

Reversión del rocuronio con sugammadex en pacientes con procedimientos de larga duración. Presentación de casos

Dra. Idoris Cordero Escobar^I, Dra. Beatriz Rey Martínez^{II} y Dr. Roque Company Teuler^{III}, Dra. Ana Pérez Carbonell^{IV}

Trabajo conjunto Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Ciudad de La Habana, Cuba y Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

^I Especialista en Anestesiología y Reanimación. Profesora Titular de la Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Doctora en Ciencias. Vicepresidenta de la Sociedad Cubana de Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras" Ciudad de La Habana, Cuba.

^{II} Tratante en Anestesiología y Reanimación. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

^{III} Tratante en Anestesiología y Reanimación. Jefe de Servicio del Hospital General Universitario de Alicante, España. Miembro del Comité Académico de los Cursos de la Federación Europea de Enseñanza en Anestesiología (FEEA).

^{IV} Tratante en Anestesiología y Reanimación. Hospital General Universitario de Alicante. Alicante, España.

RESUMEN

Introducción: El rocuronio es de los relajantes musculares no despolarizante, que menos se acumulan. No obstante, altas dosis pueden incrementar su acumulación.

Objetivos: Presentar la evolución de dos pacientes con tiempos anestésico quirúrgico relativamente prolongado, relajados con rocuronio en bolos y revertidos con sugammadex.

Presentación de casos: A.P.S. 33 años, masculino, 70 Kg. Clasificación de riesgo ASA II. Alergia a las penicilina. Mallampatti II. Enfermedad de Chron para hemicolectomía izquierda y J.F.G. 51 años, masculino, 90 Kg. Clasificación de riesgo ASA II. T de sigmoides para sigmoidectomía. En ambos, se realizó inducción con propofol 2 mg/kg, fentanil 5 µg/kg y rocuronio 1 mg/kg (70 mg). Intubación fácil. Se acopló a un ventilador volumétrico. Se monitorizó oximetría, capnografía, frecuencia cardíaca, presión arterial invasiva y electrocardiograma, índice bispectral y función neuromuscular. Mantenimiento: con bomba de infusión a razón de 5 mg/kg/h de propofol y fentanilo a 2,5 µg/kg en bolos. Rocuronio 20 mg en el primer caso y 30 mg en el segundo, en dos oportunidades. La intervención duró 2 horas 30 minutos y 2 horas 45 minutos respectivamente. Al finalizar la intervención aparecieron 2 respuestas en el tren de cuatro con signos clínicos de relajación residual. Se administró 2 mg/kg de sugammadex. La recuperación fue en

el primer paciente a los 2 minutos y 15 segundos y a las 2 y 10 segundos en el segundo, con cociente T_4/T_1 de 89 y 91 % respectivamente. Fueron extubados sin complicaciones.

Conclusiones: El sugamadex es reversor de un novedoso mecanismo de acción, que pudiera brindar algunas ventajas sobre los utilizados hasta este momento.

Palabras claves: Sugammadex, reversión del bloqueo, acumulación.

INTRODUCCIÓN

La administración intravenosa de una dosis en bolo de bromuro de rocuronio, sigue el curso temporal de la concentración plasmática. En adultos sanos, la vida media de eliminación promedio es de 73 (66-80) minutos, el volumen de distribución en condiciones de estado constante es de 203 (193-214) mL/kg⁻¹ y el aclaramiento plasmático de 3.7 (3.5-3.9) mL/kg-1/min⁻¹.

A pesar que el rocuronio es de los relajantes musculares no despolarizante (RMND), el que mayor ventaja tiene sobre el rápido inicio de acción, también es de los que menos se acumulan. No obstante altas dosis, pueden incrementar su acumulación.

Miller, Wherrett, Hull, Watson y Legault,² demostraron que las propiedades farmacocinéticas del rocuronio pueden predecir el potencial de acumulación cuando este fármaco se administra por infusión continua, en procedimientos quirúrgicos de relativamente larga duración (2-4 horas), sin que demostraran acumulación de la droga hasta pasadas 3,5 horas.

Al finalizar una intervención quirúrgica, en la que se usó un relajante muscular no despolarizante (RMND), la mayoría de los anestesiólogos esperan la recuperación espontánea que oscila entre 30 y 45 minutos, según el fármaco utilizado o realizan la reversión con un anticolinesterásicos (neostigmina o edrofonio) para acelerar la recuperación de la función neuromuscular y evitar la parálisis residual.

