientes momentos:

- Colocación de relajante neuromuscular
- Inicio de la infusión de rocuronio
- Cambios en las velocidades de infusión
- Inicio cierre de duramadre
- Inicio cierre de piel
- Extubación

- Salida de salas de cirugía.
- Eventos adversos relacionados o no con la aplicación de los medicamentos en estudio.

Postoperatorio:

Todos los pacientes fueron trasladados a la unidad de cuidado intensivo para su manejo postoperatorio, con monitoría completa y oxígeno complementario por máscara al 50%. Se registró la ocurrencia de cualquier efecto adverso asociado a la medicación en las siguientes 24 horas después de su administración, tales como edema pulmonar, náuseas, emesis, reintubación y causa de la misma, reoperación, necesidad de dosis adicionales de neostigmine, atropina o sugammadex. La analgesia posoperatoria fue evaluada antes de transportar al paciente y se aplicaron dosis de morfina de rescate a discreción del anestesiólogo tratante.

El anestesiólogo tratante, los investigadores y todos los observadores del postoperatorio del paciente encargados de continuar con el registro de los eventos perioperatorios se encontraban cegados con respecto a los medicamentos administrados para la reversión de la relajación neuromuscular.

6. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio está siendo realizado en sujetos adultos mayores de 18 años. A los individuos se les explica los alcances del proyecto y de aceptar su participación firman el Consentimiento Informado (Ver anexo). La estrategia para la recolección de los datos es por entrevista verbal y la toma de los mismos se llevan a cabo en salas de cirugía de la Fundación Cardioinfantil. Los sujetos siguen los procedimientos rutinarios a que son sometidos los pacientes llevados a cirugía neurológica en la FCI. Los datos obtenidos a partir de la monitorización de la relajación neuromuscular son procesados y analizados en un software específico en el Departamento de Anestesiología.

Los datos recolectados durante el estudio son usados para propósitos exclusivos de la investigación y se toman todas las medidas para mantener la información confidencial,

el individuo puede rehusarse a participar en el estudio al momento de solicitar su consentimiento. Esta investigación se clasifica como “**investigación con riesgo mínimo**” según el artículo 11 del Capítulo 1 de la Resolución No. 008430 de 1993 del antiguo Ministerio de Salud.

7. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MES	1	2	3	4 al 20	21	22	23	24
Actividad								
Organización logística y administrativa	X							
Entrenamiento a colaboradores	X	X						
Creación y programación de archivos		X						
Inicio fase de reclutamiento			X					
Reclutamiento				X				
Cierre de fase de reclutamiento					X			
Verificación de información					X			
Análisis estadístico de datos						X		
Generación conclusiones / informe final							X	
Publicaciones de resultados								X

8. PRESUPUESTO

Presupuesto Global

Rubros	
Personal	-----
Equipos	\$ 4.000.000
Materiales y suministros	\$ 15.386.250
Software	\$ 600.000
Servicios técnicos	\$ 1.000.000
TOTAL	\$20.986.250

Equipos que adquiridos

Equipo	Justificación	TOTAL
TOF-WATCH SX	Estimulación de nervio periférico	\$ 4.000.000
T O T A L		\$ 4.000.000

Materiales y suministros

Materiales	Justificación	TOTAL
Sugammadex amp x 200 mg (# 25)	Administración a pacientes	\$6.481.250
Remifentanil amp x 2 mg (# 100)	Administración a pacientes	\$3.800.000
Propofol amp x 200 mg (# 50)	Administración a pacientes	\$ 425.000
Rocuronio amp x 50 mgs (100)	Administración a pacientes	\$3.300.000
Equipos bomba de infusión (#50)		\$600.000
Insumos (Jeringas, agujas, electrodos, soluciones, papeleria)		\$780.000
T O T A L		\$ 15.386.250

Descripción de Software

Tipo de software	Justificación	TOTAL
File Maker Pro 11.0	Obtención y análisis de datos	\$ 600.000
T O T A L E S		\$ 600.000

Descripción de Servicios Técnicos

Tipo de servicio	Justificación	TOTAL
Digitación y análisis estadístico de resultados	Obtención y análisis de datos	\$ 1.000.000
T O T A L		\$ 1.000.000

