



Betametasona: disminución de la duración del bloqueo neuromuscular inducido con rocuronio

Betamethasone: decreased duration of rocuronium induced neuromuscular block

Michelle López González,* Fernando Elizalde Flores,† María Elena Pinto Segura,§
José Luis Limón Aguilar,|| Amando Vara Fuentes*

RESUMEN

Introducción: Distintos fármacos influyen en la duración del bloqueo neuromuscular durante la anestesia general. **Objetivo:** Determinar el efecto de una dosis única de betametasona en la duración del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio. **Material y métodos:** Estudio observacional, aleatorizado, longitudinal y prospectivo. 36 pacientes adultos programados para colecistectomía laparoscópica recibieron 200 µg de betametasona intravenosa una hora previa a la cirugía (grupo A), previo a la inducción anestésica (grupo B) o en cuidados postanestésicos con recuperación íntegra del bloqueo neuromuscular (grupo C). El curso del tiempo del bloqueo neuromuscular con rocuronio (300 µg/kg) se evaluó usando aceleromiografía. La medición principal fue el tiempo transcurrido desde el inicio de la administración de rocuronio hasta la recuperación del índice tren de cuatro de 0.9. **Resultados:** El inicio de acción fue más corto en el grupo B (1.3 ± 0.1 min) comparado con el grupo A (1.4 ± 0.4 min) y C (1.6 ± 0.9 min). El índice de recuperación 25-75% fue menor en el grupo B (14 ± 7.8 min) en comparación con el grupo A (15.0 ± 11.1 min) y C (15.2 ± 11.1 min). **Conclusión:** El tiempo del bloqueo neuromuscular inducido con rocuronio disminuye aproximadamente 5% ante la administración de una dosis única de betametasona a la inducción anestésica.

Palabras clave: Bloqueo neuromuscular, betametasona, rocuronio, aceleromiografía, tren de cuatro.

Nivel de evidencia: II

ABSTRACT

Introduction: Different drugs influence the duration of neuromuscular block during general anesthesia. **Objective:** To determine the effect of a single dose of betamethasone on the duration of rocuronium-induced neuromuscular block. **Material and methods:** Observational, randomized, longitudinal and prospective study. Thirty six adult patients scheduled for laparoscopic cholecystectomy received 200 µg of betamethasone intravenously one hour prior to surgery (group A), before anesthetic induction (group B) or in the postanesthesia care room with full recovery of the neuromuscular block (group C). The time course of the neuromuscular block with rocuronium (300 µg/kg) was assessed using acceleromyography. The main measurement was the time elapse from the start of rocuronium administration until the recovery of train of four ratio of 0.9. **Results:** The start of action was shorter in group B (1.3 ± 0.1 min) compared to group A (1.4 ± 0.4 min) and C (1.6 ± 0.9 min). The recovery index 25-75% was lower in group B (14 ± 7.8 min) compared to group A (15.0 ± 11.1 min) and C (15.2 ± 11.1 min). **Conclusion:** The time of rocuronium induced block decreases approximately 5% before the administration of a single dose of betamethasone during induction of anesthesia.

Keywords: Neuromuscular block, betamethasone, rocuronium, acceleromyography, train of four.

Level of evidence: II

* Médico residente de tercer año del Servicio de Anestesiología, Hospital Ángeles

Clinica Londres; Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle.

† Médico adscrito del Servicio de Anestesiología, Hospital Ángeles Clínica Londres.

§ Médico adscrito del Servicio de Anestesiología, Hospital Ángeles Clínica Londres; Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, División de Postgrado.

|| Médico adscrito del Servicio de Cirugía General con subespecialidad en Laparoscopia, Hospital Ángeles Clínica Londres.

Recibido para publicación: 20/03/2019. Aceptado: 10/06/2019.

Correspondencia:

Dra. Michelle López González

Calle Durango Núm. 50, Col. Roma Norte, 06700,
Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, Tel: 55 2894 3665.
E-mail: milogo1000@hotmail.com

Abreviaturas:

BNM = Bloqueo neuromuscular.

TOF = Tren de cuatro.



