

Sugammadex: nuevos cuestionamientos sobre la reversión

El sugammadex, recientemente lanzado al mercado brasileño, es una γ -ciclodextrina 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 posibilitar la reversión de la relajación cuando el paciente todavía está profundamente anestesiado. Sin embargo, al usar el sugammadex bajo esa condición de profundo bloqueo, registramos 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 que puede llegar a los cinco minutos entre esas dos formas de neuroestimulación¹. El concepto de recuperación satisfactoria incluye apenas el retorno del TOF > 0,9, o como recientes recomendaciones, cerca 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 obtener una mejor comprensión, podemos dividir los fenómenos de la TNM en tres partes distintas: los procesos pre-sinápticos, los relacionados con la hendidura y con la membrana basal y los post-sinápticos o musculares. En el primero, el mayor destaque es sobre la motoneurona A α , donde podemos identificar los receptores nicotínicos que son los neuronales, además de los canales de calcio y potasio voltaje dependientes, estructuras fundamentales para el control de la entrada de calcio a la neurona⁴. Esos receptores poseen particularidades que los diferencian de los denominados musculares, como la presencia de apenas dos tipos de sub-unidades, las α -2-10 y las β -2-4, y la ausencia del margen de seguridad⁴⁻⁸. Esa última característica está relacionada por un mecanismo de *feedback* positivo por la estimulación del receptor nicotínico del tipo α -3 β -2, con la liberación adicional de acetilcolina en presencia de estímulos de fuerte intensidad.

Cuando el receptor neuronal está ocupado por un bloqueante neuromuscular (BNM) adespolarizante, el mecanismo de *feedback* positivo y liberación adicional de acetilcolina no ocurren 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 también estar involucrados en el apareamiento de la fatiga, conforme lo demuestra la preparación músculo-nervio frénico; entre ellos citamos la acción facilitadora 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 acetilco-

linesterasa llegan al receptor nicotínico muscular y lo ocupan, provocando la apertura del poro central del receptor, representado por las cadenas M2-M4, ubicadas en la porción transmembránica del sarcolema^{4,8}. Por ese poro entran hacia el medio intracelular moléculas de sodio hidratadas, con la generación de un potencial de acción. El potencial eléctrico estimula los receptores de sodio voltaje dependientes que están yuxtapuestos a los receptores nicotínicos musculares, y que permiten la entrada adicional de sodio, ampliando el potencial de acción. Esta despolarización de la membrana libera moléculas de calcio intracelular que generan la contracción muscular. La contracción muscular o el mecanismo post-sináptico es evaluado 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 usado en la práctica clínica, no tiene afinidad por los receptores nicotínicos neuronales en dosis que son convencionales y por lo tanto en el monitor no se evidencia fatiga. Ella ocupa los receptores post-sinápticos y reduce o elimina la contracción muscular, o sea, deprime o anula T1.

La administración de dosis elevadas de sugammadex para antagonizar bloqueos profundos, recupera rápidamente el TOF y por concepto, "libera" los receptores nicotínicos neuronales del BNM esteroideal, específicamente del rocuronio. Sin embargo, al contrario de la neostigmina, no genera el restablecimiento de T1 en la misma proporción y velocidad, o sea, los receptores musculares continúan bloqueados con el rocuronio. Si vamos a usar el monitor de la TNM, esta respuesta sigue el estándar de un bloqueo parcial de la succinilcolina, o sea, una depresión de T1 con el mantenimiento del TOF.

Después de analizadas esas evidencias, las preguntas que nos quedan son: ¿se puede considerar "reversión completa" del BNM con depresión de T1 todavía presente? ¿Por qué la rápida disminución de moléculas de rocuronio repercute primeramente en los receptores neuronales, que justamente no presentan ningún margen de seguridad? ¿Qué efectos tiene ese fármaco que, en el monitor de la TNM presenta el mismo estándar de un bloqueo parcial con succinilcolina? ¿Cuál es la repercusión clínica de ese estándar de reversión?

La TNM es un mecanismo complejo que continúa sin respuestas definitivas. Muchas explicaciones se han conseguido con estudios en animales de laboratorio, donde la manipulación genética, resultando en animales modificados, permite la comprensión de aspectos particulares de los nervios y de los músculos y su ocupación por venenos o xenobióticos. Quién sabe, tal vez con ese "nuevo" estándar de reversión después del uso del sugammadex, los conceptos y los mecanismos

de acción de los BNM sobre la TNM, como también los relacionados con la reversión serán nuevamente analizados en Anestesiología.

Maria Cristina S Almeida, PhD
Universidad Federal de Santa Catarina

Giovani de Figueiredo Locks, MD, TSA
Hospital Universitario
Universidad Federal de Santa Catarina

REFERENCIAS

1. Staals LM, Driessen JJ, Van Egmond J, De Boer HD, Klimek M, Flockton EA, Snoeck MM – 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, Marty J – Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology*, 2010;112:1013-1022.
3. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T – 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, Brenner HR – Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology*, 2002;96:202-231.
5. Faria M, Oliveira L, Timoteo MA, Lobo MG, Correia-De-Sa P – 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. Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, Larsson O, Johnson EC, Eriksson LI – 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, Jr., Pereira MW, Alves-Do-Prado W – 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(Suppl1):22-30.