



CONSORCI  
HOSPITAL GENERAL  
UNIVERSITARI  
VALÈNCIA



# **¿Realmente es necesario el sugammadex como antagonista de los RNM en la anestesia? Bloqueo neuromuscular residual: manejo e impacto en la mecánica pulmonar postoperatoria.**

**Dr. Manuel Granell  
Dr. Luis Miguel Dolz Campaña**

**Servicio de Anestesia Reanimación y Tratamiento del Dolor  
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia**



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 30 de Abril de 2018**

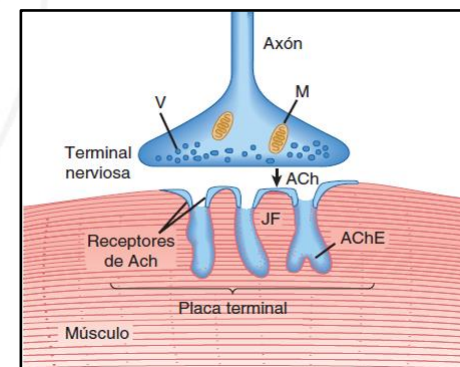
# Índice

- 1) BNM. Generalidades y tipos
- 2) Monitorización RNM
- 3) Tipos de bloqueo neuromuscular
- 4) Bloqueo residual: Relevancia clínica
- 5) Reversión neuromuscular
- 6) Conclusiones

# 1. RNM. Generalidades y tipos

## **BNM**

- Derivados del curare principalmente
- Fármacos capaces de producir relajación muscular actuando en la unión neuromuscular
- Bloquean la transmisión del impulso nervio y por ello la contracción
- Efectos secundarios derivados de su uso
- Titular la dosis de manera cuidadosa
- Diferentes BNM en función de
  - Modo
  - Duración de efecto



# 1. RNM. Generalidades y tipos

## **RNM. Clasificación**

### Según modo

→ **Despolarizantes:** Succinilcolina

- Mimetiza acción de Ach.
- Bloquea el rACh permitiendo el flujo de iones produciendo fasciculaciones

→ **No Despolarizantes:** Cisatracurio, atracurio.....

- Compiten con Ach en placa motora
- Impide despolarización= Parálisis flácida

### Según duración de efecto

→ **Acción corta:** Succinilcolina

→ **Acción intermedia:** Rocuronio, cisatracurio, Vecuronio

→ **Acción larga:** Pancuronio

# 1. RNM. Generalidades y tipos

## DESPOLARIZANTES (SUCCINILCOLINA)

Mecanismo poco conocido:

- Fasciculación inicial > activación masiva de los receptores en la membrana celular muscular.
- Parálisis posterior posiblemente por la desensibilización del receptor por aumento del flujo de K intracelular.

NO INHIBEN RECEPTOR PRESINÁPTICO

NO PRESENTAN FENOMENO DE "FADE"

Monitorización.

- Single Twitch → disminución de la amplitud a la respuesta al estímulo

## NO DESPOLARIZANTES

- Antagonismo competitivo con la Ach en las 2 subunidades alfa del receptor
- Acción tanto en receptores postsinápticos (reducción amplitud de estímulo) como en presinápticos

PRESENTAN FENÓMENO DE ATENUACIÓN O FADE

Monitorización. TOF/ TOFr/ PTC/ Single Twitch

TOFr: Grado bloqueo, estado recuperación, predicción recuperación del BNM

PTC: Predecir aparición de 1ª respuesta TOF



## 2. Monitorización RNM

- Permite valorar el efecto y la recuperación del bloqueo neuromuscular
- Técnica sencilla y rápida
- Basada en **datos clínicos** y en **principios de neuroestimulación**
- La reacción de la unión neuromuscular ante un estímulo eléctrico es del tipo “todo o nada”
- Importante para titular dosis, determinar seguridad para la ex-IOT....



# 2. Monitorización RNM

## MONITORIZACIÓN CLÍNICA

- Ordenar apertura ocular
- Presión de manos
- Levantar la cabeza 5 segundos
- Sacar la lengua, presionar un depresor con los dientes durante 5 seg
- Parámetros respiratorios ( fuerza inspiratoria  $> - 50$  mmHg, VC adecuado)
- Monitorización instrumental **cualitativa** táctil o visual del TOF o DBS.





## 2. Monitorización RNM

### MONITORIZACIÓN CLÍNICA

- Ordenar apertura ocular
- Presión de manos
- Levantar la cabeza
- Sacar la lengua
- Parámetros respiratorios ( fuerza inspiratoria > - 20 mmHg, VC apto)

**TÉCNICAS POCO SENSIBLES ( Grado C)  
NO PERMITEN DESCARTAR EL BNM RESIDUAL**

#### ■ CLINICAL INVESTIGATIONS

Anesthesiology 2003; 98:1042-8

© 2003 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

### *Residual Paralysis in the PACU after a Single Intubating Dose of Nondepolarizing Muscle Relaxant with an Intermediate Duration of Action*

Bertrand Debaene, M.D.,\* Benoît Plaud, M.D.,† Marie-Pierre Dilly, M.D.,‡ François Donati, Ph.D., M.D., F.R.C.P.C.§



## 2. Monitorización RNM

### MONITORIZACIÓN CUANTITATIVA

- Se recomienda al usar RNM ( Grado B)
- Permite determinar el momento óptimo para la IOT, ajustar mantenimiento, evitar bloqueo residual, guiar la reversión del BNM
- Con su uso, se ha conseguido reducir la incidencia de BNM residual de un 88% a un 32 %



# 2. Monitorización RNM

## MONITORIZACIÓN CUANTITATIVA

### ¿ CUANDO?

- Siempre que se usa mas de 0,5 DE de BNM
- Uso de dosis repetidas
- Infusión continua
- Pacientes con enfermedades neuromusculares
- Pacientes con enfermedades que puedan afectar al sistema neuromuscular independientemente de la dosis de RNM.



