

Reversión del bloqueo neuromuscular residual por atracurio y vecuronio con dosis bajas de neostigmina

Reversion of atracurium and vecuronium residual nondepolarising neuromuscular blockade with low doses of neostigmine

J.R. Ortiz-Gómez¹, J. Pérez-Cajaraville²

RESUMEN

Objetivos. Comprobar la eficacia de dosis bajas de neostigmina en la reversión del bloqueo neuromuscular no despolarizante residual (BNM-R).

Material y Métodos. Se realizó el trabajo con 119 pacientes adultos, ASA III, anestesiados con tiopental, fentanilo, O₂-N₂O-isoflurano y atracurio (n=62) o vecuronio (n=57). Se monitorizó el BNM-R mediante registro electromiográfico del *adductor pollicis* ante estímulo ulnar tipo tren de cuatro (TOF), considerando recuperación espontánea un TOF-Ratio > 75%. En caso contrario se revertía el BNM-R en función del grado de bloqueo (0-1, 2, 3 ó 4 respuestas al TOF) con neostigmina (0,035; 0,03; 0,025 ó 0,02 mg/kg) y atropina (0,0175; 0,015; 0,0125 ó 0,01 mg/kg) respectivamente. Se registró el tiempo de decurarización y los efectos secundarios.

Resultados. Los grupos resultaron demográficamente homogéneos, con TOF-Ratio > 75% el 25,8 (atracurio) y 21,1% (vecuronio), mostrando el resto 0-1 respuestas al TOF (11,3 y 19,2%), 2 (6,5 y 11,5%), 3 (4,8 y 7,6%) ó 4 respuestas (51,6 y 50%) respectivamente, decurariándose en 10,5±7 (atracurio) y 10,3±6,4 min (vecuronio). Hubo predominio de efectos secundarios en el grupo del atracurio (p=0,027) a expensas de sialorrea, náuseas y vómitos. No se registró ningún caso de recurarización.

Conclusiones. La reversión del BNM-R con dosis bajas de neostigmina y atropina ajustadas al grado de bloqueo es efectiva incluso en bloqueos profundos y reduce el riesgo de efectos secundarios de estos fármacos.

Palabras clave. Atracurio. Bloqueo neuromuscular no despolarizante. Curarización. Neostigmina. Vecuronio.

ABSTRACT

Objectives. To assess the effectiveness of low doses of neostigmine in the reversion of residual non-polarising neuromuscular blockade (RNMB).

Material and methods. The work involved one hundred and nineteen adult patients, ASA III, anaesthetised with fentanyl, thiopental, O₂-N₂O-isoflurane and atracurium (n=62) or vecuronium (n=57). RNMB was monitored with continuous electromyography of *adductor pollicis* with TOF stimulation. When TOF-Ratio (TR) < 75%, neostigmine 0.035, 0.03, 0.025 or 0.02 mg/kg (and atropine 0.0175, 0.015, 0.0125 or 0.01 mg/kg) were administered based on the degree of NMB (0-1, 2, 3 or 4) to TOF stimulation respectively, registering the time to achieve TR > 75% and secondary effects.

Results. Both groups were homogeneous. Twenty-five point eight percent (25.8%) (group A) and 21.1% (group V) presented TR > 75% at the end of surgery, while 11.3% and 19.2% showed TR < 75% with 0-1 responses, 6.5% and 11.5% 2 responses, 4.8% and 7.6% 3 responses, and 51.6% and 50% 4 responses to TOF stimulation in groups A or V respectively. All patients who received neostigmine presented TR > 75% in 10.5±7 (group A) and 10.3±6.4 min. (group V). A predominance of secondary effects in the atracurium group was observed (p=0.027), basically due to excessive salivation, nausea and vomiting. There were no cases of RNMB.

Conclusions. The reversion of the residual neuromuscular blockade of atracurium or vecuronium with low doses of neostigmine and atropine adjusted to the degree of RNMB is effective even in deep blockades, reducing the risk of secondary effects.

Key words. Atracurium. Curarization. Neostigmine. Non-depolarising neuromuscular blockade. Vecuronium.

An. Sist. Sanit. Navar. 2006; 29 (2): 189-198.

1. Médico adjunto. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital García Orcoyen. Estella.
2. Médico adjunto. Departamento de Anestesiología y Reanimación. Clínica Universitaria. Pamplona.

Aceptado para su publicación el 3 de abril de 2006.

Correspondencia:

Dr. José Ramón Ortiz Gómez
Hospital García Orcoyen. Servicio de
Anestesiología y Reanimación
C/ Santa Soria 22
31200 Estella
Navarra
Tfno. 848435000
E-mail: jortizgo@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La neostigmina fue sintetizada en 1931, e inicialmente se empleó como estimulante intestinal, descubriéndose después sus efectos sobre la placa motora, ya fuera como tratamiento de la miastenia gravis o como antagonista del bloqueo neuromuscular no despolarizante residual (BNM-R)¹, una medicación de uso habitual en el contexto de una anestesia general.

