



Farmacología de los antagonistas de los bloqueantes neuromusculares

J.-P. Haberer

El objetivo de la administración de un antagonista de los bloqueantes neuromusculares al final de una intervención quirúrgica es suprimir la curarización residual, fuente potencial de complicaciones postoperatorias. La neostigmina es la única anticolinesterasa usada de forma corriente. Debido a sus efectos muscarínicos, se recomienda la administración conjunta de atropina. El sugammadex es una γ -ciclodextrina que se une específicamente al rocuronio. La antagonización es rápida e independiente de la profundidad de la curarización.

© 2018 Elsevier Masson SAS. Todos los derechos reservados.

Palabras clave: Curarización residual; Anticolinesterasas; Neostigmina; Sugammadex

Plan

■ Introducción	1
■ Anticolinesterasas	1
Mecanismo de acción de las anticolinesterasas	2
Farmacocinética de las anticolinesterasas	2
Farmacodinámica de las anticolinesterasas	3
Influencia de las características del paciente sobre la acción de las anticolinesterasas	4
Efectos secundarios	5
■ Sugammadex	5
Relación estructura-actividad y mecanismo de acción	5
Farmacocinética	6
Farmacodinámica	6
Uso de sugammadex en diversas situaciones clínicas	6
Efectos secundarios e interacciones medicamentosas	7
■ Bloqueantes neuromusculares de la familia de los fumaratos y antagonismo por la cisteína	8

Comercializado desde 2016, el sugammadex, antagonista del rocuronio y del vecuronio, inaugura un nuevo concepto en la antagonización de la curarización [7].

La práctica de la descurarización varía según los países. Por ejemplo, es casi sistemática en el Reino Unido y menos frecuente en Francia [6, 8]. Desde hace dos décadas, en todos los estudios clínicos se ha demostrado que las prácticas a menudo eran discordantes con las recomendaciones de las sociedades científicas [9, 10].

Tres mecanismos principales permiten antagonizar la acción de los bloqueantes neuromusculares en la unión neuromuscular:

- el aumento de la liberación presináptica de acetilcolina (ACh);
- la inhibición del metabolismo de la ACh por la colinesterasa en la hendidura sináptica;
- la reducción de la concentración del bloqueante neuromuscular en el sitio efecto, liberando así los receptores.

Las anticolinesterasas actúan por el segundo mecanismo, mientras que el tercer mecanismo es el modo de acción del sugammadex.

■ Introducción

El uso de bloqueantes neuromusculares sigue siendo esencial para muchos procedimientos realizados bajo anestesia general. El perfil farmacodinámico de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes hace que el final del acto quirúrgico no coincida estrictamente con la disipación de su acción, y resulta frecuente algún grado de curarización residual. Todos los estudios demuestran que la monitorización de la curarización y la administración de un antagonista disminuyen la frecuencia de la curarización residual [1-6].

Durante varias décadas, los únicos antagonistas disponibles eran las anticolinesterasas.

■ Anticolinesterasas

Al inhibir la acetilcolinesterasa, las anticolinesterasas aumentan la concentración de la ACh en la hendidura sináptica. En este caso, la competición entre el bloqueante neuromuscular y la ACh por el receptor postsináptico (nAChR) es favorable a la ACh y esto facilita la transmisión neuromuscular.

En medicina se usan tres fármacos anticolinesterásicos: neostigmina, edrofonio y prostigmina (Fig. 1) [3, 5]. Para el antagonismo de los bloqueantes neuromusculares, prácticamente sólo la neostigmina es la única de uso corriente.



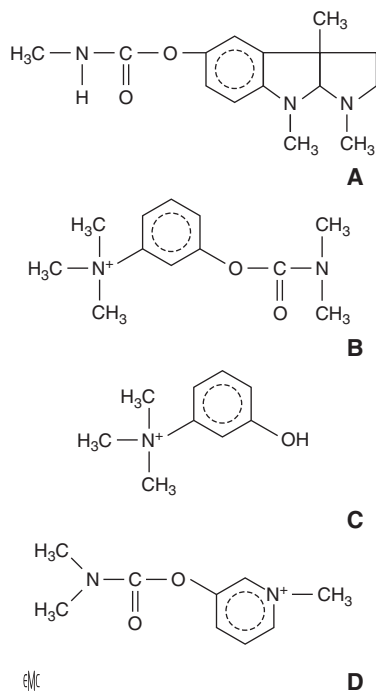


Figura 1. Estructura química de las anticolinesterasas. La fisostigmina es una amina terciaria que atraviesa la barrera hematoencefálica.

- A.** Fisostigmina.
B. Neostigmina.
C. Edrofonio.
D. Piridostigmina.