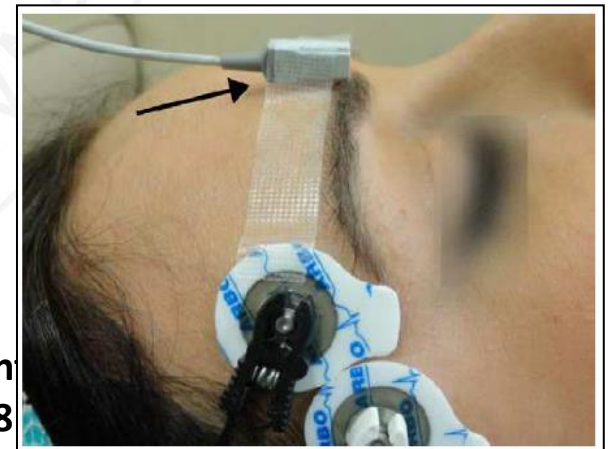
## 2. Monitorización RNM

### MONITORIZACIÓN CUANTITATIVA

#### ¿ DONDE ESTIMULAR?

**Estimulando Nervio cubital** → Valoramos la respuesta del adductor pollicis brevis

**Estimulando Nervio facial** → Valoramos la respuesta del Corrugator supercili y del orbicular del ojo



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Con  
Valencia 30 de Abril de 2018



# 2. Monitorización RNM

## MONITORIZACIÓN CUANTITATIVA

### TIPOS

#### SINGLE TWITCH ( Estímulo simple)

- Estímulos supramáximos a una frecuencia de 1 Hz ( Cada segundo) o de 0,1 Hz ( cada 10 s) ( asegura que todas las fibras nerviosas son despolarizadas)
- La contracción desaparece cuando el 90-95 % receptores están ocupados
- Medir la respuesta basal antes de administrar el BNM ( anestesiado)
- Comparación con línea de base

valencia 30 de Abril de 2018



# 2. Monitorización RNM

## MONITORIZACIÓN CUANTITATIVA

### TIPOS

**TOF** (La mas frecuente usada)

- 4 estímulos a 0,5Hz (supramáximos), de duración 200 ms, onda eléctrica cuadrada
- No precisa de medir línea de base antes de administrar el RNM
- 70-75 % Rach ocupados → Desaparece T 4
- 85% Rach ocupados → Desaparece T 3
- 85-90% Rach ocupados → Desaparece T 2
- 90-98 % Rach ocupados → Desaparece T 1

# 2. Monitorización RNM

## MONITORIZACIÓN CUANTITATIVA

### TIPOS

#### ESTIMULACIÓN TETÁNICA Y PTC

- Estimulación con frecuencias  $> 30\text{Hz}$  ( por lo general 50 o 100 Hz) produce la liberación masiva de Ach y genera una contracción sostenida
- A continuación, tras 5 seg, se aplica estímulos de 1Hz en número de 14-20, observándose cuántos aparecen
- Fenómeno de FADE durante la estimulación tetánica cuando  $> 75\%$  de los receptores nicotínicos están bloqueados



# 2. Monitorización RNM

## MONITORIZACIÓN CUANTITATIVA

### TIPOS

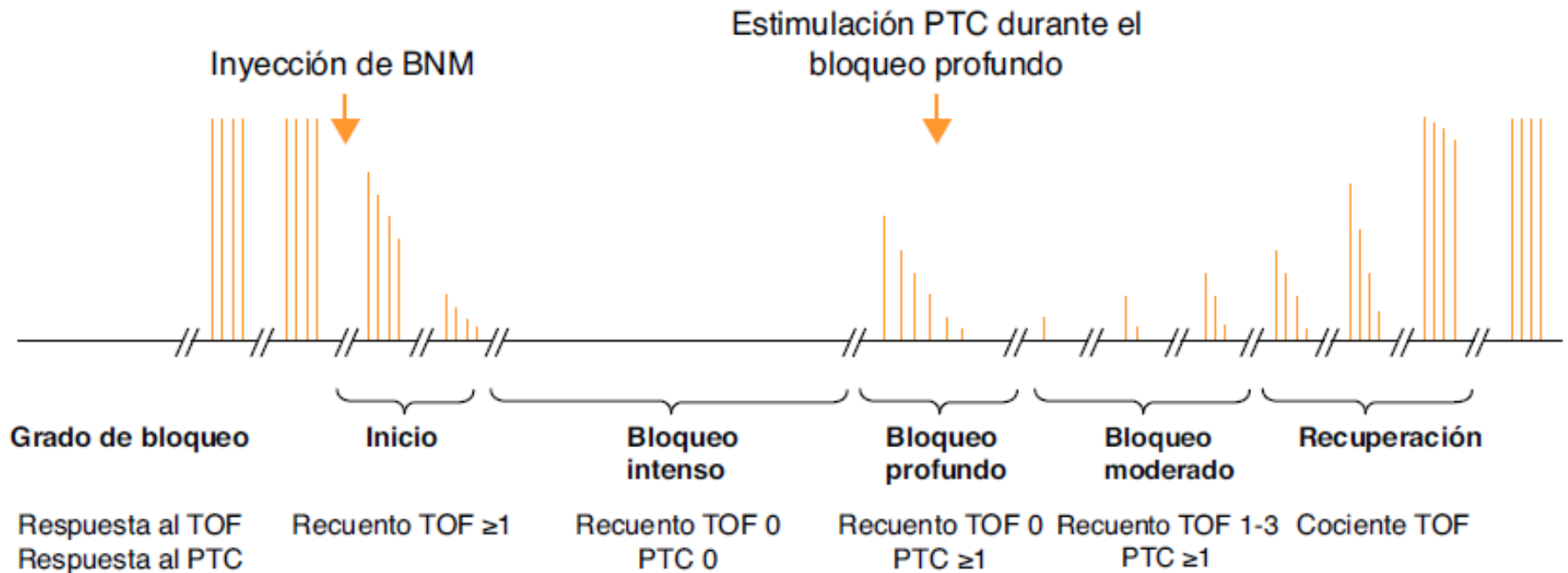
#### ESTIMULACIÓN DE DOBLE RÁFAGA ( DBS)