Los receptores colinérgicos (muscarínicos y nicotínicos) están ampliamente difundidos en el organismo en el sistema nervioso parasimpático, parte del simpático (ganglios simpáticos, médula suprarrenal y glándulas sudoríparas) y en neuronas del sistema nervioso central y de los nervios somáticos que inervan la musculatura esquelética. El objetivo ideal de la reversión de la curarización residual consiste en antagonizar el bloqueo competitivo de los fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND) sobre el receptor nicotínico con el mínimo efecto sobre los ganglios autónomos y los receptores muscarínicos². Al ser la acetilcolinesterasa una de las enzimas más eficientes conocidas, los anticolinesterásicos producen efectos fisiológicos importantes al incrementar los niveles de acetilcolina libre susceptible de unirse a los receptores colinérgicos.

La neostigmina ionizada en el plasma se une al centro activo de la acetilcolinesterasa mediante un enlace carbamil éster, hidrolizándose más lentamente que la acetilcolina¹. Además induce bloqueo de los canales lentos de potasio en las terminaciones nerviosas motoras (incrementa la liberación de neurotransmisor)³. Bajas concentraciones de neostigmina entorpecen la transmisión neuromuscular al causar despolarización transitoria de la placa terminal, mientras que altas concentraciones inducen desensibilización y bloqueo directo del canal del receptor de placa terminal, probablemente en su configuración abierta⁴ induciendo potenciación paradójica del bloqueo neuromuscular (BNM). La neostigmina aumenta la amplitud de los potenciales de placa terminal en miniatura a nivel

presináptico⁵ y sobre todo postsináptico, con recuperación de la amplitud normal en 45-60 minutos, lo cual sugiere un efecto directo de la neostigmina sobre la placa terminal⁶. En el músculo modifica su actividad espontánea, los potenciales de acción (debido a diferentes modos de liberación de acetilcolina en cada tipo de músculo)⁷ e interviene en el mecanismo de paso de calcio al miocito cuando se activa el receptor colinérgico nicotínico postsináptico⁸. Posiblemente también actúe sobre los canales iónicos de los receptores postsinápticos muscarínicos⁹.

La aparición de BNMND de duración de acción intermedia, como el atracurio y el vecuronio constituyó un gran avance en anestesiología. Simultáneamente se incentivó el desarrollo de la monitorización del bloqueo neuromuscular, cobrando auge la preocupación por las consecuencias clínicas de la curarización residual. Aparece entonces una polémica entre los partidarios de la reversión del BNM-R (algunos de ellos abogan por decurarización sistemática) y sus detractores, aludiendo estos a los potenciales efectos secundarios de los anticolinesterásicos empleados¹⁰⁻²⁵, fundamentalmente la neostigmina (Tabla 1).

Hay, por tanto, 3 factores a considerar sobre la necesidad de la decurarización: diagnóstico fiable o de sospecha de existencia de BNM-R, conocimiento de la neostigmina y sus efectos secundarios y por último valoración de los riesgos de la administración de anticolinesterásicos sobre todo en presencia de determinadas patologías.

Conforme a lo anterior, los objetivos del presente estudio se establecieron en:

1. Comprobar la eficacia de la reversión BNM-R inducido por la neostigmina a dosis más bajas de lo habitual, ajustadas en función del peso del paciente y del grado de bloqueo (incluido bloqueos profundos).
2. Analizar la presencia de efectos secundarios debidos a la neostigmina.
3. Observar la incidencia de recurarizaciones en la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA).

Tabla 1. Efectos secundarios de la neostigmina.

EFEECTO SECUNDARIO	Ref.
• Retención urinaria postquirúrgica	12
• Broncoespasmo e incremento de secreciones de la vía aérea	13
• Fallo respiratorio (parálisis neuromuscular o depresión centros medulares)	14
• Bradicardia, bradiarritmias e hipotensión arterial por descenso del gasto cardíaco y menos frecuentemente taquicardia paroxística sinusal y síncope	16
• Reducción tono del esfínter esofágico inferior	17
• Incremento de la contractilidad y secreciones gástricas	18-19
• Riesgo de regurgitación en pacientes sanos	20
• Aumento de la motilidad muscular rectal (riesgo de dehiscencias de las anastomosis intestinales)	21
• Obstrucción funcional colorrectal por reversión paradójica del gradiente de motilidad en el postoperatorio de histerectomías	23
• Mayor incidencia de náuseas y vómitos	24
• Estimulación de la secreción de hormona de crecimiento y de aldosterona	25-26
• Incremento del umbral doloroso después de su administración (espinal o sistémica)	27-28
• La sensibilidad a los efectos centrales de la neostigmina varían dramáticamente entre individuos sanos, lo cual podría explicar la fisiopatología de los trastornos afectivos de las personas con hipersensibilidad colinérgica	30

MATERIAL Y MÉTODOS

Se han estudiado 119 pacientes adultos, con grado ASA I-III (Tabla 2) sometidos a cirugía programada del aparato digestivo o ginecológica bajo anestesia general, previa obtención del consentimiento anestésico informado.