9. RESULTADOS PRELIMINARES

En 1 año de recolección de pacientes, Junio de 2012-Junio 2013 se lograron evaluar en total 14 pacientes que fueron llevados por parte del servicio de Neurocirugía de la Fundación Cardioinfantil (FCI) a manejo quirúrgico de lesiones supratentoriales. Se diligencio el consentimiento informado aprobado por el comité de ética de la FCI, se llevo a cabo la aleatorización según el protocolo para la reversión de la relajación neuromuscular de infusiones de rocuronio con neostigmina 50 mcg por Kg más atropina 10 mcg por Kg o con Sugammadex 2 mg Kg, con los pacientes en nivel de bloqueo neuromuscular moderado. (Grafico 1)

Se incluyo una mayoría de mujeres dentro de la muestra, con predominio de resección de lesiones tumorales, sobre lesiones vasculares o cirugía de epilepsia.

(Tabla 1)

Tabla 1

Datos demográficos			
Edad	Media: 52,3 años	Desviación Estándar	9,2 años
Peso	Media: 65,1Kg	DS	9,6 Kg
Talla	Media: 160,7 cm	DS	8,1 Kg
Mujeres	Total: 12/14	Porcentaje:	85%
Hombres	Total: 2 /14	Porcentaje:	15%
Manejo Lesión	Total: 4/14	Porcentaje:	28%
Vascular			
Manejo Lesión tumoral	Total: 9/14	Porcentaje:	64%
Cirugía de epilepsia	Total 1/14	Porcentaje:	7%

Se llevo a cabo la inducción y la calibración del TOF Watch SX según lo establecido, recolectando los datos de variables de tiempos, complicaciones y dosis en el programa FileMaker Developer. Se inicio la infusión de rocuronio con la aparición de conteo pos tetánico, y se ajusto la tasa de infusión para lograr bloqueo profundo desde la incisión

hasta el inicio de cierre de la dura madre, luego se disminuyo la tasa de infusión en búsqueda de bloqueo moderado hasta el cierre de piel.

El tiempo transcurrido desde la administración del bolo inicial de rocuronio hasta el inicio de cierre de la piel tuvo una media de 170,6 min (DS 62,3min). La media de tiempo desde el cierre de piel momento en el cual se administra la reversión, hasta el momento de la Extubación fue de 23,1 (DS 9,8), con media de dosis total de rocuronio (suma de dosis en bolo mas dosis en infusión) de 114 mg (DS 66,9). (Tabla 2)

Tabla 2

	Media	Desviación estándar
Adm Relajante a cierre de piel	170,6 min	62,3 min
Cierre de piel a Extubación	23,1min	9,8 min
Extubación a salida de salas de cirugía	9,2 min	7,6 min
Cierre de piel salida de salas de cirugía	32,37min	9,65 min
Tiempo Anestesia	85,52min	19,89 min
Tiempo Cirugía	158,43min	69,785 min
Tiempo total en quirófano	242,5min	78,49 min
Tiempo bolo rocuronio a inicio de infusión	32,6 min	13,3 min
Reversión a TOF >90	6,2 min	5,09 min
Dosis rocuronio bolo inicial	40,5 mg	5,8 mg
Dosis total de rocuronio	114,1 mg	66,9 mg

En uno de los pacientes se prolongo el tiempo de salida de salas de cirugía debido a la no disponibilidad de cama para traslado hacia la unidad de cuidado intensivo, lo que afecta sensiblemente los resultados de las medidas que incluyen este tiempo. En tres pacientes luego de la administración de la reversión se logran valores de TOF mayores a 90, sin lograr los valores de referencia de la calibración, probablemente por descenso en la temperatura, sin impedir la extubación al final del procedimiento. Siete pacientes

presentaron complicaciones, siendo la más frecuente bradicardia (21%), seguida de náuseas y vómito posoperatorio (14%), y solo 1 paciente (7%) presentó relajación residual medida con el TOF Watch SX pero con pérdida de la calibración durante el procedimiento, reevaluando se encuentra TOF mayor a 90 y se logra extubación sin complicaciones. (Tabla 3)

Los gráficos y datos obtenidos son de buena calidad, lo cual permite un adecuado análisis con resultados confiables.