INTRODUCCIÓN

Los glucocorticoides son fármacos antiinflamatorios, antialérgicos e inmunosupresores derivados del cortisol o hidrocortisona, esencial para la adaptación al estrés físico o emocional.¹⁻³ Los esteroides y su uso en el área de la anestesiología han sido objeto de estudio en más de 500 protocolos de investigación en los últimos 10 años de acuerdo al *National Center for Biotechnology Information* (PubMed).⁴ En el contexto perioperatorio los corticoides sintéticos han sido administrados buscando fines terapéuticos de diversa índole: prevención de la náusea y vómito posoperatorio (NVPO), manejo de la vía aérea comprometida (broncoespasmo, espasmo laríngeo y ataque asmático agudo), lesión de la médula espinal, tratamiento del edema cerebral agudo, atenuación de la respuesta inflamatoria postquirúrgica y manejo del dolor postoperatorio^{5,6} al inhibir la producción de mediadores inflamatorios como las prostaglandinas bloqueando las vías de las ciclooxygenasas y lipooxygenasas en la cadena inflamatoria.⁷

La betametasona es un potente glucocorticoide (25 veces más en comparación con el cortisol) de vida media prolongada (de 36 a 72 horas)⁸ con propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras y que ha sido investigada en pocos estudios previos en cuanto a sus propiedades antieméticas y analgésicas postoperatorias. Posee una vida media en plasma de cinco horas y una actividad biológica en los tejidos mayor de 48 horas. Su dosis equipotente al cortisol es de 0.75 mg.⁹

Aasboe y colaboradores demostraron en un estudio aleatorizado y doble ciego, que la administración en el preoperatorio de una sola dosis de betametasona (12 mg IM) posee un efecto analgésico y antiemético significativo dentro de las primeras 24 horas del postoperatorio de *hallux valgus* y enfermedad hemoroidal.¹⁰

Se han descrito numerosas interacciones medicamentosas con los esteroides, siendo de nuestro principal interés el observado con los bloqueadores neuromusculares (BNMs), fármacos que al bloquear la actividad muscular esquelética se utilizan fundamentalmente con tres propósitos: 1. Proveer condiciones de intubación buenas y atraumáticas; 2. Proveer parálisis muscular; 3. Facilitar el control de la ventilación.¹¹ Dicha interacción consiste en la disminución de la potencia de los BNMs a través de un mecanismo aún desconocido, la cual no se limita a una sola clase de BNMs o glucocorticoides.¹² Se ha demostrado que en pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con prednisona, la duración del bloqueo neuromuscular se redujo posterior a la ad-

ministración de atracurio o rocuronio. Asimismo, en pacientes bajo tratamiento con betametasona varios meses previos el efecto del bloqueo neuromuscular del vecuronio también se vio atenuado.¹³ Se han descrito efectos similares con dexametasona y metilprednisolona en ambientes experimentales.^{14,15} Todas las investigaciones descritas previamente se realizaron en pacientes con tratamientos a largo plazo, por ello aún no está claro si una dosis única de esteroide tenga un efecto similar.

El objetivo del presente estudio fue determinar el efecto de una dosis única de betametasona en tres momentos (una hora previa a la cirugía, a la inducción anestésica y a la recuperación del bloqueo neuromuscular) en la duración del bloqueo neuromuscular inducido con rocuronio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional, aleatorizado, longitudinal y prospectivo realizado entre octubre de 2017 y marzo de 2018. Bajo lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud (título segundo, capítulo I) y la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 y previa aprobación de los Comités de Investigación y Ética del Hospital Ángeles Clínica Londres se obtuvieron los consentimientos informados por escrito debidamente firmados por cada paciente. Se incluyeron individuos de ambos sexos, entre 18 y 60 años de edad, clasificación ASA I y II, con un IMC < 30 kg/m² programados para colecistectomía laparoscópica electiva bajo anestesia general balanceada. Los criterios de exclusión fueron pacientes con enfermedades crónico degenerativas descontroladas, tratamiento antirretroviral por VIH, tratamiento esteroideo de larga evolución, tratamientos con medicamentos que interfieran con el bloqueo neuromuscular (aminoglucósidos, tetraciclina, bloqueadores de calcio, magnesio, etcétera), embarazadas, enfermedades de la colágena o neuromusculares, físico culturistas, insuficiencia renal o hepática.