- Aplicación de 2 cortas ráfagas de estímulos tetánicos (50 Hz) separados de un intervalo de 750 ms.
- Ráfaga= Series de 3 y 2 Impulsos ( DBS 3,2) o 3 y 3 impulsos ( DBS 3,3)
- Es más fiable si se emplea monitorización cualitativa para detección táctil de niveles de boqueo a partir de TOFr 0,4 a 0,9 (aún así es monitorización cualitativa, no cuantitativa)





# 3. Tipos de bloqueo neuromuscular



# 4. Bloqueo residual: Relevancia clínica

## ¿ EN QUE CONSISTE?

→ Presencia de signos y síntomas de debilidad muscular que aparecen tras un acto medico-quirúrgico en el que se han utilizado RNM y que mantienen un TOFr < 90%

→ En 1970, TOFr de seguridad aceptados 0,7

→ En 1990, TOFr de seguridad aceptados > 0,7 ( “ Patrón oro“ que indicaba recuperación neuromuscular adecuada)

→ Actualidad: TOFr  $\geq$  0,9

Recuperación NM completa TOFr > 0,9

Recuperación NM incompleta TOFr < 0,9



# 4. Bloqueo residual: Relevancia clínica

## ¿ INCIDENCIA?

→Variable. Cuanto mas larga es la duración de acción del RNM, mayor incidencia de bloqueo residual

There is substantial evidence of unrecognized residual block in patients in the recovery room who have received a NDNMBD perioperatively, regardless of whether or not a reversal agent has been used. Debaene and colleagues<sup>28</sup> (2003) showed that the incidence of a TOFR <0.9 in patients who had received only one dose of atracurium, vecuronium or rocuronium perioperatively but no reversal agent was as high as 45%. In 239 patients tested



### ■ CLINICAL INVESTIGATIONS

Anesthesiology 2003; 98:1042-8

© 2003 American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

### *Residual Paralysis in the PACU after a Single Intubating Dose of Nondepolarizing Muscle Relaxant with an Intermediate Duration of Action*

Bertrand Debaene, M.D.,\* Benoît Plaud, M.D.,† Marie-Pierre Dilly, M.D.,‡ François Donati, Ph.D., M.D., F.R.C.P.C.§

# 4. Bloqueo residual: Relevancia clínica

© 2016 EDIZIONI MINERVA MEDICA  
Online version at <http://www.minervamedica.it>

Minerva Anestesiologica 2016 December;82(12):1267-77

## ORIGINAL ARTICLE

### Residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: observational cross-sectional study of a multicenter cohort

Carlos L. ERRANDO<sup>1\*</sup>, Ignacio GARUTTI<sup>2,3</sup>, Guido MAZZINARI<sup>4</sup>,  
Óscar DÍAZ-CAMBRONERO<sup>5</sup>, John F. BEBAWY<sup>6</sup>,  
on behalf of Grupo Español De Estudio Del Bloqueo Neuromuscular

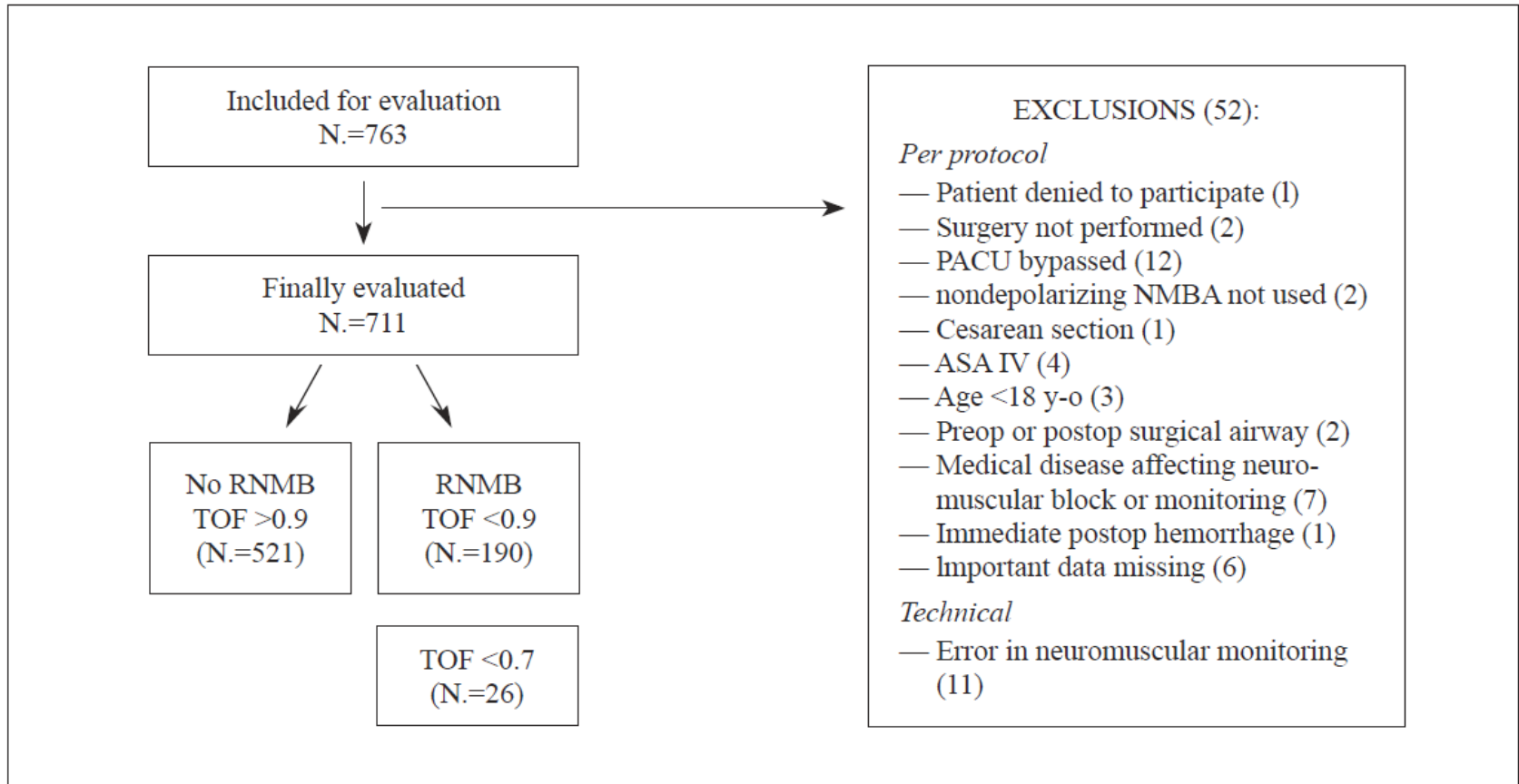
- Estudio prospectivo observacional
- Multicéntrico
- Cohorte de pacientes del estudio ReCuSS
- 763 Pacientes
- 26,7% Bloq Residual

