

Sugammadex[®]: Nuevas Reflexiones Sobre la Reversión

El Sugammadex[®], recientemente lanzado al mercado brasileño, es una gamaciclodextrina modificada que está presentando resultados favorables en lo que se refiere a la reversión del bloqueo motor, principalmente la del rocuronio. Una de las grandes ventajas de ese agente sobre la neostigmina, es que posibilita la reversión del relajamiento cuando el paciente todavía está profundamente anestesiado. Sin embargo, al usar el Sugammadex[®] en esa condición de profundo bloqueo, se ha registrado un fenómeno que hasta entonces no se había observado: la recuperación del TOF (*train-of-four*) antes de la plena recuperación de T1 (*single twitch*), con una diferencia de hasta 5 minutos entre esas dos formas de neuroestimulación¹. El concepto de recuperación satisfactoria incluye solamente el retorno del TOF > 0,9 o, como nos dicen las recientes recomendaciones, en torno de 1^{2,3}.

La monitorización de la transmisión neuromuscular (TNM), se diferencia de otras usadas en la anestesia como, por ejemplo, de la oximetría de pulso, porque existe la necesidad de interpretar los datos suministrados por el estimulador de nervios periféricos.

Para una mejor comprensión, podemos dividir los fenómenos de la TNM en tres partes distintas: los procesos presinápticos, los relacionados con la hendidura y con la membrana basal, y los postsinápticos o musculares. En el primero, un mayor destaque recae sobre la motoneurona A α , identificando los receptores nicotínicos o neuronales, además de los canales de calcio y potasio voltaje-dependientes, estructuras fundamentales para el control de la entrada de calcio en la neurona⁴. Esos receptores presentan unas particularidades que los diferencian de los denominados musculares, como la presencia de solamente dos tipos de subunidades, las α 2-10 y las β 2-4, y la ausencia de margen de seguridad⁴⁻⁸. Esa última característica está relacionada con un mecanismo de *feedback* positivo por la estimulación del receptor nicotínico del tipo α 3 β 2, a la liberación adicional de acetilcolina, en presencia de estímulos de fuerte intensidad.

Cuando el receptor neuronal está ocupado por un bloqueante neuromuscular (BNM) adespolarizante, no ocurre el mecanismo de *feedback* positivo y de liberación adicional de acetilcolina, y en presencia de un estímulo de fuerte intensidad, el músculo no mantiene una contracción intensa, o sea, que presenta fatiga. Otros mecanismos, además del bloqueo de receptores nicotínicos neuronales, parecen estar involucrados en el apareamiento de la fatiga, conforme a lo demostrado en la preparación músculo-nervio frénico. Entre ellos se pueden citar, la acción de la facilitación de los receptores muscarínicos tipo 1 (M1) y/o la acción inhibitoria de los del tipo 2 (M2)⁹. En la monitorización clínica esa fatiga está caracterizada por un TOF < 0,9^{2,10,11}.

Fisiológicamente las moléculas de acetilcolina que no fueron destruidas en la hendidura sináptica por la acetilcolinesterasa, y llegan al receptor nicotínico muscular y lo invaden, generando así la apertura del poro central del receptor, representado por las cadenas M2-M4, situadas en la porción transmembránica del sarcolema^{4,8}. Por ese poro, entran hacia el medio intracelular, las moléculas de sodio hidratadas con la generación de un potencial de acción. El potencial eléctrico estimula los receptores de sodio voltaje-dependientes yuxtapuestos a los receptores nicotínicos musculares, que permiten, entonces, la entrada adicional de sodio, ampliando así el potencial de acción. Esa despolarización de la membrana libera moléculas de calcio intracelular, que a su vez, generan una contracción muscular. La contracción muscular o el mecanismo postsináptico se evalúan en el monitor por la respuesta al estímulo aislado, el T1.

En presencia de un BNM adespolarizante que compite con la acetilcolina por los sitios de adhesión en los receptores nicotínicos musculares, existe la disminución de la contracción muscular, representada por una depresión de T1, una vez que la ocupación rebasa el margen de seguridad.