El tamaño de la muestra se obtuvo mediante la aplicación de la fórmula de comparación de dos proporciones, ajustando las pérdidas a 10%. Con un nivel alfa de 0.05, una potencia de prueba de 90% y un nivel estadístico de 80% se obtuvo un total de 36 pacientes. Fueron asignados a uno de tres grupos mediante una tabla de números aleatorizados para la aplicación de betametasona (200 µg/kg) vía intravenosa: grupo A¹² una hora previa a la cirugía, grupo B¹² previo a la inducción anestésica y grupo C¹² en

la sala de cuidados postanestésicos con recuperación íntegra del bloqueo neuromuscular.

La inducción anestésica se realizó con midazolam 30 µg/kg IV, fentanilo 2 µg/kg IV, propofol 1 mg/kg IV. El mantenimiento anestésico se llevó a cabo con desflurano 1 CAM. Las variables hemodinámicas se mantuvieron en parámetros normales ($\pm 20\%$ de los valores de referencia) mediante la administración de dosis adicionales de propofol y fentanilo en presencia de taquicardia o hipertensión arterial, y de efedrina o atropina en caso de hipotensión o bradicardia.

La transmisión neuromuscular fue evaluada mediante aceleromiografía (TOF Watch SX; Essex Pharma GmbH, Munich, Germany) en el músculo aductor del pulgar usando electrodos transcutáneos de plata/cloruro de plata (electrodos de electrocardiograma; 3M Red Dot). Para minimizar los cambios inducidos por movimiento en la respuesta de la contracción, la mano de los pacientes se fijó cuidadosamente a la bracera con un campo quirúrgico. La estimulación neuromuscular inició después de la inducción anestésica. Para establecer el valor control de la altura de la contracción de 100%, el aceleromiógrafo fue calibrado para realizar estímulos TOF supramáximos (duración de 0.1 ms) de 2 Hz cada 15 segundos. La primera de las cuatro respuestas se consideró como la altura de la contracción (T1).

Una vez obtenidos los valores basales de T1 y TOF, en los tres grupos se administró rocuronio a 300 µg/kg IV (pacientes electivos especialmente con el uso concomitante de opioides pueden ser intubados con 1 DE95). Se realizaron las siguientes mediciones: tiempo de inicio de bloqueo neuromuscular (tiempo comprendido entre el inicio de la administración del rocuronio y la depresión máxima de T1), duración clínica o duración T1 25% (tiempo comprendido entre la administración del rocuronio y la recuperación de 25% de la altura de la contracción de T1); recuperación 75% (tiempo comprendido entre la administración del rocuronio y la recuperación de 75% de la altura de la contracción de T1); índice de recuperación 25-75% (intervalo de tiempo de 25 a 75% de recuperación de la altura de la contracción); índice TOF 0.9 (tiempo comprendido desde la inyección del rocuronio hasta la recuperación del bloqueo neuromuscular con un índice TOF de 0.9). Todos los datos fueron recolectados en hojas de registro durante el periodo de medición (Figura 1).

El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico GrahPad Prism Versión 6.0 para Mac (GrahPad Software, La Jolla, California USA). Los datos que no se distribuyeron normalmente se compararon

usando el análisis de varianza de una vía de Kruskal-Wallis en rangos, seguido de un análisis *post-hoc* de Dunns para comparaciones múltiples. Los datos distribuidos normalmente se compararon usando el análisis ANOVA de dos vías para datos repetidos en un tiempo, seguido de la prueba Holm-Sidak para todos los procedimientos de comparaciones múltiples. Todas las pruebas fueron de dos colas con un nivel de significancia $p \leq 0.05$ y una potencia de 90%. Los datos fueron corregidos para comparaciones múltiples (corrección de Bonferroni).

RESULTADOS

Se evaluó un total de 36 pacientes, 12 por cada grupo. En dos pacientes del grupo A, en uno del grupo B y en tres del grupo C el procedimiento quirúrgico finalizó antes de que se alcanzara la recuperación completa del bloqueo neuromuscular; estos pacientes se mantuvieron anestesiados hasta lograr un índice TOF de 0.9.