<sup>1</sup>Unit of Anesthesiology, Resuscitation and Pain Treatment, General University Hospital of Valencia, Valencia, Spain; <sup>2</sup>Unit of Anesthesiology and Resuscitation, General University Hospital Gregorio Marañón, Madrid, Spain; <sup>3</sup>Department of Pharmacology, Complutense University, Madrid, Spain; <sup>4</sup>Unit of Anesthesiology, Hospital de Manises, Valencia, Spain; <sup>5</sup>Unit of Anesthesiology, Resuscitation and Pain Treatment, University Hospital La Fe, Valencia, Spain; <sup>6</sup>Department of Anesthesiology and Neurological Surgery, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL, USA

\*Corresponding author: Carlos L. Errando, Servicio de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Av. Tres Cruces, 2. 46014, Valencia, Spain. E-mail: [errando013@gmail.com](mailto:errando013@gmail.com)

neostigmine reversal (vs. sugammadex), were significantly related to residual blockade. In the postanesthesia care unit, patients with residual neuromuscular blockade had an increased incidence of respiratory events and tracheal reintubation. CONCLUSIONS: The incidence of residual blockade in Spain is similar to that published in other settings and countries. Female gender, longer duration of surgery, and halogenated drugs for anesthesia maintenance were related to residual paralysis, as were NMBA specific items, such as the use of benzyloquinoline drugs, and the absence of reversal or reversal with neostigmine.

# 4. Bloqueo residual: Relevancia clínica



# 4. Bloqueo residual: Relevancia clínica

## ¿ CONSECUENCIAS?

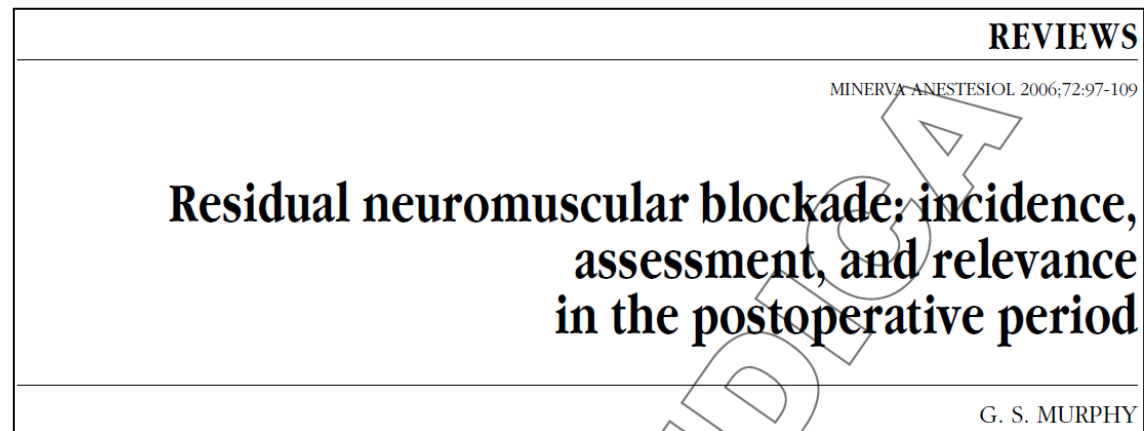
- Debilidad muscular generalizada
- **Insuficiencia respiratoria, neumonía, atelectasia...**
- **Necesidad de Re- IOT**
- Descoordinación orofaríngea con riesgo de aspiración
- Disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia
- Colapso de la vía aérea durante la inspiración forzada



# 4. Bloqueo residual: Relevancia clínica

## ¿COMO LO DIAGNOSTICAMOS?

Los test cualitativos no son lo suficientemente sensibles para detectar el bloqueo neuromuscular residual ya que no aprecian  $TOFr < 0,9$ . Se deben utilizar tests cuantitativos o en su defecto la medición visual o táctil de la amortiguación con estímulo DBS





# 4. Bloqueo residual: Relevancia clínica

## ¿COMO DISMINUIMOS LA INCIDENCIA DE BLOQUEO RESIDUAL?

- 1) Monitorizando de forma rutinaria siempre que se utilice un BNM
- 2) Utilizando la acelerometría previa a la intubación y durante el procedimiento quirúrgico (superior a la valoración visual)
- 3) Evitar la inhibición total del TOF si no es imprescindible
- 4) Uso de BNM no despolarizante de vida intermedia.



