

Sugammadex: Un cambio en la Anestesiología

Dra. Natalí Moyón Constante (1)

1. Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito – Médico Posgradista de Anestesiología

Correspondencia:

Dra. Natalí Moyón – natalimoyonc@gmail.com

Recibido: 29/01/2014 Aceptado: 01/03/2014

RESUMEN

La relajación neuromuscular es uno de los cuatro componentes fundamentales en Anestesia General, dependiendo del procedimiento quirúrgico se amerita diferentes grados. El rocuronio un fármaco relajante neuromuscular no despolarizante esteroideo de acción intermedia tiene un perfil favorable por su latencia corta y un perfil de seguridad aceptable, sin embargo la finalización de su efecto no es controlable. El descubrimiento de sugammadex ha cambiado este factor y a su vez el manejo anestésico, de manera dosis dependiente nos permite revertir desde el grado moderado hasta el intenso y gracias a la monitorización con aceleromiografía tenemos gran seguridad como se ha evidenciado en RCTs y metanálisis. El rocuronio nos permite realizar inducción de secuencia rápida equiparable a la succinilcolina y ahora el sugammadex disminuye el riesgo que se tenía previamente de relajación residual y ventilación mecánica prolongada. Es de importancia recalcar su aplicación en pacientes obstétricas, ancianos, patologías neuromusculares y como se va evidenciando en pacientes con insuficiencia renal y población pediátrica.

Palabras clave: sugammadex, anestesia general.

SUMMARY

Neuromuscular relaxation is one of the four components in General Anesthesia, depending on the surgical procedure is warranted different degrees. Rocuronium has a favorable profile for its short latency and acceptable safety profile, however the completion of its effect is not controllable. The discovery of sugammadex has changed this factor and changed the anesthetic management, dose-dependent manner allows us to reverse from moderate to intense and by monitoring with great security as evidenced in RCTs and meta-analysis. Rocuronium allows us to perform rapid sequence induction comparable to succinylcholine and sugammadex reduces the risk of residual relaxation and prolonged mechanical ventilation. It is important to emphasize its application in obstetric patients, elderly, neuromuscular diseases and in patients with renal failure and pediatric population.

Keywords: sugammadex, general anaesthesia.

INTRODUCCIÓN

La anestesia general está compuesta por hipnosis, amnesia, analgesia y relajación neuromuscular (RNM), estos cuatro componentes son necesarios en diferentes grados de acuerdo a cada procedimiento quirúrgico.

La relajación muscular adecuada tiene beneficios tanto para el cirujano como para el anestesiólogo. Ha permitido inmovilidad durante la exposición quirúrgica, condiciones óptimas de manejo de vía aérea y ventilación mecánica. Se la puede realizar con relajantes despolarizantes como succinilcolina o no despolarizantes: esteroideos (rocuronio y vecuronio) y benzilisoquinolínicos (cisatracurio, atracurio). Sin embargo, la reversión o finalización de los efectos de los relajantes musculares era una limitación en el manejo anestésico, exponiendo a los pacientes a relajación neuromuscular residual y prolongación de la ventilación mecánica invasiva.

La monitorización mediante aceleromiografía, estándar de oro clínico, es un componente imprescindible para un adecuado manejo de la RNM, nos permite identificar el grado del mismo y decidir cuál es la conducta apropiada. Mediante este tipo de monitorización y el descubrimiento farmacológico en anestesia más impresionante en los últimos años, el sugammadex; se ha logrado convertir al rocuronio, un RNM de acción intermedia y latencia corta, en un fármaco especial en su clase ya que posee un inicio de acción rápido y el perfil de efectos adversos es favorable en relación a la succinilcolina, permitiendo realizar inducción de secuencia rápida con eficacia equiparable a la misma. Se puede manejar RNM profunda e intensa con mayor

seguridad y ahora gracias a este relativamente nuevo descubrimiento, se puede controlar el fin de su efecto.

MARCO TEÓRICO

Los relajantes neuromusculares fueron utilizados por nativos en los alrededores del Río Amazonas en flechas con puntas envenenadas, los exploradores europeos en el siglo XVII descubrieron que este veneno proveniente de la planta Chondrodendrontomentosum mata a los animales por parálisis muscular, tres siglos después Dale utilizó un derivado de ese veneno: tubocurarina para determinar que la acetilcolina es un transmisor neuromuscular. En 1900 Pal, fisiólogo de Viena observó que la administración de fisostigmina retornaba la ventilación espontánea en perros que habían recibido curare.

En 1912 Lawen administró curare para una cirugía peritoneal obteniendo RNM, en 1942 en Montreal, Griffith y Johnson introdujeron el curare a la práctica clínica anestésica e inicialmente la piridostigmina fue utilizada como reversor pero se publicaron casos de recurarización y pronto se introdujo la neostigmina.(1).