Se observa que los datos demográficos no difirieron significativamente entre los grupos (Tabla 1).

Curso del tiempo del bloqueo neuromuscular: Las dosis administradas de betametasona y rocuronio en los tres grupos no mostraron diferencias significativas. La transmisión neuromuscular fue evaluada por el método de aceleromiografía (TOF Watch SX) en el aductor del pulgar.

Se midió la altura de contracción muscular basal sin efecto del rocuronio mediante un estímulo simple T1 (%) y el TOF (%); los resultados fueron similares en los tres grupos. Posterior a la administración del relajante muscular no despolarizante se tomó el tiempo de inicio de acción siendo similar en todos los grupos. Sin embargo, los resultados difirieron significativamente con respecto a la duración clínica, el índice de recuperación 25-75% y recuperación del bloqueo neuromuscular con un índice TOF de 0.9 (Tabla 2 y Figura 2).

DISCUSIÓN

Hemos demostrado que la administración de una dosis única de betametasona previo a la inducción anestésica disminuye el tiempo de inicio de acción así como la duración del bloqueo neuromuscular inducido con rocuronio en 5%, observándose en el índice de recuperación 25-75% (grado real de recuperación de un BNM). Aunque con menor significancia, la aplicación de betametasona una hora previa a la cirugía también influye en el curso del bloqueo neuromus-