# 4. Bloqueo residual: Relevancia clínica

## ¿COMO DISMINUIMOS LA INCIDENCIA DE BLOQUEO RESIDUAL?

- 5) Administración de anticolinesterásicos con cierto grado de recuperación espontánea de la transmisión neuromuscular es un paso crítico en reducir o eliminar el BR.
- 6) Retrasar la extubación hasta conseguir un TOFr de 0,9.
- 7) Uso de Sugammadex como reversor de la RNM en caso de empleo de BNM aminoesteroides



# 4. Bloqueo residual: Relevancia clínica



**TOFr 0,7**

**TOFr 0,9**



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 30 de Abril de 2018**

# 5. Reversión neuromuscular

- Los reversores aceleran y facilitan la recuperación de la función muscular y pueden evitar las complicaciones del uso de BNMs
- Disminuyen la morbi-mortalidad anestésica porque evitan o minimizan el bloqueo neuromuscular residual

- **Agentes** →

Anticolinesterásicos

Sugammadex



# 5. Reversión neuromuscular

¿ CÓMO ACTÚAN?

## ANTICOLINESTERÁSICOS → NEOSTIGMINA



- Reducen la degradación de la Ach al inhibir la acetilcolinesterasa
- Aumentan la concentración de Ach de manera indirecta
- Al aumentar las moléculas de ACh hay más para competir con las de BNM.
- Dependiendo de cuántas de éstas haya, predominará la acción estimuladora o bloqueante



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 30 de Abril de 2018

# 5. Reversión neuromuscular

## ¿ DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS?

### NEOSTIGMINA

- Dosis habitual **40-50 mcg/kg** Efecto techo en 70 mcg/kg
- Aumentan la acción de Ach en todos los recept colinérgicos ( nicotínicos y muscarínicos)
- Bradicardia, parada cardíaca, hipotensión, ↑ secreciones, contracción musculatura lisa bronquial/ intestinal, nauseas, vómitos
- Contrarrestar efectos con **ATROPINA 20-35 mcg/kg**

Taquicardia

Sequedad

Visión borrosa



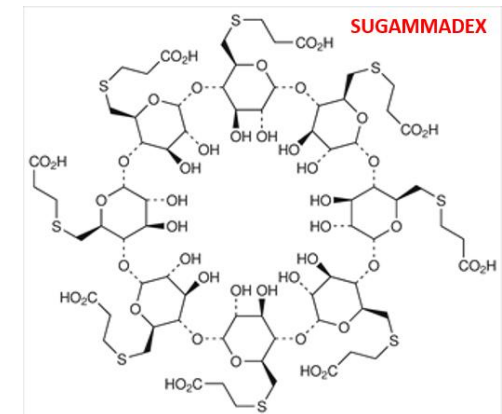
# 5. Reversión neuromuscular

¿ CÓMO ACTÚAN?

## SUGAMMADEX



- Gamma ciclodextrina que inactiva a los RNM tipo aminoesteroides por encapsulación en una ratio 1:1 ( Rocuronio y Vecuronio)
- Reduce la recuperación del BNM un 975% más rápido que la neostigmina (para un TOF >0.9)
- Sin efectos colinérgicos



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continua  
Valencia 30 de Abril de 2018



# 5. Reversión neuromuscular

## ¿ DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS?

### SUGAMMADEX

- Dosis de **2 mg/kg** de sugammadex si se ha producido recuperación espontánea hasta al menos la reaparición del T2 ( TOFr > 0,9 en 3 min aprox)
- Dosis de **4 mg/kg** de sugammadex si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 respuestas del contaje post-tetánico (PTC) ( TOFr > 0,9 en 2 min aprox)
- Dosis de **16 mg/kg** de sugammadex si se necesita reversión inmediata tras la administración de Rocuronio ( TOFr > 0,9 en 1,5 min aprox)



# 5. Reversión neuromuscular

¿ DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS?

## SUGAMMADEX

- Hipersensibilidad y anafilaxia ( Infrecuentes)
- Bradicardia acusada..... Rara parada cardíaca
- Alteración TTPA y TP puntual con dosis  $\geq 4$  mg/kg
- Persistencia de bloqueo residual ( 0,2% de los casos)



# 5. Reversión neuromuscular

¿ DOSIS Y EFECTOS ADVERSOS?

## SUGAMMADEX

-Tiempos de espera recomendados para volver a administrar Rocuronio tras el uso de Sugammadex ( hasta 4 mg/kg)

**5 Minutos** → Usar Rocuronio a 1,2 mg/kg

**4 Horas** → Usar Rocuronio a 0,6 mg/kg

- Si reversión inmediata con 16 mg/kg → Esperar 24 h para usar Rocuronio



# 5. Reversión neuromuscular

## ¿ CUANDO INICIAR LA REVERSIÓN DEL BNM?

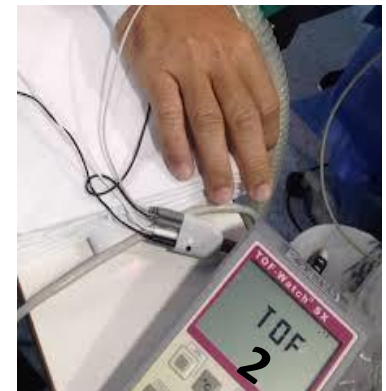
→ Cuando existan al menos 2 respuestas de TOF o preferentemente que existan 3 respuestas

→ Para Neostigmina, se recomienda TOFr 0,1 al menos

→ Si no disponemos de Neuroestimulador, no iniciar la reversión hasta la observación de síntomas de recuperación muscular espontánea



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 30 de Abril de 2018



# 5. Reversión neuromuscular

¿ Y SI TENEMOS UN BLOQUEO PROFUNDO?