Tabla 3

Complicaciones	Número de Pacientes	Porcentaje
Nausea y/o Vómito	2	14
Taquicardia	0	0
Bradicardia	3	21
Edema pulmonar	0	0
Hipotensión	1	7
Bronco espasmo	0	0
Relajación residual	1	7



10.DISCUSIÓN

Para el actual reporte preliminar se decidió no descubrir el ciego del estudio pues el número de pacientes recolectados hasta la actualidad impide llegar a conclusiones preliminares válidas, y la ausencia de complicaciones mayores, no justifican el comprometer el ciego de un estudio de intervención. Por lo tanto, se realizó una presentación descriptiva de los hallazgos.

Se ha cumplido con los criterios de inclusión y exclusión según lo establecido, encontrando que la razón mas recuente de exclusión, son los pacientes medicados con fenitoina de manera crónica, además de pacientes que exceden el índice de masa corporal permitido para la inclusión.

A pesar de no alcanzarse los niveles de la calibración luego de la reversión en 3 pacientes, no se presentaron complicaciones con su extubación, sin embargo se debe evaluar el uso de los datos recolectados de dichos pacientes en el análisis definitivo.

Una variable que se ve afectada por factores externos es el tiempo de anestesia, en especial la fracción correspondiente desde el ingreso del paciente a salas de cirugía hasta la incisión, pues pueden presentarse demoras imprevistas durante la inducción. Sin embargo la medición de tiempo desde el cierre de piel hasta la extubación y la salida de salas de cirugía es más confiable.

Las complicaciones presentadas no requieren de intervenciones importantes, sin ser el objetivo de este estudio el manejo de las mismas.

No se logro la recolección de la muestra en el cronograma propuesto debido a varios factores: tiempo necesario para aprobación por parte de comités de investigación y ética de la FCI (al ser un estudio de intervención), obtención de la adecuada financiación, refinamiento en el proceso de calibración para toma de los datos, fue necesario el desplazamiento a otra ciudad así como entrevista con expertos mundiales en el área de relajación neuromuscular, disminución del volumen de cirugías (enfermedad del neurocirujano) lamentablemente uno de los cirujanos responsables de la realización de este

tipo de procedimientos se encontró incapacitado por espacio de 6 meses afectando el volumen de pacientes.

11. CONCLUSIONES

El grupo de pacientes recolectado hasta el momento, es homogéneo, con mediciones en el programa de TOF Watch SX confiables, lo cual permitirá un análisis final adecuado. No se han presentado complicaciones posteriores a la reversión, diferentes a las esperadas, ningún paciente ha presentado relajación residual y la totalidad de los pacientes fueron extubados previo a su traslado a la unidad de cuidado intensivo. El principal inconveniente presentado en el cumplimiento del cronograma propuesto es la disminución en los pacientes llevados a neurocirugía en la FCI.

Se espera completar el reclutamiento con el número de pacientes calculado en el tamaño de muestra, evaluar mediciones y realizar las comparaciones entre grupos. No consideramos necesario en el momento realizar cambios o enmiendas al protocolo.

12. TRAYECTORIA DE LOS INVESTIGADORES

El grupo de investigación en Anestesiología fue creado en 1997 con el fin de desarrollar proyectos clínicos y experimentales en el área de la anestesiología y cuidado intensivo. Ha sido reconocido por Colciencias (Categoría B) en las convocatorias realizadas desde el año 2000 y recibido diferentes premios en congresos nacionales. Las presentaciones se han extendido a congresos internacionales en los cuales los proyectos del grupo son presentados de manera continua. Seguidamente se enumeran los principales artículos originales publicados a nivel nacional e internacional del grupo:

Artículos completos:

- Montes FR, Pardo F, Charris H, Tellez LJ, Garzón JC, Osorio C. Comparison of two protective lung ventilatory regimes on oxygenation during one-lung

ventilation: A randomized controlled trial. *Journal of Cardiothoracic Surgery*. 2010 Nov 2;5(1):99.