La succinilcolina, único representante de los BNM despolarizantes usados en la práctica clínica, no tiene una afinidad con los receptores nicotínicos neuronales en dosis convencionales y por tanto, no se evidencia fatiga en el monitor. Ella ocupa los receptores postsinápticos y reduce o elimina la contracción muscular, o sea, deprime o anula T1.

La administración de dosis elevadas de Sugammadex[®] para antagonizar los bloqueos profundos, recupera rápidamente el TOF y, por tanto, "libera" los receptores nicotínicos neuronales del BNM esteroideal, específicamente la neurona. Sin embargo, al contrario de la neostigmina, no genera el reestablecimiento de T1 en la misma proporción y velocidad, o sea, los receptores musculares continúan bloqueados con el rocuronio. Si usamos el monitor de la TNM, esa respuesta secundaria el estándar de un bloqueo parcial de la succinilcolina, o sea, una depresión de T1 con el mantenimiento del TOF.

Después de esas evidencias, nos quedan estos cuestionamientos: ¿se podría considerar la "reversión completa" del BNM con la depresión de T1 como presente todavía? ¿Por qué la rápida reducción de las moléculas de rocuronio repercute, en primer lugar, en los receptores neuronales, que justamente no tienen margen de seguridad? ¿Qué efectos posee esa droga que, en el monitor de la TNM, presenta el mismo estándar de un bloqueo parcial con la succinilcolina? ¿Cuál es la repercusión clínica de ese estándar de reversión?

La TNM es un mecanismo complejo, que continua sin tener respuestas definitivas. Muchas explicaciones han sido obtenidas con estudios en animales de laboratorio, en que la manipulación genética, y como resultado los animales

modificados, permite el entendimiento de los aspectos particulares de los nervios y de los músculos y su ocupación por venenos o xenobióticos. Esperamos que, con ese "nuevo" estándar de reversión después del uso de Sugammadex®, algunos conceptos y mecanismos de acción de los BNMs sobre la TNM, como también los relacionados con la propia reversión, sean nuevamente analizados en anestesiología.

Dra. Maria Cristina Simões de Almeida
Hospital Universitário
Universidade Federal de Santa Catarina

Dr. Giovanni de Figueiredo Locks
Hospital Universitário
Universidade Federal de Santa Catarina

REFERENCIAS

1. Staals LM, Driessen JJ, Van Egmond J et al. – Train-of-four ratio recovery often precedes twitch recovery when neuromuscular block is reversed by Sugammadex®. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011;55:700-707.
2. Plaud B, Debaene B, Donati F et al. – Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology*, 2010;112:1013-1022.
3. Capron F, Alla F, Hottier C et al. – Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? A probability approach to detect a mechanomyographic train-of-four ratio of 0.9. *Anesthesiology*, 2004;100:1119-1124.
4. Naguib M, Flood P, McArdle JJ et al. – Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002;96:202-231.
5. Faria M, Oliveira L, Timoteo MA et al. – Blockade of neuronal facilitatory nicotinic receptors containing alpha 3 beta 2 subunits contribute to tetanic fade in the rat isolated diaphragm. *Synapse*, 2003;49:77-88.
6. Johnson M, Gurley D, Dabrowski M et al. – Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors: a possible explanation for the train-of-four fade. *Anesthesiology*, 2006;105:521-533.
7. Changeux JP, Taly A – Nicotinic receptors, allosteric proteins and medicine. *Trends Mol Med*, 2008;14:93-102.
8. Unwin N – Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4A resolution. *J Mol Biol*, 2005; 346: 967-989.
9. Bornia EC, Bando E, Machinski M et al. – Presynaptic M1, M2, and A1 receptors play roles in tetanic fade induced by pancuronium or cisatracurium. *J Anesth*, 2009;23:513-519.
10. Kopman AF – Undetected residual neuromuscular block has consequences. *Anesthesiology*, 2008;109:363-364.
11. Kopman AF, Eikermann M – Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anaesthesia*, 2009;64(Suppl 1):22-30.