Se excluyeron del estudio los pacientes obesos (para evitar sobredosificación relativa de neostigmina) o afectados por factores influyentes en el curso del BNM (enfermedades renal, hepática o neuromuscular, polineuropatías, alteraciones iónicas, hipotermia o fiebre, tratamientos coexistentes que pudieran modificar el BNM (Tabla 3), quemados o edad menor de 13 y

superior a 85 años). Se monitorizó de forma habitual con electrocardiografía, pulsioximetría, presión arterial no invasiva, temperatura esofágica y capnografía. El BNM se monitorizó previa preparación cutánea y calibración conforme a las normas internacionalmente recomendadas²⁶ mediante un registro electromiográfico continuo (Relaxograph DATEX®) del músculo *adductor pollicis* ante estímulo ulnar tipo tren de cuatro (*train of four* o *TOF*) con determinación del número de respuestas al TOF (0 a 4), del T1 (% respecto a la amplitud del estímulo basal de la 1ª respuesta del TOF) y TOF-ratio (TR) o cociente expresado en porcentaje de la amplitud de la 4ª respuesta del TOF / 1ª respuesta).

Tabla 2. Clasificación de pacientes según el grado A.S.A. (Sociedad americana de Anestesiología).

Grado A.S.A.	Características del paciente
I	Paciente sano
II	Patología sistémica leve moderada, relacionada o no con la causa quirúrgica
III	Patología sistémica severa, relacionada o no con la causa quirúrgica
IV	Patología sistémica severa, que puede ocasionar la muerte con o sin cirugía
V	Paciente extremadamente grave, moribundo
E	Urgencia

Tabla 3. Interacciones farmacológicas sobre el bloqueo neuromuscular no despolarizante.

FÁRMACO	EFECTO
• Anestésicos i.v.	Mínimo. La ketamina y el propofol potencian discretamente
• Anestésicos halogenados	Potenciación
• Anestésicos locales	Potenciación
• A.I.N.E.s	No parecen alterar los BNMND
• Aminoglucósidos	Potenciación: gentamicina, neomicina, tobramicina y estreptomicina
• Anticomociales	Resistencia a los BNMND (fenitoína)
• Benzodiacepinas	A dosis elevadas pueden potenciar
• Beta-bloqueantes	Potenciación. Posibilidad de bradicardia al revertir con neostigmina
• Beta-lactámicos	Sin efecto a dosis terapéuticas
• Calcio-antagonistas	La nifedipina y el verapamilo potencian en la clínica, otros (bretilio...) sólo experimentalmente
• Cimetidina	Prolonga la duración de acción
• Clindamicina	Potenciación
• Corticoides	Efecto controvertido, dudoso clínicamente, pueden inducir miopatía
• Diuréticos	Potenciación
• Famotidina	No afecta significativamente los BNMND
• Litio	Potencia en el laboratorio, pero muestra acción mínima en la clínica
• Metronidazol	Potenciación controvertida
• Morfina y derivados	Sin importancia clínica, sólo potenciación a nivel experimental
• Nitroglicerina	Potenciación controvertida
• Nitroprusiato	No potencia en la práctica
• Omeprazol	Prolonga la duración de los BNMND
• Ondansetrón	Sin interacciones significativas
• Teofilina	Antagoniza los BNMND
• Tetraciclinas	Potenciación leve y dificultad de reversión
• Vancomicina	Potenciación

Los pacientes se distribuyeron aleatoriamente en 2 grupos en función del BNMND empleado: grupo A (atracurio) o V (vecuronio), siendo la técnica anestésica restante idéntica en ambos casos: inducción con tiopental y fentanilo, y mantenimiento anestésico con una mezcla gaseosa de oxígeno y óxido nítrico con fracción inspirada de oxígeno al 50% e isoflurano, a dosis de 1,3 veces la concentración alveolar mínima. De las alternativas disponibles hoy día entre los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, seleccionamos el atracurio y el vecuronio porque ambos comparten un perfil farmacocinético similar en cuanto a inicio de acción (aspecto que no sucede con el rocuronio, de inicio más rápido) y de duración (diferente entre

el atracurio y el cisatracurio), a fin de homogeneizar en lo posible los resultados.

En todos los pacientes se extrajo una muestra sanguínea arterial previa a la administración de neostigmina o en la fase de recuperación de la última dosis de BNMND para determinar el pH y las concentraciones plasmáticas de cloro, sodio, potasio, calcio y magnesio.