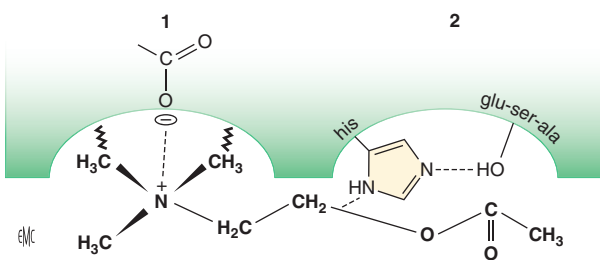


Figura 2. Sitios de unión de la acetilcolinesterasa. El grupo amonio de la acetilcolina (ACh) cargado positivamente se une mediante fuerzas electrostáticas al sitio aniónico de la enzima. El grupo carbamato de la ACh situado en el otro extremo de la molécula forma puentes covalentes con el sitio esterásico. Este sitio asegura el metabolismo de la ACh. La neostigmina, como la ACh, se une al sitio aniónico por su amonio cuaternario y al sitio esterásico por el grupo carbamato (según [11]). 1. Sitio anatómico; 2. sitio esterásico.

Mecanismo de acción de las anticolinesterasas

Casi la mitad de la ACh liberada en la hendidura sináptica es degradada por la acetilcolinesterasa antes de alcanzar los nAChR. La acción de la acetilcolinesterasa es rápida, y las moléculas de ACh son hidrolizadas en 80-100 μ s. Cada molécula de acetilcolinesterasa posee una superficie activa que contiene dos sitios de fijación: un sitio aniónico y un sitio esterásico (Fig. 2) [5, 11]. La carga negativa del sitio aniónico asegura la unión electrostática del amonio cuaternario con carga positiva de la ACh. El sitio esterásico forma uniones covalentes con el grupo carbamato de la molécula de ACh. Este sitio es responsable de la hidrólisis de la ACh.

Las anticolinesterasas interfieren con los sitios aniónico y esterásico de la acetilcolinesterasa. El edrofonio es

un inhibidor prostético que se une rápidamente al sitio aniónico por fuerzas electrostáticas y al sitio esterásico por puentes de hidrógeno. La unión rápida explica el corto tiempo de acción del edrofonio. La neostigmina y la piridostigmina son inhibidores oxidiaforéticos porque transfieren un grupo carbamato (radical ácido) a la acetilcolinesterasa, creando un puente covalente en el sitio esterásico. Esta reacción da como resultado la inactivación de la enzima y, de manera secundaria, la hidrólisis de la anticolinesterasa. La duración del antagonismo de la neostigmina y de la piridostigmina es más prolongada que la del edrofonio.

Las anticolinesterasas tienen otros efectos sobre la placa motora: una acción agonista débil, un efecto de desensibilización de los nAChR y una modificación de la conductancia de los canales iónicos [3]. También desempeñan una acción presináptica al aumentar la cantidad de ACh liberada en respuesta a la estimulación de la neurona motora. Estos efectos presinápticos podrían explicar las contracciones musculares que se observan cuando las anticolinesterasas se administran en ausencia de bloqueante neuromuscular.

La concentración máxima de la ACh en la hendidura sináptica es el resultado de un equilibrio entre la hidrólisis, la difusión por fuera de la hendidura sináptica y la recaptación por la terminación nerviosa. La acción de las anticolinesterasas sobre la concentración de ACh en la hendidura sináptica está sometida a un efecto techo. Cuando la acetilcolinesterasa experimenta una inhibición máxima y se alcanza la concentración máxima de ACh, la administración adicional de una anticolinesterasa no causa un aumento complementario de ACh ni acelera la descurarización. Este efecto techo explica por qué la descurarización no puede obtenerse con rapidez después de la administración de una dosis elevada de bloqueante neuromuscular.

Farmacocinética de las anticolinesterasas

Las anticolinesterasas tienen propiedades fisicoquímicas cercanas a las de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes. Éstas son moléculas débilmente unidas a las proteínas, poco liposolubles y fuertemente ionizadas. El peso molecular de la neostigmina es de 223 g/mol. Las anticolinesterasas antagonistas de los bloqueantes neuromusculares atraviesan poco o nada la barrera hematoencefálica y, por tanto, carecen de efecto sobre el sistema nervioso central. La barrera hematoencefálica es atravesada por algunas anticolinesterasas como, por ejemplo, la fisostigmina, mientras que algunas anticolinesterasas como el donepezilo se usan en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

Los parámetros farmacocinéticos de la neostigmina, de la piridostigmina y del edrofonio se resumen en el Cuadro 1 [12-18]. La mayoría de los estudios han usado un modelo de dos compartimentos [12]. Después de administrar un bolo, la concentración plasmática máxima se alcanza con rapidez, y la concentración disminuye de los 5 a los 10 minutos. A una dosis inferior a 0,5 mg/kg, la vida útil del edrofonio es breve y su perfil está menos adaptado al antagonismo de los bloqueantes neuromusculares. La piridostigmina tiene la semivida media de eliminación más larga, pero su efecto aparece más lentamente.

La neostigmina y la piridostigmina son metabolizadas por la acetilcolinesterasa y por el hígado. El edrofonio no es metabolizado por la acetilcolinesterasa. El metabolito principal de la neostigmina es el 3-hidroxi-feniltrimetilamonio, y el de la piridostigmina, el 3-hidroxi-N-metilpiridinio. Estos metabolitos no tienen acción farmacológica.

La farmacocinética de las anticolinesterasas está influida por la función renal, la edad y la temperatura

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8617017>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8617017>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)