El aumento de la Ach producida por los anticolinesterásicos es insuficiente para desplazar las moléculas de RNM → ESPERAR

El uso de Sugammadex es efectivo para revertir el bloqueo profundo por rocuronio y vecuronio en pocos minutos ( Grado A)

Anesthesiology 2008; 109:188-97

Copyright © 2008, the American Society of Anesthesiologists, Inc. Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

## *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*

Friedrich K. Pühringer, M.D.,\* Christopher Rex, M.D.,† Andreas W. Sielenkämper, M.D.,‡ Casper Claudius, M.D.,§ Per Bo Larsen, M.D.,|| Martine E. Prins, M.Sc.,# Matthias Elkermann, M.D.,\*\* Karin S. Khuenl-Brady, M.D.††



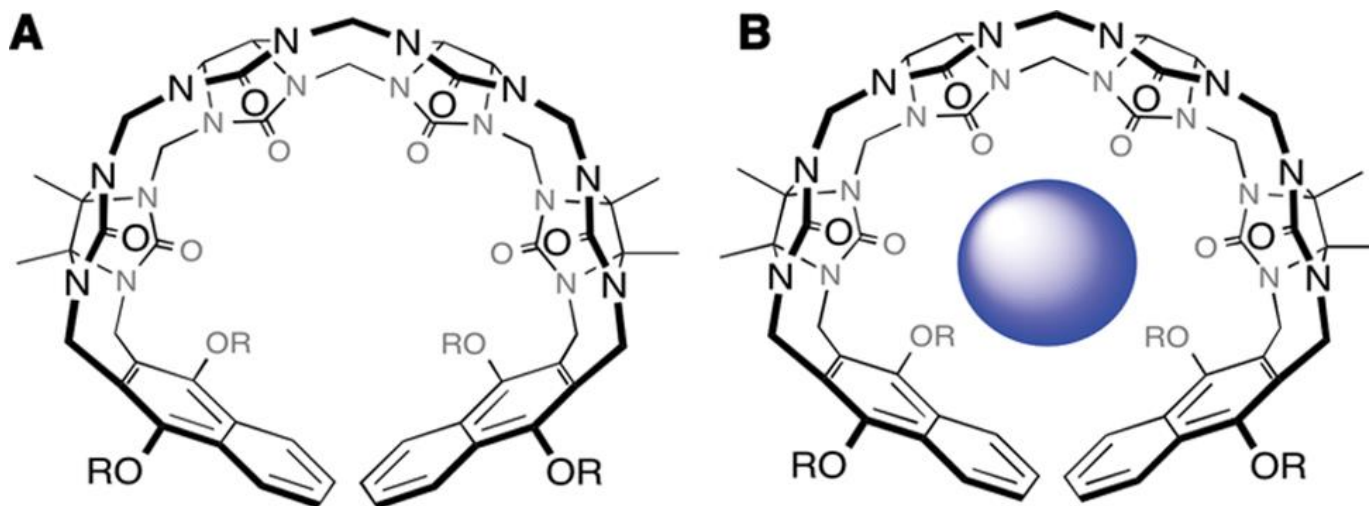
## 5. Reversión neuromuscular



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 30 de Abril de 2018

# 5. Reversión neuromuscular

## CALABADION 2



Calabacion 2: R =  $(\text{CH}_2)_3\text{SO}_3\text{Na}$   
Molecular Formula:  $\text{C}_{62}\text{H}_{68}\text{N}_{16}\text{Na}_4\text{O}_{24}\text{S}_4$   
Molecular Weight: 1641.51

Calabacion 2•rocuronium



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 30 de Abril de 2018

# 5. Reversión neuromuscular

## CALABADION 2

- Cucurbitil sintetizado mediante una reacción de condensación en medio ácido entre glicolurilo y formaldehido.
- Produce reversión de RNM ( TOF > 0,9) un 98% mas rápido que calabadion 1.
- Es 5 veces mas afín al **Cisatracurio** que el Calabadion 1
- Afinidad por el **Rocuronio** 89 veces mayor que el Sugammadex
- Interacción con unión a Ranitidina, imipramina, cocaína, ketamina y etomidato.

- Eliminación Renal

SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada

Valencia 30 de Abril de 2018





	Neostigmina	Encapsuladores	
		Sugammadex	Calabadión-2
<b>Mecanismo</b>	Inhibición de la acetilcolinesterasa creando incremento de la cantidad de neurotransmisor	Encapsulación 1:1 molécula aminoesteroidal	Encapsulación 1:1 molécula tanto aminoesteroidal como benzilisoquinolona.
<b>Efecto</b>	Agonismo indirecto	Antagonista	Antagonista
<b>Estudios</b>	Humanos	Humanos	In vivo (ratas)
<b>Selectividad molecular</b>	No	Si	Si
<b>TOF necesario</b>	≥2	0	0
<b>Reversión del bloqueo profundo</b>	No	Si	Si
<b>Principales efectos adversos</b>	Efectos sistémicos tanto muscarínicos como nicotínicos	Recurarización secundaria, hipersensibilidad, broncoespasmo en asmáticos, alargamiento de los tiempos de coagulación	Desconocidos. In vivo no efectos hemodinámicos ni respiratorios.
<b>Tiempo de efecto</b>	Minutos (15min aproximadamente)	Segundos a pocos minutos. Dependiente de dosis	Pocos segundos, incluso con bloqueo intenso
<b>Selectividad por otras moléculas</b>		Factor Xa	Cocaína Etomidato Ketamina Ranitidina
<b>Sitio efector</b>	Unión neuromuscular	Vasos sanguíneos (gradiente compartimento central – unión neuromuscular)	Vasos sanguíneos (gradiente compartimento central – unión neuromuscular)
<b>Eliminación</b>	Hepática y renal	Renal	Renal