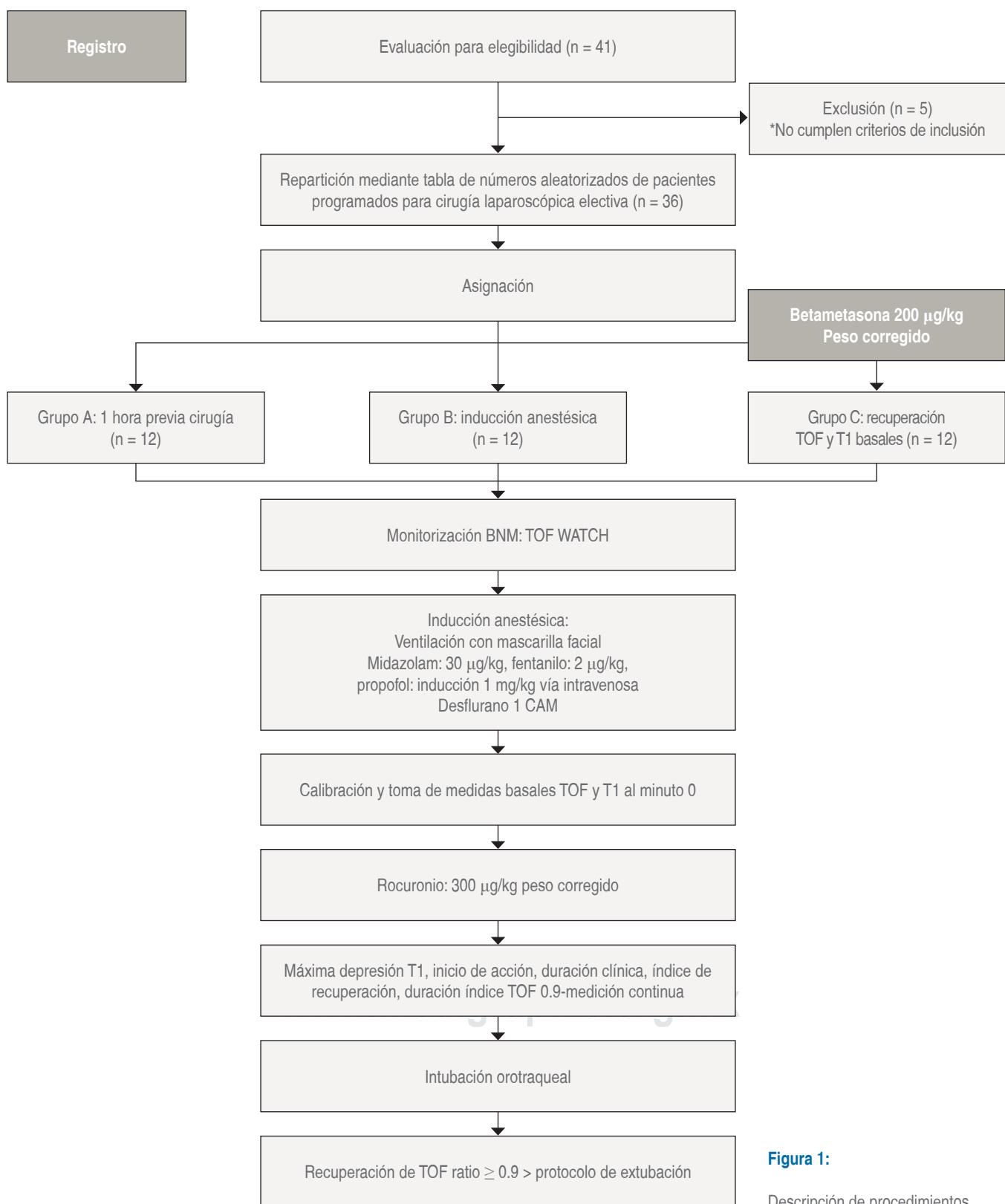


Figura 1:
Descripción de procedimientos.

cular, con la que se observa una recuperación más rápida de 0.9 del índice TOF (control completo de la musculatura faríngea y respuesta ventilatoria normal a la hipoxia).

El uso de betametasona horas previas a la cirugía es un diseño experimental y no un concepto que se utilice en la clínica rutinaria. De hecho, los esteroides usualmente se inyectan previo a la cirugía durante la inducción anestésica debido a la aparición tardía de sus efectos terapéuticos. La administración de glucocorticoides (betametasona o dexametasona) para la profilaxis de NVPO es una medida terapéutica cotidiana en nuestra unidad hospitalaria; por lo tanto, la intención fue proporcionar el medicamento a todos los pacientes lo más temprano posible para obtener su efecto profiláctico en tiempo, independientemente del grupo. Dicho lo anterior, la inyección posterior a

Tabla 1: Características de los pacientes que recibieron betametasona.

	Grupo A (n = 12)	Grupo B (n = 12)	Grupo C (n = 12)
Edad (años)	47.2 ± 19.7	53.1 ± 15.3	45.1 ± 16.5
Peso (kg)	67.2 ± 10.3	69.2 ± 9.7	65.5 ± 10.3
Peso corregido (kg)	59.9 ± 17.2	66.5 ± 5.5	66.4 ± 3.8
Talla (cm)	164.2 ± 10.0	162.5 ± 6.0	161.5 ± 10.3
IMC (kg/m ²)	25.1 ± 4.3	26.1 ± 3.1	25 ± 2.9

Los valores son media ± desviación estándar.

Tabla 2: El efecto de la administración de la betametasona en el curso del bloqueo neuromuscular inducido con rocuronio.

	Grupo A (n = 12)	Grupo B (n = 12)	Grupo C (n = 12)
Rocuronio (mg)	19.0 ± 2.7	19.3 ± 2.2	19.3 ± 2.9
Betametasona (mg)	12.6 ± 1.8	12.9 ± 1.5	13.0 ± 2.3
T1 basal (%)	100.3 ± 2.2	106.6 ± 5.4	96.4 ± 27.7
TOF basal (%)	102.4 ± 7.7	104.3 ± 6.0	101.8 ± 7.1
Inicio de acción (min)	1.4 ± 0.4	1.3 ± 0.1	1.6 ± 0.9
Duración T1 25% (min)	21.8 ± 9.1	31.4 ± 10.2	20.3 ± 7.7
Recuperación 75% (min)	36.9 ± 16.9	45.7 ± 14.7	35.7 ± 15.5
Índice recuperación 25-75% (min)	15.0 ± 11.1	14 ± 7.8	15.2 ± 11.1
TOF-ratio 0.9 (%)	92.4 ± 7.1	93.8 ± 5.4	91.7 ± 6.3
TOF-ratio 0.9 (min)	48.5 ± 16.5	60.5 ± 10.4	51.0 ± 15.3

Los valores son media ± desviación estándar o número (o proporción).