- Echeverri D, Montes FR, Cabrera M, Galán A, Prieto A. Caffeine's vascular mechanisms of action. *International Journal of Vascular Medicine*. Volume 2010, Article ID 834060
- Montes FR, Cabrera M, Delgadillo A, Salgar C, Echeverri D. The role of potassium channels in the vasodilatory effect of caffeine in human internal mammary arteries. *Vascular Pharmacology* 50; 132-6, 2009
- Rincón JA, Hernandez A, Charris H, Montes FR. Intubación orotraqueal sin relajante muscular: propofol o etomidato en combinación con remifentanilo. *Revista Colombiana de Anestesiología* 37; 119-29, 2009
- Montes FR, Zarate E, Grueso R, Giraldo JC, Venegas MP, Gomez A, Rincón JD, Hernandez M, Cabrera M. Comparison of spinal anesthesia with combined sciatic-femoral nerve block for outpatient knee arthroscopy. *Journal of Clinical Anesthesia* 20; 415-20, 2008
- Montes FR, Echeverri D, Buitrago L, Ramirez I, Gialdo JC, Maldonado JD, Umaña JP. Vasodilator effect of levosimendan on the human internal mammary artery. *Anesthesia & Analgesia* 103: 104-8, 2006
- Cabas L, Montes FR, Rincón I, Rincón JD, Basto MC, Kling JC, Gomez JC, Giraldo JC. Disfunción renal en el postoperatorio de cirugía cardíaca pediátrica con circulación extracorpórea. *Revista Colombiana de Anestesiología* 33:85-91, 2005
- Montes FR, Maldonado J, Ariza F, Rincón I, Paez S, Barrera M. Off-pump versus On-pump coronary artery bypass surgery and postoperative pulmonary dysfunction. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 18:698-703, 2004.
- Montes FR, Riaño D. Manejo anestésico de paciente obstétrica con anomalía de Ebstein. *Revista Colombiana de Anestesiología* 32:285-87, 2004
- Montes FR, Giraldo JC, Betancur LA, Charris H, Rincón I, Rincón JD, Vanegas MV. A comparison of hemodynamic changes after endotracheal intubation by using the lighthwand device and the laryngoscope in patients with coronary artery disease. *Canadian Journal of Anesthesia* 50: 824.8, 2003
- Salazar L, Montes FR, Charris H, Serrano OL, Sepúlveda Y, Carrizo R, Carvajal M, Oliveros H. Comparación de las estrategias tradicionales y la

teoría de Stewart en la interpretación de las alteraciones acido-básicas en pacientes pediátricos con disfunción multiorgánica en el postoperatorios de cirugía cardíaca. *Revista Colombiana de Anestesiología* 31:119-124, 2003

- Montes FR, Trillos J, Rincón I: Comparison of total intravenous anesthesia versus sevoflurane anesthesia for otorhinolaryngeal surgery. *Journal of Clinical Anesthesia* 14:324-28, 2002
- Montes FR. Pro: Tracheal extubation in the operating room following cardiopulmonary bypass is feasible. *Society of cardiovascular anesthesiologists newsletter*. Page 4-5. February 2001.
- Levy JH, Montes FR, Szlam F, Hyllier CD. The In Vitro effects of Antithrombin III on the Activated Coagulation Time in Patients on Heparin Therapy. *Anesthesia & Analgesia* 90:1076-9, 2000
- Montes FR, Sánchez S, Rincón JD, Giraldo JC, Rincón I, Charris H, Vanegas MV: The lack of benefit of tracheal extubation in the operating room after coronary artery bypass surgery/*Anesthesia & Analgesia* 91: 776-80, 2000

Resúmenes de investigaciones del grupo ha sido presentados en los siguientes congresos internacionales:

1. American Society of Anesthesiologists.
 - a. New Orleans, Louisiana, USA. Octubre 17-21, 2009
 - b. San Francisco, California. Octubre 2007
 - c. Las Vegas, Nevada. Octubre 2004
 - d. Dallas, Texas. Octubre 1999
2. International Anesthesia Research Society
 - a. Vancouver, BC, Canada. Mayo 21-24, 2011
 - b. Honolulu, Hawaii, USA. March 20-23, 2010
 - c. San Francisco, California. Marzo 2008
 - d. San Francisco, California. Marzo 2006
 - e. New Orleans, Louisiana. Marzo 2003
 - f. San Diego, California. Marzo, 2004
 - g. Fort Lauderdale, Florida. Marzo, 2001
3. Society of Cardiovascular Anesthesiologists
 - a. Savannah, GA, USA . Abril 30-Mayo 4, 2011
 - b. Vancouver, BC, Canada. June 18-22, 2008