Para evitar el efecto de la hipotermia se adoptaron las medidas físicas habituales de protección del paciente (calentamiento de fluidos, cobertura con paños...). La ventilación se pautó para mantener la normocapnia (CO₂ final espirado de 30 - 35 mm Hg).

Al finalizar la cirugía, aquellos pacientes con TR > 75% se consideraron como el

grupo control (recuperación espontánea del BNM). Un TR > 75% supone una adecuada recuperación neuromuscular para garantizar una ventilación espontánea satisfactoria al extubar al paciente. Cuando el TR era inferior al 75% se revertía el BNM residual en función del grado de bloqueo, con 0,035 mg/kg de neostigmina y 0,0175 mg/kg de atropina administrados i.v. conjuntamente para bloqueos profundos (0-1 respuestas al TOF), 0,03 mg/kg de neostigmina y 0,015 mg/kg de atropina para bloqueos intensos (2 respuestas al TOF), 0,025 mg/kg de neostigmina y 0,0125 mg/kg de atropina en bloqueos moderados (3 respuestas al TOF) y 0,02 mg/kg de neostigmina y 0,01 mg/kg de atropina para los bloqueos superficiales (4 respuestas al TOF). En todos los casos la dosis máxima se limitó a 2,5 mg de neostigmina y 1 mg de atropina. Si a los 15 minutos de la reversión el TR persistía inferior al 75% se administraban dosis suplementarias de 0,015 mg/kg de neostigmina y 0,0075 mg/kg de atropina. Se registró el tiempo necesario para obtener un TR del 75% desde el momento de la administración de neostigmina. Es necesario aclarar que nunca se forzó la recuperación o la antagonización del BNM-R de un paciente, adaptándose el estudio al desarrollo anestésico normal, para aproximar más los resultados a la práctica clínica habitual.

Los efectos secundarios monitorizados en la URPA fueron bradicardia sinusal, bra-

diarritmias, sialorrea, náuseas, vómitos, reacciones alérgicas, broncoconstricción (manifestada como sibilancias), broncoespasmio (con repercusión clínica), hiperperistaltismo abdominal y recurarización.

El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS y EPI-Info con las pruebas para valores cuantitativos en la comparación entre grupos de la t-Student (estudios paramétricos) y la U-Mann-Whitney (no paramétricos); y para los datos cualitativos mediante el test de Fisher y Pearson-Chi-Cuadrado. Se aplicaron las pruebas de Pearson-Chi-cuadrado y Chi-cuadrado con corrección de Yates para el estudio de la reversión del BNMND residual, y el test de Levine con verificación de la U-Mann-Whitney para comprobar la homogeneidad de las varianzas entre los 2 grupos en el estudio del uso de dosis suplementarias de neostigmina y atropina. En todos los casos, se consideró un resultado estadísticamente significativo cuando la probabilidad que se deba al azar es inferior al 5% ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Se consideraron válidos 119 casos de los cuales 62 recibieron atracurio (grupo A) y 57 vecuronio (grupo V). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, considerándose ambos homogéneos (Tabla 4).

Tabla 4. Valores demográficos de los grupos.

	Grupo del ATRACURIO (n = 62)	Grupo del VECURONIO (n = 57)
Edad (años)	47,4±14,7	40,9±15,3
Altura (cm)	160,4±7,6	161,0±6,2
Peso (kg)	66,7±13,0	59,9±9,0
Sexo		
% masculino	17,7%	10,5%
% femenino	82,3%	89,5%
ASA		
% I	51,6%	64,9%
% II	40,3%	22,8%
% III	8,1%	12,3%

Valores expresados como media ± desviación estándar o en porcentajes.
No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 5. Concentraciones iónicas plasmáticas y pH en los grupos.

	Grupo del ATRACURIO (n = 62)	Grupo del VECURONIO (n = 57)
Cloro (mmol/l)	111,1±5,5	112,0±3,9
Sodio (mmol/l)	138,4±5,1	138,0±2,6
Potasio (mmol/l)	3,8±0,3	3,9±0,4
Magnesio (mg/dl)	1,7±0,2	1,7±0,2
Calcio (mg/dl)	8,5±0,4	8,6±0,5
pH	7,47±0,07	7,47±0,06

Valores expresados como media ± desviación estándar.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tampoco se apreciaron diferencias en las concentraciones plasmáticas iónicas ni en el pH (Tabla 5).

La duración media de las anestias fue de 108,6±45,2 minutos para el grupo del atracurio y 112,1±42,2 min para el grupo del vecuronio.