Todos los reversores, hasta el momento utilizados en la práctica anestesiológica son inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE); pero en el año 2002, en el Congreso Anual de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) celebrado en Orlando, se presentaron los primeros resultados del estudio en humano del uso del sugammadex, realizados en Bélgica en 29 voluntarios, a los que se les administró entre 0,1 y 8 mg Kg⁻¹.³

A partir de ese momento, evidentemente se abrió un nuevo camino en el campo de la reversión del bloqueo neuromuscular.

Fue objetivo de esta investigación presentar la evolución de dos pacientes con tiempo anestésico quirúrgico relativamente prolongado (2 horas y 40 minutos), relajados con rocuronio en bolos a los que se les, revirtió el bloqueo con sugammadex.

PRESENTACION DE CASOS

Paciente APS. 33 años. HC. 313464. Sexo: Masculino. Raza: Blanca. Peso: 70 Kg. Clasificación de riesgo: ASA II. APP: Alergia a las penicilinas y sulfas. Como datos positivos al examen físico: Mallampatti II. Exámenes complementarios dentro de límites normales. Resto del interrogatorio y examen físico. Normal Diagnóstico: Enfermedad de Chron. Intervención propuesta: Hemicolectomía izquierda.

El otro paciente JFG. 51 años. HC 608679. Sexo: Masculino. Raza: Blanca. Peso: 90 Kg. Clasificación de riesgo. ASA II. Niega APP:

En ambos, se realizó inducción con propofol 2 mg/kg, previa preoxigenación de 5 minutos, fentanilo 5 µg/kg y rocuronio 1 mg/kg (70 mg). Intubación sin incidencias a señalar. Se acopló a un ventilador Supra de la THEMEL. Se monitorizó la Oximetría de pulso (Sat O₂), capnografía (Et CO₂), frecuencia cardíaca (FC), presión arterial invasiva (PAI), electrocardiograma (ECG) con un monitor Philips modelo Intellivue MP 20 y el índice biespectral (BIS) (Fig. 1).



Figura 1. Monitorización intraoperatoria utilizada en ambos pacientes.

La función neuromuscular se evaluó con un monitor Tof Watch SX, Organon, NV, Dinamarca (Fig. 2).



Figura 2. Tof Watch SX.

El mantenimiento se realizó con una bomba de infusión Abbott Lifecare 5000 a razón de 5 mg/kg/h de propofol y fentanilo a 2,5 µg/kg en bolos según necesidades.

Se utilizaron dosis de mantenimiento de rocuronio de 25 % de la dosis inicial (20 mg en el primer caso y 30 mg en el segundo), en dos oportunidades. La intervención quirúrgica duró 2 horas 30 minutos en el primero y 2 horas 45 minutos en el segundo. Al final de la intervención quirúrgica la recuperación de la función neuromuscular fueron dos respuestas (T_2) con signos clínicos de relajación residual. Se administró, en ambos casos 2 mg/kg de sugammadex. La recuperación fue en el primer paciente a los dos minutos y 15 segundos y a los dos y 10 segundos, tiempo en el cual comenzó a incrementarse el cociente T_4/T_1 hasta 89 y 91 %, respectivamente. Fueron extubados sin complicaciones, con recuperación total de los signos clínicos, es decir respiración espontánea con volumen corriente, frecuencia respiratoria y capacidad vital normal, suspensión de la cabeza por más de 6 segundos, respuesta clara y coordinada a las preguntas realizadas y sin complicaciones por el uso de sugammadex.

DISCUSIÓN

Todos los reversores, hasta el momento utilizados en la práctica anestésica son inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), enzima que hidroliza la acetilcolina (ACh) en ácido acético y colina. El aumento de la concentración de ACh en la unión neuromuscular, facilita que actúe competitivamente con moléculas de RMND y las desplace de las subunidades del receptor nicotínico; pero estos fármacos tienen un efecto techo de 8-9 minutos, lo que en ocasiones puede producir parálisis residual.⁴

Se estima que con neostigmina, el tiempo promedio de reversión es de 22.6 minutos, mientras que para el edrofonio es de 24.7 minutos; sin embargo, el sugammadex cuando el paciente ha recuperado dos respuestas del tren de cuatro logra revertir el bloqueo en menos de 3 minutos.⁴

Su estructura (α-ciclodextrina), está constituida por cuatro anillos del RNM esteroideo que se fijan herméticamente dentro de la cavidad interior y forman un complejo de inclusión, por un proceso denominado quelación, comprobado por calorimetría y cristalografía con Rayos X.⁴

