

Actualidad del uso de la neostigmina

Current issues in the use of Neostigmine

Los anticolinesterásicos son fármacos que inhiben la enzima colinesterasa. Su uso en la práctica anestesiológica está relacionado con la reversión del bloqueo neuromuscular producido por los relajantes neuromusculares no depolarizantes. Dentro de los más utilizados se encuentran la neostigmina y el edrofonio.

La acetilcolinesterasa es una enzima que normalmente hidroliza la acetilcolina (ACh) en colina y a ácido acético. En la unión neuromuscular esta enzima actúa fisiológicamente disminuyendo la cantidad de ACh presente en la cercanía de dicha unión. Durante el bloqueo neuromuscular, compete con los bloqueantes neuromusculares para ocupar el receptor nicotínico. Algunos de ellos reducen además, la liberación de ACh presináptica.^{1,2}

La neostigmina es el anticolinesterásico más utilizado. Está constituida por moléculas de amonio cuaternario. Produce inhibición de la acetilcolinesterasa mediante la formación reversible de un complejo éster carbamil (carbamilación de la molécula de acetilcolinesterasa) en la porción la parte activa de la colinesterasa y forman un enlace covalente en sitios tanto aniónicos como esterásicos.

Esto aumenta los niveles de ACh y favorece la interacción entre acetilcolina y el receptor por lo que revierte el bloqueo neuromuscular. Es decir, actúa como un inhibidor competitivo de la acetilcolinesterasa mediante un mecanismo de unión similar al de la ACh. Tanto como esta unión se prolongue, la acetilcolinesterasa será incapaz de hidrolizar su sustrato natural. Se piensa tiene una acción presináptica, que produce aumento del nivel de liberación de ACh y además estimula los receptores postsinápticos que contribuyen a la restauración de la función neuromuscular aunque de forma menos significativa.²

El edrofonio también es un compuesto formado por un amonio cuaternario; sin embargo, actúa por inhibición competitiva mediante unión únicamente a los aniones tensoactivos en el receptor, por lo que este enlace no implica un enlace covalente y se asocia a un efecto menos consistente.

Aprovechando su corto tiempo de acción (aproximadamente 10 minutos), se utiliza para el diagnóstico de la debilidad muscular en personas con probabilidad de cursar con miastenia gravis y distinguirla de una crisis colinérgica.³

Tanto la neostigmina como el edrofonio, tienen efectos muscarínicos cardiovasculares, que incluyen bradicardia por disminución de la conducción en el nódulo AV, vasodilatación con disminución de la resistencia vascular sistémica (RVS) e hipotensión arterial. Efectos gastrointestinales incluyen un aumento de la actividad de las células parietales y un aumento de la motilidad. Esto puede producir a la vez un aumento de la incidencia de vómitos y náuseas en el posoperatorio, incluso cuando se administre con un anticolinérgico. Los efectos respiratorios incluyen broncoconstricción secundaria a la contracción del músculo liso bronquial. Se incrementa la actividad de las glándulas secretoras que incluye las bronquiales, lagrimales, salivares, sudoríparas y la actividad pancreática. Los efectos sobre el ojo incluyen miosis y dificultad para enfocar. Probablemente un amonio cuaternario soluble en lípidos tiene muy limitada la penetración a través de la barrera hematoencefálica, por lo que produce muy pocos efectos sobre el SNC con las dosis normalmente utilizadas en la práctica anestésica.

En anestesia, los anticolinesterásicos se administran por vía intravenosa. El aclaramiento renal contribuye al 50 % de su eliminación, prolongándose la vida media de eliminación en la falla renal. El aclaramiento con función renal normal es de 9 mL/kg/min mientras el metabolismo hepático contribuye al aclaramiento del resto del 50 %, produciéndose el principal metabolito de la neostigmina, el 3-hidroxifenil trimetilamonio que tiene aproximadamente 1/10 de su actividad antagonista.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 min; sin embargo, el sugammadex, cuando el paciente ha recuperado 2 respuestas del tren de 4, logra revertir el bloqueo en menos de 3 min.⁴

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 humanos del uso del sugammadex, realizado 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.

Sugammadex es una α -ciclodextrina modificada, que se fija herméticamente en el interior del rocuronio con el que forma un complejo de inclusión, por un proceso denominado quelación, comprobado por calorimetría y cristalografía con rayos X.⁴

Este bloqueante neuromuscular esteroideo (BNM) es un compuesto muy hidrosoluble de amonio cuaternario con al menos un grupo NH⁺, lo que facilita su fijación al anclaje iónico del receptor nicotínico. Tiene un centro lipofóbico y un núcleo exterior hidrofílico, atribuible a iones cargados negativamente en su superficie. Estos aniones atraen las cargas cuaternarias positivas del BNM y arrastran 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 el rocuronio y el 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 rocuronio libre en plasma disminuye rápidamente después de administrar sugammadex y 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 mL/min^{-1}).⁶

Se concluye que, independientemente de lo antes señalado, sugammadex es un fármaco costoso cuyas posibles reacciones adversas aún no han sido demostradas, por lo cual pienso que aún hay tiempo para utilizar la neostigmina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hogg RMG, Mirakhur RK. Reversal of Neuromuscular Blockade: Current Concepts & Future Developments. *J Anaesth Clin Pharmacol*. 2009;25(4): 403-12.
2. Lemmens HJ, El-Orbany MI, Berry J, Morte JB Jr, Martin G. Reversal of profound vecuronium-induced neuromuscular block under sevoflurane anesthesia: sugammadex *versus* neostigmine. *BMC Anesthesiol*. 2010;10(1): 15.
3. Cordero EI. Reversión de los relajantes musculares. En: Los relajantes musculares en la clínica anestesiológica. Cap. 20. La Habana: ECIMED; 2010. pp 195-99.
4. Lederer W, Reiner T, Khuenl-Brady KS. Neostigmine injected 5 minutes after low-dose rocuronium accelerates the recovery of neuromuscular function. *J Clin Anesth*. 2010;22(6): 420-4.
5. Barrio J, San Miguel G, García V, Pelegrín F. Influence of neostigmine on the course of neuromuscular blockade with rocuronium or cisatracurium: a randomized, double-blind trial. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007;54(7): 399-404.
6. Veiga-Ruiz G, Domínguez N, Orozco J, Janda M, Hofmockel R, Álvarez-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.

Dra. C. Prof. *Idoris Cordero Escobar*
Directora Revista Cubana de Anestesiología y Reanimación