# Reversing neuromuscular blockade: inhibitors of the acetylcholinesterase versus the encapsulating agents sugammadex and calabadiol

Friederike Haerter & Matthias Eikermann 

Pages 819-833 | Received 23 Nov 2015, Accepted 18 Jan 2016, Accepted author version posted online: 22 Jan 2016, Published online: 14 Mar 2016

## A Novel Strategy to Reverse General Anesthesia by Scavenging with the Acyclic Cucurbit[n]uril-type Molecular Container Calabadiol 2

Daniel Diaz-Gil, Cand.Med., Friederike Haerter, M.D., Shane Falcinelli, Shweta Ganapati, M.Sc., Gaya K. Hettiarachchi, Ph.D., Jeroen C. P. Simons, M.D., Ben Zhang, Ph.D., Stephanie D. Grabitz, Cand.Med., Ingrid Moreno Duarte, M.D., Joseph F. Cotten, M.D., Ph.D., Katharina Eikermann-Haerter, M.D., Hao Deng, M.D., M.S., M.P.H., Nancy L. Chamberlin, Ph.D., Lyle Isaacs, Ph.D., Volker Briken, Ph.D., Matthias Eikermann, M.D., Ph.D.

Anesthesiology, V 125 • No 2

August 2016



### HHS Public Access

Author manuscript

*Org Biomol Chem.* Author manuscript; available in PMC 2017 January 28.

Published in final edited form as:

*Org Biomol Chem.* 2016 January 28; 14(4): 1277–1287. doi:10.1039/c5ob02356d.

### *In Vitro* Selectivity of an Acyclic Cucurbit[n]uril Molecular Container towards Neuromuscular Blocking Agents Relative to Commonly Used Drugs

Shweta Ganapati<sup>†</sup>, Peter Y. Zavalij<sup>†</sup>, Matthias Eikermann<sup>‡,\*</sup>, and Lyle Isaacs<sup>†,\*</sup>

<sup>†</sup>Department of Chemistry and Biochemistry, University of Maryland, College Park, Maryland 20742, United States

<sup>‡</sup>Department of Anesthesia, Critical Care and Pain Medicine, Massachusetts General Hospital, and Harvard Medical School, Boston, Massachusetts

- Molécula prometedora
- Estudios en vivo en animales
- Reversión Sugammadex
- Reversión Cisatracurio

Continuación  
Abril de 2018



**Cochrane**  
**Library**

**Cochrane** Database of Systematic Reviews

## Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults (Review)

Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A

<sup>1</sup>Juliane Marie Centre - Anaesthesia and Surgical Clinic Department 4013, Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital, Copenhagen, Denmark. <sup>2</sup>Department of Anaesthesiology and Intensive Care Medicine, Copenhagen University Hospital Hvidovre, Hvidovre, Denmark

**Editorial group:** Cochrane Anaesthesia, Critical and Emergency Care Group.

**Publication status and date:** Edited (no change to conclusions), published in Issue 9, 2017.

Copyright © 2017 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada**  
**Valencia 30 de Abril de 2018**



**Cochrane**  
**Library**

Cochrane Database of Systematic Reviews

## Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in

### Search methods

We searched the following databases on 2 May 2016: **Cochrane Central Register of Controlled Trials** (CENTRAL); **MEDLINE** (WebSPIRS Ovid SP), **Embase** (WebSPIRS Ovid SP), and the clinical trials registries [www.controlled-trials.com](http://www.controlled-trials.com), [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov), and [www.centerwatch.com](http://www.centerwatch.com). We re-ran the search on 10 May 2017.

### Selection criteria

We **included randomized controlled trials** (RCTs) irrespective of publication status, date of publication, blinding status, outcomes published, or language. We included **adults**, classified as American Society of Anesthesiologists (ASA) I to IV, **who received non-depolarizing neuromuscular blocking agents for an elective in-patient or day-case surgical procedure**. We included **all trials comparing sugammadex versus neostigmine that reported recovery times or adverse events**. We included any dose of sugammadex and neostigmine and any time point of study drug administration.



**SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada**  
**Valencia 30 de Abril de 2018**



### Main results

We included 41 studies (4206 participants) in this updated review, 38 of which were new studies. Twelve trials were eligible for meta-analysis of primary outcomes (n = 949), 28 trials were eligible for meta-analysis of secondary outcomes (n = 2298), and 10 trials (n = 1647) were ineligible for meta-analysis.

We compared sugammadex 2 mg/kg and neostigmine 0.05 mg/kg for reversal of rocuronium-induced moderate neuromuscular blockade (NMB). Sugammadex 2 mg/kg was 10.22 minutes (6.6 times) faster than neostigmine 0.05 mg/kg (1.96 vs 12.87 minutes) in reversing NMB from the second twitch (T2) to TOFR > 0.9 (MD 10.22 minutes, 95% CI 8.48 to 11.96;  $I^2 = 84%$ ; 10 studies, n = 835; GRADE: moderate quality).

We compared sugammadex 4 mg/kg and neostigmine 0.07 mg/kg for reversal of rocuronium-induced deep NMB. Sugammadex 4 mg/kg was 45.78 minutes (16.8 times) faster than neostigmine 0.07 mg/kg (2.9 vs 48.8 minutes) in reversing NMB from post-tetanic count (PTC) 1 to 5 to TOFR > 0.9 (MD 45.78 minutes, 95% CI 39.41 to 52.15;  $I^2 = 0%$ ; two studies, n = 114; GRADE: low quality).