Grupo A = betametasona 200 µg/kg una hora antes de la cirugía;
grupo B = betametasona 200 µg/kg previo a la inducción anestésica;
grupo C = betametasona 200 µg/kg en el área de recuperación.
 $p < 0.05$ grupo B vs. grupo A. $p < 0.05$ grupo B vs. grupo C.

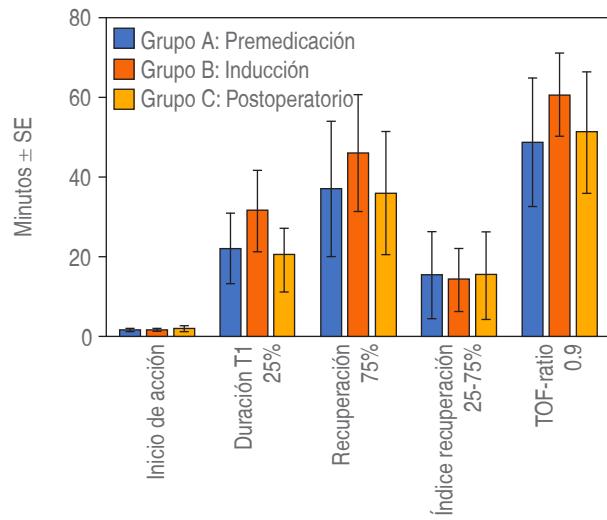


Figura 2: Duración del bloqueo neuromuscular en pacientes que recibieron betametasona.

Grupo A = betametasona 200 µg/kg una hora antes de la cirugía; grupo B = betametasona 200 µg/kg previo a la inducción anestésica; grupo C = betametasona 200 µg/kg en el área de recuperación. $p < 0.05$ grupo B vs. grupo A. $p < 0.05$ grupo B vs. grupo C.

la finalización de las mediciones no influyó en los resultados obtenidos.

La dosis de rocuronio usada en nuestro estudio (0.3 mg/kg) es sustancialmente menor en comparación con las dosis administradas de manera rutinaria. Sin embargo, las Guías de Buena Práctica en Investigación Clínica recomiendan el uso de dosis bajas para evaluar el inicio y el curso temporal del bloqueo neuromuscular. La práctica de intubación traqueal sin BNM podría conllevar a una mayor incidencia de daños en las cuerdas vocales o de condiciones difíciles para la intubación, por lo que no se recomienda para situaciones clínicas de rutina. En retrospectiva, la colocación inicial de una mascarilla laríngea seguida de la intubación traqueal posterior al establecimiento del bloqueo neuromuscular podría haber sido una alternativa en el diseño del estudio.

Diversos estudios han demostrado la disminución en el tiempo del bloqueo neuromuscular inducido con vecuronio, atracurio y rocuronio en pacientes en tratamiento con glucocorticoides. El grupo de pacientes bajo terapia con dicho grupo farmacológico es pequeño. En contraste, el uso en anestesia de dosis únicas de corticoides es frecuente debido a sus propiedades antieméticas, antiinflamatorias y analgésicas.

Acorde a nuestros resultados se demostró que la betametasona produce un efecto relativamente rápido en el curso del bloqueo neuromuscular; obser-

vando una disminución significativa en el tiempo de este último en los pacientes que recibieron glucocorticoide a la inducción anestésica, por lo que se deduce que la betametasona probablemente tenga un efecto antagonista directo en la placa motora terminal. Sin embargo, no es posible definir con exactitud el intervalo de tiempo requerido para producir algún efecto en el bloqueo neuromuscular.

Una duración menor del bloqueo neuromuscular disminuye el riesgo de parálisis residual en el posoperatorio, pero se aumenta la posibilidad de un bloqueo neuromuscular insuficiente con los riesgos siguientes de presentar movimiento-ventilación en el transquirúrgico, broncoespasmo, laringoespasmo, etcétera. En ciertos escenarios (neurocirugía) se administran dosis elevadas o por períodos prolongados de glucocorticoides. En estos casos, el bloqueo neuromuscular debe ser incluso menor que lo observado en el presente estudio. Por todo lo anterior, el monitoreo neuromuscular debe ser una recomendación de primera línea para los anestesiólogos.