La distribución de la recuperación del BNM-R se muestra en la tabla 6, en un contraste comparativo de proporciones de 2 en 2 entre los grupos, sin que se hallaran diferencias estadísticamente significativas entre ellos. El tiempo necesario en alcanzar un TR del 75% (criterio de extubación) desde la administración de la neostigmina fue de 10,5±7 minutos (n=48) para el grupo del atracurio y de 10,3±6,4 minutos (n=46) para el del vecuronio, sin apreciarse tampoco diferencias entre ambos.

Precisaron dosis suplementarias de neostigmina 4 pacientes del grupo A (2 con un BNM profundo de 0-1 respuestas al TOF

y 2 con BNM superficial de 4 respuestas al TOF) y 1 paciente del grupo V (BNM intenso de 2 respuestas al TOF). Más pacientes necesitaron dosis adicionales de atropina, 7 del grupo A y 11 del grupo V, debido a los efectos secundarios de la neostigmina, fundamentalmente bradicardia (Tabla 1). En ningún caso se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Se observó un predominio de efectos secundarios a nivel global en el grupo del atracurio (p=0,027) fundamentalmente a expensas de sialorrea, náuseas y vómitos (Tabla 7). La discordancia en la significación estadística al atribuir un efecto secundario por paciente es debido a que algunos pacientes presentaron más de un efecto secundario a la vez.

No se registró ningún caso de recurarización postanestésica (tiempo de estancia mínimo en la URPA de 3 horas).

Tabla 6. Recuperación del bloqueo neuromuscular.

	Grupo del ATRACURIO (n = 62)		Grupo del VECURONIO (n = 57)	
	número	%	número	%
TOF-ratio > 75%	16	25,8	11	21,1
TOF-ratio < 75%	7	11,3	10	19,2
TOF 0 – 1 respuestas				
TOF-ratio < 75%	4	6,5	6	11,5
TOF 2 respuestas				
TOF-ratio < 75%	3	4,8	4	7,6
TOF 3 respuestas				
TOF-ratio < 75%				
TOF 4 respuestas	32	51,6	26	50

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 7. Incidencia de efectos secundarios.

Efecto secundario	Grupo del ATRACURIO (n = 62)		Grupo del VECURONIO (n = 57)	
	número	%	número	%
Bradicardia	11	17,7	12	21,1
Bradiarritmias	2	3,2	0	0
Sialorrea	15	24,2	6	10,4
Nauseas	15	24,2	6	10,5
Vómitos	8	12,9	3	5,3
Hiperperistaltismo	0	0	0	0
Broncoconstricción	0	0	0	0
Broncoespasmo	0	0	0	0
Alergia	0	0	0	0
Recurarización	0	0	0	0

Hay diferencias estadísticamente significativas en la incidencia global de efectos secundarios ($p=0,027$) en el análisis comparativo entre los grupos del atracurio y del vecuronio.

DISCUSIÓN

Las poblaciones estudiadas no presentan diferencias estadísticamente significativas, por lo cual los 2 grupos se consideraron homogéneos, descartando el factor demográfico como causa de posible error o interferencia en los resultados. El predominio de pacientes con sexo femenino se debe exclusivamente a la presencia de cirugía ginecológica en las series, si bien este factor no aparece ser influyente sobre el bloqueo neuromuscular no despolarizante²⁷, al igual que sucede con la altura²⁸.

La duración media de las anestias (aproximadamente 2 horas) es también un factor importante a considerar, ya que la pérdida de calor no suele ser demasiado intensa en procedimientos quirúrgicos cortos. De todos modos la influencia de la hipotermia severa sobre el bloqueo neuromuscular no despolarizante es controvertida, ya que algunos autores opinan que induce una potenciación²⁹ mientras otros no sustentan esta afirmación en su globalidad, manteniéndola sólo para el grupo de los miorelajantes no despolarizantes derivados esteroideos, sobre todo pancuronio y vecuronio³⁰. Para la hipotermia moderada, el efecto sobre el bloqueo neuromuscular está aun más discutido, apuntándose la existencia de modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los BNMND³¹⁻³² por algunos estudios mientras

que otros no hallan variaciones³³. En cualquiera de los casos, las medidas de protección térmica de los pacientes, así como la corta duración de los procedimientos quirúrgicos redujeron la habitual hipotermia de los pacientes anestesiados a un grado mínimo y sin influencia perceptible sobre la recuperación del BNM. Al excluirse también los pacientes con patologías asociadas, tratamientos farmacológicos coexistentes y alteraciones iónicas o del equilibrio ácido-base (fundamentalmente la acidosis con curarización neostigminarresistente³⁴⁻³⁵ o la recuperación del bloqueo inducido por atracurio en caso de alcalosis³⁶) se disminuye la posibilidad de alteración de los resultados obtenidos.