For our secondary outcomes, we compared sugammadex, any dose, and neostigmine, any dose, looking at risk of adverse and serious adverse events. We found significantly fewer composite adverse events in the sugammadex group compared with the neostigmine group (RR 0.60, 95% CI 0.49 to 0.74;  $I^2 = 40%$ ; 28 studies, n = 2298; GRADE: moderate quality). Risk of adverse events was 28% in the neostigmine group and 16% in the sugammadex group, resulting in a number needed to treat for an additional beneficial outcome (NNTB) of 8. When looking at specific adverse events, we noted significantly less risk of bradycardia (RR 0.16, 95% CI 0.07 to 0.34;  $I^2 = 0%$ ; 11 studies, n = 1218; NNTB 14; GRADE: moderate quality), postoperative nausea and vomiting (PONV) (RR 0.52, 95% CI 0.28 to 0.97;  $I^2 = 0%$ ; six studies, n = 389; NNTB 16; GRADE: low quality) and overall signs of postoperative residual paralysis (RR 0.40, 95% CI 0.28 to 0.57;  $I^2 = 0%$ ; 15 studies, n = 1474; NNTB 13; GRADE: moderate quality) in the sugammadex group when compared with the neostigmine group. Finally, we found no significant differences between sugammadex and neostigmine regarding risk of serious adverse events (RR 0.54, 95% CI 0.13 to 2.25;  $I^2 = 0%$ ; 10 studies, n = 959; GRADE: low quality).



**DISEÑO**

- Estudio Observacional Multicéntrico
- 22000 Pacientes cirugía con anestesia general
- Seguimiento durante 14 días

**POPULAR: Post-operative PULmonary Complications After Use of Muscle Relaxants in Europe (POPULAR)**

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01865513

Recruitment Status ⓘ : Completed

First Posted ⓘ : May 31, 2013

Last Update Posted ⓘ : October 14, 2015

**Sponsor:**

European Society of Anaesthesiology

**Information provided by (Responsible Party):**

European Society of Anaesthesiology

Enlace al documento descriptivo del protocolo del estudio:

<http://www.esahq.org/~media/ESA/Files/ClinicalTrialNetwork/POPULAR/Nov5-2014/POPULAR%20Study%20Protocol%20Finalv11%203NOV2014.ashx>



SARTD-CHGUV Sesión de Formación Continuada  
Valencia 30 de Abril de 2018

## DISEÑO

- Estudio Observacional Multicéntrico
- 22000 Pacientes cirugía con anestesia general
- Seguimiento durante 14 días

### POPULAR: Post-operative PULmonary Complications After Use of Muscle Relaxants in Europe (POPULAR)

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01865513

Recruitment Status ⓘ : Completed

First Posted ⓘ : May 31, 2013

Last Update Posted ⓘ : October 14, 2015

#### Sponsor:

European Society of Anaesthesiology

#### Information provided by (Responsible Party):

European Society of Anaesthesiology

### III. TRIAL OBJECTIVES AND PURPOSE

**Primary hypothesis** of this study is that the use of muscle relaxants, their reversal agents, or neuromuscular monitoring increases the incidence of postoperative pulmonary complications.

The **secondary hypothesis** is that the use of muscle relaxants increases in-hospital mortality.



## PRIMARY OUTCOME MEASURE

The **primary study outcome** parameter is **the rate of POPC** [Time Frame: up to 28 days after surgery], defined as a composite of in-hospital **fatal or non-fatal postoperative pulmonary or respiratory events**:

- Respiratory failure
- Mild:  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  or  $8\text{kPa}$  or  $\text{SpO}_2 < 90 \%$  in room air but responding to mask / nasal supplemental oxygen (excluding hypoventilation)
- Intermediate:  $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$  or  $8\text{kPa}$  or  $\text{SpO}_2 < 90 \%$  and needing invasive or non-invasive mechanical ventilation (excluding hypoventilation)
- Severe:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$  or  $40\text{kPa}$  regardless of level of PEEP needing invasive mechanical ventilation (ALI/ARDS)
- Suspected pulmonary infection, i.e.
  - Infection (at least one of the following criteria)
    - patient receives antibiotics OR
    - Core body temperature  $> 38 \text{ }^\circ\text{C}$  OR
    - leucocytosis  $> 12,000/\mu\text{l}$
  - Of pulmonary origin (at least one of the following criteria)
    - new or changed sputum
    - new or changed lung opacity on chest x-ray when clinically indicated
- Suspected pulmonary infiltrates
  - Chest X-ray demonstrating mono- or bilateral opacities
- Atelectasis
  - lung opacification with shift of the mediastinum, hilum, or hemidiaphragm towards the affected area and compensatory overinflation of the adjacent nonatelectatic lung
- Aspiration pneumonitis
- Bronchospasm
- Pulmonary Oedema

## POPULAR

POstanaesthesia PULmonary complications After use of muscle Relaxants in Europe

A European prospective multicentre observational study

## SECONDARY OUTCOME MEASURES

- In-hospital **mortality up to 28 days after** surgery
- **Length of in-hospital stay up to 28 days** after surgery

tinuada



# 6. Conclusiones

- 1. La monitorización NM** Permite valorar el efecto y la recuperación del bloqueo neuromuscular
- 2. Bloqueo residual** →  $\text{TOFr} < 0,9$
- 3. Sugammadex superior a la Neostigmina** en rapidez de acción y en menor número de efectos adversos



## 6. Conclusiones

4. A la espera de buenos resultados de los estudios en humanos con calabacion 2 → Rocuronio y Cisatracurio
5. Anestesar minimizando el riesgo de bloqueo residual → RNM vía intermedia, monitorización intraoperatoria, reversión.....
6. Estudio POPULAR → estandarizar una buena práctica clínica para evitar la morbimortalidad asociada al bloqueo residual





*That's all Folks!*

¡¡¡GRACIAS POR ESTOS 4 AÑOS!!!