CONCLUSIONES

De los resultados anteriores podemos concluir:

- El efecto de los glucocorticoides es clínicamente relevante durante el transoperatorio y posoperatorio; tiene grandes beneficios, por lo que se administra de forma rutinaria para la prevención de náusea y vómito postoperatorio (NVPO), el manejo de la vía aérea comprometida, la disminución a la respuesta inflamatoria, el manejo del dolor agudo y crónico, reacciones alérgicas y anafilácticas, entre otras.
- A todos los pacientes se les administró betametasona, independientemente del grupo perteneciente para obtener su efecto benéfico. La administración de betametasona posterior a la finalización de las mediciones (grupo C) no influyó en los resultados obtenidos.
- De acuerdo a los resultados, se deduce que una dosis única de betametasona administrada al momento de la inducción anestésica disminuye el tiempo del bloqueo neuromuscular cerca de 5% y

probablemente tenga un efecto antagonista directo en la placa motora terminal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Serra H, Roganovich JM, Rizzo LF. Glucocorticoides: paradigma de medicina traslacional de lo molecular al uso clínico. Medicina. 2012; 72 (2): 158-170.
2. Pascuzzo C. Glucocorticoides. En: Farmacología básica, Ed. El depósito de Ley; 2008, p. 855-865.
3. Martínez H, Montenegro P, Restrepo JF, Rondón F, Quintana G, Iglesias A. Historia de los glucocorticoides. Rev Colomb Reumatol. 2010; 17 (3): 147-171.
4. Soltesz S, Fraisi P, Noé KG, Hinkelbein J, Mellinghoff H, Mencke T. Dexamethasone decreases the duration of Rocuronium-induced neuromuscular block: a randomised controlled study. Eur J Anaesthesiol. 2014; 31: 417-422.
5. Grover VK, Babu R, Bedi SPS. Steroid therapy-current indications in practice. Indian Journal of Anaesthesia. 2007; 51 (5): 389-393.
6. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac A, Kranke P, Meyer TA et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. Anesth Analg. 2014; 118: 85-113.
7. Apfel CC, Jeindrich FM, Jukar-Rao S. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. Br J Anaesth. 2012; 109: 742-753.
8. De Oliveira GS, Almeida MD, Benzon HT, McCarthy RJ. Perioperative single dose systemic dexamethasone for postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Anesthesiology. 2011; 115: 575-588.
9. De Oliveira GS Jr, Castro-Alves LJ, Ahmad S, Kendall MC, McCarthy RJ. Dexamethasone to prevent postoperative nausea and vomiting: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Anesth Analg. 2013; 116: 58-74.
10. Aasboe V, Raeder JC, Grogaard B. Bethamethasone reduces postoperative pain and nausea after ambulatory surgery. Anesth Analg. 1998; 87: 319-323.
11. Soltesz S, Mencke T, Stunz M, Diefenbach C, Ziegeler S, Molter GP. Attenuation of a rocuronium-induced neuromuscular block in patients receiving prednisolone. Acta Anaesthesiol Scand. 2009; 53: 443-448.
12. Soltesz S, Mencke T, Mey C, Röhrig S, Diefenbach C, Molter GP. Influence of a continuous prednisolone medication on the time course of neuromuscular block of atracurium in patients with chronic inflammatory bowel disease. Br J Anaesth. 2008; 100: 798-802.
13. Parr SM, Robinson BJ, Rees D, Galletly DC. Interaction between betamethasone and vecuronium. Br J Anaesth. 1991; 67: 447-451.
14. Kindler CH, Verotta D, Gray AT, Gropper MA, Yost CS. Additive inhibition of nicotinic acetylcholine receptors by corticosteroids and the neuromuscular blocking drug vecuronium. Anesthesiology. 2000; 92: 821-832.
15. Haberer JP. Farmacología de los curares. EMC, Anesthésic Réanimation. 2017; 36-355-A-10.