Reversión del Bloqueo Neuromuscular: antes del año 2008 el reto de revertir el bloqueo neuromuscular se podría lograr por dos mecanismos farmacológicos:

1. Permitir que el efecto del RNM se disipe por dilución o metabolismo con la reactivación de la actividad neuromuscular,

esta opción toma tiempo (dependiente de la vida media del RNM) y requiere de vigilancia del anestesiólogo y dependencia de la ventilación mecánica.

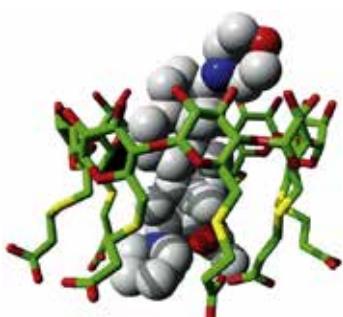
2. Revertir el efecto mediante anticolinesterásicos produciendo un incremento en la actividad parasimpática que requiere la administración concomitante de atropina para disminuir estos efectos. Se debe tomar en cuenta que la vida media del anticolinesterásico puede ser más corta que el RNM y se produce recurarización con todos los riesgos que esto implica, así como los múltiples efectos adversos de este grupo farmacológico.
- Hace tan solo 4 años disponemos de una nueva alternativa:
3. Sugammadex, primera ciclodextrina utilizada como agente terapéutico, es un inhibidor selectivo de los RNM esteroideos.

Ciclodextrinas: son un grupo de compuestos de moléculas de azúcar ligadas en un anillo utilizadas en diferentes industrias. Tienen de 6-8 glucosas: 6-alfa, 7-beta y 8-gamma. Se sintetizan por acción enzimática en el almidón obteniendo los tres tipos de dextrinas que se separan dependiendo de su hidrosolubilidad. Tienen la forma de un cono con un extremo abierto, su interior es lipofílico y puede hospedar moléculas hidrofóbicas; su exterior es hidrofilico convirtiéndola en una molécula hidrosoluble.(2).

Sugammadex: el primer agente selectivo ligador de relajantes neuromusculares es el sugammadex, conocido originalmente como org 25969, es una gammaciclodextrina que encapsula específicamente y se liga a los RNM saminoesteroideos: rocuronio y vecuronio, ejerciendo una acción quelante que termina efectivamente con la capacidad de los RNM de ligarse a los receptores neuromusculares en la unión neuromusculares.(1).

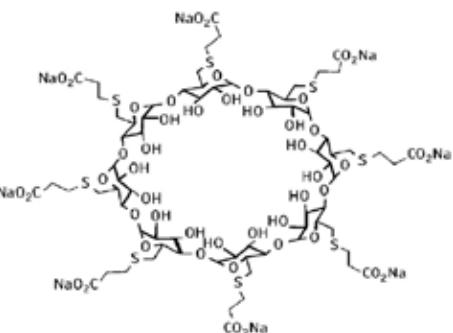
La inestabilidad cardiovascular durante la reversión del bloqueo no se produce. Se ha reportado recurarización pero cuando se utilizan dosis insuficientes, el mecanismo es por redistribución del compartimiento central. Su afinidad es mayor con rocuronio que con vecuronio.(2).

Farmacología: Sugammadex es el nombre genérico de una gammaciclodextrina modificada: SU (sugar), GAMMA (gamma centro de 8 unidades de glucosa) y DEX (cyclodextrina).



Sugammadex. De: Bom A, Bradley M, Cameron K, et al. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin based synthetic host.

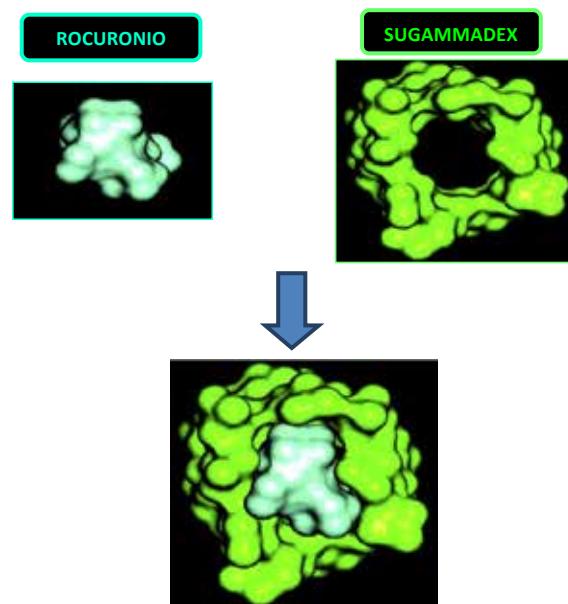
Angew Chem Int Ed Engl 2002;41:266-70)



De: Epemolu O, et al. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the Novel Reversal Agent Org 25969. Anesthesiology, 2003;99(3):632-7

Es importante recordar que no tiene ninguna afinidad por succinilcolina ni RNM benzilisoquinolínicos no esteroideos: cisatracurio, atracurio ni mivacurio.