- c. New York, NY. Abril, 2002
- d. Chicago, Abril 1999
- 4. International Society for Minimally Invasive Cardiac Surgery.
 - a. New York, USA. Junio, 2002

13.REFERENCIAS:

1. Calvey TN, Williams NE, Principles and Practice Pharmacology for Anaesthetists.
Blackwell Publishing 2008.
2. Bock M, Klippel K, Nitsche B, Bach A y cols.. Rocuronium potency and recovery characteristics during steady-state desflurane, sevoflurane, isoflurane or propofol anaesthesia. Br J Anaesth 2000;84:43-7
3. Maidatsi PG, Zaralidou AT, Gorgias NK, Amaniti EN y cols. Rocuronium duration of action under sevoflurane, desflurane or propofol anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2004;21:781-6.
4. Robertson EN, Driessen JJ, Booij LH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. Eur J Anaesthesiol 2005;22:4-10
5. van Miert MM, Eastwood NB, Boyd AH, Parker CJ y cols. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with hepatic cirrhosis. Br J Clin Pharmacol 1997;44:139-44
6. Yang L, Wang HL, Zhang LP, Bi SS y Colaboradores. Population pharmacokinetics of rocuronium delivered by target-controlled infusion in adult patients. Chin Med J (Engl) 2010;123:2543-7
7. Jellish WS, Brody M, Sawicki K, Slogoff S. Recovery from neuromuscular blockade after either bolus and prolonged infusions of cisatracurium or rocuronium using either isoflurane or propofol-based anesthetics. Anesth Analg 2000; 91:1250-5.
8. Loan PB, Connolly FM, Mirakhur RK, Kumar N. Neuromuscular effects of rocuronium in patients receiving beta-adrenoreceptor blocking, calcium entry blocking and anticonvulsant drugs. Br J Anaesth 1997; 78:90-1

9. Hernández-Palazón J, Tortosa JA, Martínez-Lage JF, Pérez-Ayala M. Rocuronium induced neuromuscular blockade is affected by chronic phenytoin therapy. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001;13:79-82.
10. Srivastava A, Hunter JM. Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2009;103:115-29
11. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Severinsen IK. Optimum time for neostigmine reversal of atracurium-induced neuromuscular blockade. *Can J Anaesth* 1996;43:932-8
12. Miller RD, Van Nyhuis LS, Eger EI 2nd, Vitez TS y cols. Comparative times to peak effect and durations of action of neostigmine and pyridostigmine. *Anesthesiology* 1974;41:27-33
13. Husain MA, Roberts JB, Thomas BH, Wilson A. Metabolism and excretion of 3-hydroxyphenyltrimethylammonium and neostigmine. *Br J Pharmacol* 1969;35:344-50
14. Williams NE, Calvey TN, Chan K. Clearance of neostigmine from the circulation during the antagonism of neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1978;50:1065-7
15. Bevan DR, Smith CE, Donati F. Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988;69:272-6
16. Bevan JC, Collins L, Fowler C, Kahwaji R y Colaboradores. Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. *Anesth Analg* 1999;89:333-9.
17. Bevan JC, Tousignant C, Stephenson C, Blackman L. Dose responses for neostigmine and edrophonium as antagonists of mivacurium in adults and children. *Anesthesiology* 1996;84:354-61
18. Akha AS, Rosa J 3rd, Jahr JS, Li A. Sugammadex: cyclodextrins, development of selective binding agents, pharmacology, clinical development, and future directions. *Anesthesiol Clin* 2010;28:691-708.
19. Ren WH, Jahr JS. Reversal of neuromuscular block with a selective relaxant-binding agent: sugammadex. *Am J Ther* 2009;16:295-9.
20. Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007;104:575-81.

21. Nicholson WT, Sprung J, Jankowski CJ. Sugammadex: a novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. *Pharmacotherapy* 2007; 27:1181-8.
22. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J y Colaboradores. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006;104:667-74.
23. 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.
24. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C y cols. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology* 2008;109:188-97.
25. Rex C, Wagner S, Spies C, Scholz J. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anesthesia. *Anesthesiology* 2009;111:30-5.
26. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, van Hamersvelt HW y cols. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth* 2010;104:31-9
27. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K. Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg* 2007;104:569-74.
28. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J; 8th International Neuromuscular Meeting. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:789-808