Estos demuestran la utilidad de las dosis bajas empleadas de neostigmina (en función del peso y del grado de BNM-R), a diferencia de las dosis recomendadas tradicionalmente de 0,07 mg/kg³⁷. Respecto a la dosis total de neostigmina empleada, se observa que es más baja que la utilizada por otros investigadores del mismo campo, como Goldhill y col (de 0,03 a 0,08 mg/kg en función de la profundidad del bloqueo por pancuronio)³⁸ o Harper y col (0,02, 0,04 ó 0,08 mg/kg en bloqueos por atracurio profundos (recuperación del 5-10% del T1) o superficiales (recuperación del 40-50% del T1)³⁹. Estos últimos autores coinciden además en señalar que para

BNM-R superficiales las dosis más altas de neostigmina no aportan ninguna ventaja frente a las reducidas (0,02 mg/kg), mientras en bloqueos profundos, la dosis anterior es capaz de revertir la curarización residual, pero más lentamente que dosis de 0,04 mg/kg (dosis de 0,08 mg/kg no obtienen mejores resultados e incrementan el riesgo de efectos secundarios). Para bloqueos por vecuronio, Johnson y Harper⁴⁰ recomiendan la utilización de 0,04 mg/kg (frente a 0,01 ó 0,02 mg/kg) con indiferencia del grado de curarización residual, basándose simplemente en el tiempo necesario para la reversión, ya que todas las dosis inducían la recuperación en bloqueos profundos (recuperación del 5-10% del T1) o superficiales (recuperación del 40-50% del T1).

Independientemente de la dosis empleada, queda claro que con dosis bajas de neostigmina se puede revertir el BNM-R, persistiendo tres aspectos sobre los cuales es necesario reflexionar:

- 1º. Determinar el momento óptimo para antagonizar BNM-R. Clásicamente se recomienda esperar a tener respuestas al TOF. Al principio se sugerían al menos 2 a 3 respuestas al TOF, posiblemente influenciado por la mayor duración de acción de los antiguos BNMND (pancuronio), si bien con la introducción del atracurio y del vecuronio, este nivel mínimo de recuperación se redujo a 1-2 respuestas al TOF. A la vista de los resultados obtenidos en el presente trabajo, queda patente la posibilidad de revertir bloqueos profundos con 0 respuestas al TOF (siempre lógicamente que ese bloqueo no se deba a la inmediata administración de BNMND hace breves instantes a dosis considerables –por ejemplo, al despertar un paciente tras una intubación fallida relajado con una dosis de intubación de un BNMND-. En este caso, lo más prudente es esperar, y si fuera necesaria la antagonización del bloqueo mantener una estrecha monitorización neuromuscular del paciente).
- 2º. Otro aspecto importante en la reversión del bloqueo con dosis bajas de neostigmina consiste en ver hasta qué punto se pueden reducir las dosis. Los

trabajos anteriormente revisados demuestran que en ocasiones es sólo cuestión de esperar un poco más de tiempo la diferencia entre una dosis y otra mayor (a menudo pocos minutos más compensan reducir el riesgo de efectos secundarios en ciertos pacientes). La administración de 0,625 mg de neostigmina a pacientes con bloqueos del 5-10% del T1 inducidos por atracurio o vecuronio, se ha observado que apenas acelera el tiempo de obtención de un TR del 75% comparado con la recuperación espontánea. En cambio dosis de 1,25 mg son tan eficaces como 2,5 ó 5 mg de neostigmina⁴¹. Parece claro entonces que la dosis mínima debe ser superior a 0,625 mg (porque no acelera la reversión del BNM-R) e inferior a 2,5 mg (para reducir la incidencia de efectos secundarios), dosis concordantes con las utilizadas en el presente trabajo.

- 3º. El último punto a tratar concierne a la incidencia de efectos secundarios. Es evidente que al reducir las dosis de neostigmina también lo hace el riesgo de sus efectos secundarios, ninguno de ellos de importancia clínica en los pacientes que los manifestaron. La mayor frecuencia de sialorrea, náuseas y vómitos en el grupo del atracurio condiciona la diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de la incidencia global de efectos secundarios. Es difícil considerar si la neostigmina es la causante última de ellos, porque otros muchos factores pueden favorecer la aparición de náuseas y vómitos. Respecto a la sialorrea, podría deberse a una mayor presencia de pacientes fumadores en el grupo del atracurio. De todos modos, es un tema a tratar en investigaciones ulteriores.