Todos los BNM son compuestos muy hidrosolubles de amonio cuaternario con al menos un grupo NH^+ , que facilita su fijación al anclaje iónico del receptor nicotínico. Esta α-ciclodextrina modificada tiene un centro lipofílico con un núcleo exterior hidrofílico, atribuible a iones cargados negativamente en su superficie. Estos aniones atraen las cargas cuaternarias positivas del RMND y arrastra la molécula entera hacia la cavidad de la α-ciclodextrina. La unión entre la molécula huésped y la cavidad de la ciclodextrina se debe a fuerzas de Van der Waals e interacciones hidrofóbicas y electrostáticas.¹⁻⁵

La interacción entre los RMND esteroideos, principalmente rocuronio y sugammadex es particularmente compacta y de larga duración. Este mecanismo de unión es específico para los BNM de tipo esteroideo y no es efectivo para los bencilisoquinolínicos debido a su elevado peso molecular que hace imposible su inclusión en la cavidad de la ciclodextrina.^{5,6}

La concentración de RNM esteroideo libre en plasma disminuye rápidamente después de administrar sugammadex. Esto se acompaña de un marcado incremento en la cantidad total de RNM esteroideo en plasma debido a la cantidad de relajante encapsulado, que evita que pueda acceder a su biofase.

Asimismo, la caída de la concentración libre de BNM esteroideo en plasma origina la difusión pasiva desde la biofase (unión neuromuscular) hacia el plasma, hasta valores inferiores al umbral necesario para conseguir una ocupación efectiva de receptores, restaurando completamente la función neuromuscular. El complejo así encapsulado, se filtra libremente por el glomérulo y se excreta por la orina. La aclaración renal del complejo es igual a la tasa de filtración ($120 \text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$).⁶

Veiga-Ruiz y colaboradores,⁴ concluyeron que el sugammadex es eficaz para revertir el bloqueo inducido tanto por rocuronio como por vecuronio. Que su eficacia en la reversión es independiente de la técnica anestésica utilizada durante el procedimiento quirúrgico. No se trata de un reversor universal, sino selectivo sólo para el grupo esteroideo y dentro de ellos específicamente para el rocuronio y el vecuronio.

Sugammadex unido a rocuronio se excreta por la orina en las primeras 16 horas (77 %). Su efecto reversor casi instantáneo, se produce por procesos de redistribución más que por procesos de eliminación, razón por la que es igualmente eficaz en pacientes con disfunción renal, según los resultados obtenidos en los primeros estudios realizados con este grupo de pacientes.

Cuando se administra en el momento de la aparición de la segunda respuesta del tren de cuatro (TOF), se consigue recuperación completa $T_4/T_1 > 0,9$, con dosis de 2 mg Kg^{-1} , entre uno y tres minutos, para rocuronio y vecuronio respectivamente.^{1,6}

A dosis muy altas de rocuronio $1,2 \text{ mg Kg}^{-1}$ se obtiene recuperación completa a los cinco minutos, con dosis de $8,0 \text{ mg Kg}^{-1}$.⁴⁻⁷

Produce mínimos efectos adversos, de hecho en ninguno de los dos pacientes se constató ninguno.

Se concluye que el sugamadex es un fármaco reversor de un novedoso mecanismo de acción, que pudiera brindar algunas ventajas sobre los utilizados hasta este momento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Álvarez Gómez JA. Sugammadex, una revolución en farmacología neuromuscular. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2007;54:205-207.
2. Miller DR, Wherrett C, Hull K, Watson J, Legault S. Cumulation characteristics of cisatracurium and rocuronium during continuous infusion. Can J Anaesth 2000;47(10):943-9.
3. Vanacker BF, Vermeyers KM, Struys M, Rietbergen H, Vandermeersch E, Saldien V. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with the novel drug sugammadex is equally effective under maintenance anesthesia with propofol or sevoflurane. Anesth Analg 2007;104(3):563-8.

4. Veiga-Ruiz G, Domínguez N, Orozco J, Janda M, Hofmockel R, Alvarez-Gómez JA. Efficacy of sugammadex in the reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium in long-duration surgery: under inhaled vs. intravenous anesthesia. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009;56(6):349-54.
5. Colmenárez Verde AR, Paladino MA. Relajantes musculares en Pediatría. En: libro Latinoamericano de Anestesiología. En línea. Consultado 22/11/2010. URL disponible en: <http://portallla.scare.org.co/LLAArticulo.aspx?ID=23>
6. Fields AM, Vadivelu N. Sugammadex: a novel neuromuscular blocker binding agent. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007;20(4):307-10.
7. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Bo Larssen P, Prins ME et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008;109(2):188-97.

Recibido: 21 de noviembre de 2011.

Aprobado: 28 de diciembre de 2011.

Dra. *Idoris Cordero Escobar*. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras"
Ciudad de La Habana, Cuba. CP 10300. E-mail: ice@infomed.sld.cu