En el presente trabajo no ha existido ningún caso de recurarización, así como tampoco se han descrito en los grupos de investigación que han empleado neostigmina a dosis bajas. En cambio, son frecuentes (y preocupantes) las citas que detallan la incidencia de BNM-R en pacientes en las URPA⁴². Sin entrar en el debate de la necesidad o no de la antagonización sistemática del BNM-R, hay que considerar

que el control estricto de la monitorización neuromuscular, así como el buen criterio del anestesiólogo son herramientas indispensables al valorar el grado de recuperación neuromuscular. La posibilidad de revertir el BNM-R con dosis bajas de neostigmina facilita su empleo en caso de duda razonable de la existencia de curarización, ya que reduce el riesgo de efectos secundarios, algo totalmente deseable (a menudo imprescindible) en cierto tipo de pacientes, donde la neostigmina puede provocar situaciones peligrosas (ej. interacciones con fármacos beta - bloqueantes). Además el uso de BNMND de duración de acción intermedia facilita la utilización de dosis reducidas de anticolinesterásicos, al eliminarse su efecto más rápidamente, ya que en ese caso, una curarización leve en un paciente sano no supone un riesgo vital, al ser rápidamente recuperada la función neuromuscular. De todos modos, el ajuste de dosis en función del grado de recuperación, tal y como se realiza en el presente trabajo es recomendable, ya que no es lo mismo revertir un bloqueo profundo que uno superficial.

En conclusión, la reversión farmacológica del bloqueo neuromuscular residual con dosis bajas de neostigmina y atropina ajustadas al grado de bloqueo es efectiva incluso en bloqueos profundos y reduce el riesgo de efectos secundarios de estos fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. PALMER T. Agentes anticolinesterasa. En: Goodman y Gilman: las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed Panamericana 1968; 7ª Ed. 121-138.
2. MORGAN GE, MIKHAIL MS. Cholinesterase inhibitors. En Morgan GE, Mikhail MS, Clinical anesthesiology. Ed. Appleton & Lange (Stamford), 1996: 165-171.
3. BRAGA MF, ROWAN EG, HARVEY AL, BOWMAN WC. Prejunctional action of neostigmine on mouse neuromuscular preparations. *Br J Anaesth* 1993; 70: 405-410.
4. MASELLI RA, LEUNG C. Analysis of anticholinesterase-induced neuromuscular transmission failure. *Muscle Nerve* 1993; 16: 548-553.
5. AMAKI Y, KOBAYASHI K, KANEKO M. The effect of neostigmine and edrophonium on the MEPP frequency. *Masui* 1989; 38: 760-766.
6. DEANA A, SCUKA M. Time course of neostigmine action on the endplate response. *Neurosci Lett* 1990; 118: 82-84.
7. URAMOTO I, WATANABE K, TOTSUKA T. A possible interpretation for difference in neostigmine induced changes of spontaneous activities and evoked muscle potentials between rat medial gastrocnemius and soleus muscles. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1993; 20: 21-26.
8. KIMURA I, KONDOH T, KIMURA M. Postsynaptic nicotinic ACh receptor-operated Ca²⁺ transients with neostigmine in phrenic nerve-diaphragm muscles of mice. *Brain-Res* 1990; 507: 309-311.
9. SMITH JA, SPRIGGS TL. Evidence for a postsynaptic action of neostigmine on muscarinic receptors in the anococcygeus muscle of the rat. *J Pharm Pharmacol* 1989; 41: 231-235.
10. STALLARD S, PRESCOTT S. Postoperative urinary retention in general surgical patients. *Br J Surg* 1988; 75: 1141-1143.
11. PRATT CI. Bronchospasm after neostigmine. *Anaesthesia* 1988; 43: 248.
12. FLEMING NW, HENDERSON TR, DRETCHEN KL. Mechanisms of respiratory failure produced by neostigmine and diisopropyl fluorophosphate. *Eur J Pharmacol* 1991; 195: 85-91.
13. ARSURA EL, BRUNNER NG, NAMBA T, GROB D. Adverse cardiovascular effects of anticholinesterase medications. *Am J Med Sci* 1987; 293: 18-23.
14. DERRINGTON MC, HINDOCHA N, SMITH G. Evaluation of the combined effects of glycopyrrolate and neostigmine on the lower oesophageal sphincter. *Br J Anaesth* 1987; 59: 545-547.
15. WOOD JG, CHEUNG LY. Gastric contractions produce phasic changes in perfusion pressure. *Am J Physiol* 1991; 261: 158-165.
16. NOMURA T, FUKUDO S, MURANAKA M, IWASHI S, SASAKI M, SATAKE M et al. Impact of stress on serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 1432-1435.
17. HELJKE SA, SMITH G, KEY A. Comparison of the combined effects of atropine and neostigmine with atropine and edrophonium on the lower oesophageal sphincter. *Anaesthesia* 1991; 46: 628-631.
18. OLIVIERI L, PIERDOMINICI S, TESTA G, BORZOMATI E, BATTISTI G, ARRABITO G et al. Dehiscence of intestinal anastomoses and anaesthesia. *Ital J Surg Sci* 1988; 18: 217-221.
19. VARMA JS. Autonomic influences on colorectal motility and pelvic surgery. *World J Surg* 1992; 16: 811-819.

20. KING MJ, MILAZKIEWICZ R, CARLI F, DEACOCK AR. Influence of neostigmine on postoperative vomiting. *Br J Anaesth* 1988; 61: 403-406.
21. MAGNAN E, CATALDI M, GUILLAUME V, MAZZOCCHI, DUTOUR A, CONTE-DEVOLX et al. Neostigmine stimulates growth hormone-releasing hormone release into hypophysial portal blood of conscious sheep. *Endocrinology* 1993; 132: 1247-1251.
22. SOMMERS DK, MEYER EC, VAN-WYK M. The effect of neostigmine on metoclopramide-induced aldosterone secretion after the administration of muscarinic antagonists in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1990; 38: 401-403.
23. GORDH T JR, JANSSON I, HARTVIG P, GILLBERG PG, POST C. Interactions between noradrenergic and cholinergic mechanisms involved in spinal nociceptive processing. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989; 33: 39-47.
24. HARTVIG P, GILLBERG PG, GORDH T JR, POST C. Cholinergic mechanisms in pain and analgesia. *Trends Pharmacol Sci* 1989; Supl. 75-79.
25. FRITZE J, SOFIC E, MULLER T, PFULLER H, LANCIK M, RIEDERER P. Cholinergic-adrenergic balance: Part 2. Relationship between drug sensitivity and personality. *Psychiatry Res* 1990; 34: 271-279.
26. VIBY-MOGENSEN J, ENGBAERK J, ERIKSSON LI, GRAMSTAD L, JENSEN E, JENSEN FS ET AL. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40: 59-74.
27. PARKER CJR, HUNTER JM, SNOWDON SL. Effect of age, gender and anaesthetic technique on the pharmacokinetics of atracurium. *Br J Anaesth* 1993; 70: 38-41.
28. BEEMER GH, BJORKSTEN AR, CRANKSHAW DP. Effect of body build on the clearance of atracurium: implication for dose dosing. *Anesth Analg* 1993; 76: 1296-1303.
29. DENNY NM, KNEESHAW JD. Vecuronium and atracurium infusions during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1986; 41: 919-922.
30. BUZZELLO W, SCHLUERMANN D, POLLMAECHER T, SPILLNER G. Unequal effects of cardiopulmonary bypass-induced hypothermia on neuromuscular blockade from constant infusion of alcuronium, d-tubocurarine, pancuronium, and vecuronium. *Anesthesiology* 1987; 66: 842-846.
31. HEIER T, CALDWELL JE, SESSLER DI, MILLER RD. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1991; 74: 815-819.
32. LESLIE K, SESSLER DI, BJORKSTEN AR, MAYERI A. Mild hypothermia prolongs the duration of action of atracurium. *Anesthesiology* 1993;79: 930.
33. HEIER T, CALDWELL JE, SHARMA ML, GRUENKE LD, MILLER RD. Mild intraoperative hypothermia does not change the pharmacodynamics (concentration-effect relationship) of vecuronium in humans. *Anesth Analg* 1994; 78: 973-977.
34. MILLER RD, VAN-NYHUIS LS, EGER EI, WAY WL. The effect of acid-base balance on neostigmine antagonism of d-tubocurarine induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 1975; 42: 377-383.
35. GENCARELLI PJ, SWEN J, KOOT HW, MILLER RD. The effects of hypercarbia and hypocarbia on pancuronium and vecuronium neuromuscular blockades in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1983; 59: 376-380.
36. PLATT M, HAYWARD A, COOPER A, HIRSCH N. Effect of arterial carbon dioxide tension on the duration of action of atracurium. *Br J Anaesth* 1991; 66: 45-47.
37. MILLER RD, SAVARESE JJ. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. En: RD Miller's *Anesthesia*. New York, Churchill-Livingstone 1990; 389-435.
38. GOLDHILL DR, EMBREE PB, ALI HH, SAVARESE JJ. Reversal of pancuronium. Neuromuscular and cardiovascular effects of a mixture of neostigmine and glycopyrronium. *Anaesthesia* 1988; 43: 443-446.
39. HARPER NJ, WALLACE M, HALL IA. Optimum dose of neostigmine at two levels of atracurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1994; 72: 82-85.
40. JOHNSON RA, HARPER NJ. Antagonism of moderate degrees of vecuronium-induced neuromuscular block by small doses of neostigmine. *Br J Anaesth* 1989; 62: 483-487.
41. JONES JE, PARKER CJ, HUNTER JM. Antagonism of blockade produced by atracurium or vecuronium with low doses of neostigmine. *Br J Anaesth* 1988; 61: 560-564.
42. UEDA N, MUTEKI T, TSUDA H, INOUE S, NISHINA H. Is the diagnosis of significant residual neuromuscular blockade improved by using double-burst nerve stimulation? *Eur J Anaesthesiol* 1991; 8: 213-218.