Forma un enlace covalente con RNM esteroideos 1:1 funcionando como quelante, su estabilidad está dada por fuerzas intermoleculares de Van Der Walls, ligandos de hidrógeno e interacciones hidrofóbicas.



DE: Cameron KS, Clark JK, Cooper A, et al. Modified gammacyclodextrins and their rocuroniumcomplexes. OrgLett, 2002;4:3403-6 _American Chemical Society

Se han realizado estudios multicéntricos que evidencian que el uso de sugammadex para reversión de RNM esteroideos es eficaz y seguro tanto para anestesia balanceada como para TIVA con dosis única, múltiple, infusión continua,(3) así como para reversión inmediata cuando se utilizan dosis de inducción rápida (4DE95) con un tiempo de 1.2-10.3 minutos (media 2.9) desde la administración del sugammadex hasta obtener un TOF ratio de 0.9 tanto en bloqueo profundo como intenso y se determinó que el tiempo es dosis dependiente.(2,4).

Los efectos adversos reportados son náusea, vómito, diarrea, hipotensión, constipación que posiblemente podrían estar asociados al uso de sugammadex, ningún efecto adverso severo se atribuyó definitivamente a este fármaco. La prolongación del Intervalo QT fue reportado, en un estudio se demostró que no existe diferencia significativa en este intervalo entre la administración de placebo y sugammadex a 4 mg/kg.(5).

El 2008 la FDA no aprobó a este fármaco expresando su preocupación por las reacciones alérgicas y la posibilidad de interferir con la formación ósea y dental (demonstrado en ratones) pero posteriormente auspició estudios fase III y al mismo tiempo fue aprobado por la Unión Europea (EMEA y AGEMED). Múltiples estudios fase 4 están en curso que nos darán información sobre estos aspectos y se espera obtener estudios en poblaciones especiales: falla renal, hepática, enfermo crítico con acidosis metabólica, hipotermia, desnutrición, obesidad y pediátricos.(2).

Dosis:

- BNM Moderado (TOF >1): 2mg/kg
- BNM Profundo (TOF 0 / PTC >1): 4mg/kg
- BNM Intenso (TOF0/ PTC 0): 16 mg/kg

Aún no se han realizado estudios definitivos sobre la dosis cuando se obtiene un TOF:>4, sin embargo esta aplicación es discutible ya que en este caso estaría indicado neostigmina con efectividad adecuada, la justificación para utilizar sugammadex en estos casos sería problemas en la seguridad del paciente, tomando en cuenta que este fármaco es de alto costo y baja disponibilidad.(6,7).

Se ha reportado que una dosis de 1-2 mg /kg de sugammadex permite la reversión de BNM moderado en menos de 5 minutos y una dosis de 0.5 mg/kg en menos de 10 minutos sin presentar recurarización.(8). Es importante recalcar que en el manejo de la RNM es imprescindible la monitorización con aceleromiografía TOF y PTC tanto para definir qué tipo de bloqueo tiene el paciente y decidir la conducta terapéutica adecuada, así como para evaluar la respuesta y tener la certeza de que la condición del paciente permite extubarlo, es decir que tiene un TOF ratio >0.9; sería un error pensar que la administración de sugammadex por sí misma asegura la reversión total de la RNM y que no existe el riesgo de recurarización. En Japón se realizó un estudio en el que se evidenció que el 9.4% de pacientes tuvo TOF ratio menor de 0.9 a pesar del uso de neostigmina y sugammadex cuando no se monitorizó la RNM.(8).

Repetición de la dosis de sugammadex:

En el caso excepcional de que se volviera a producir un bloqueo postoperatorio después de la administración de una dosis inicial de 2 mg/kg o 4 mg/kg de sugammadex, se recomienda administrar otra dosis de 4 mg/kg de sugammadex. Después de la segunda dosis de sugammadex, se deberá monitorizar estrechamente al paciente, para comprobar la recuperación sostenida de la funcionalidad neuromuscular.

Repetición de la dosis de rocuronio o vecuronio después del tratamiento con sugammadex:

La recomendación es que debe respetarse un tiempo de espera de 24 horas desde la administración del tratamiento, pero aún es objeto de estudio.

Aplicación en situaciones de emergencia: existen 2 situaciones en las que debe utilizarse sugammadex de emergencia:(9).

1. Revertir altas dosis de rocuronio (1.2 mg/kg) cuando no se puede controlar la vía aérea en una inducción de secuencia rápida.(10).
2. Revertir una dosis estándar de rocuronio (0.6 mg/kg) en una inducción estándar cuando se encuentra una situación en la que no se puede ventilar y no se puede intubar.(11).

Consideraciones en poblaciones especiales:

Adulto Mayor

El manejo de pacientes ancianos es un reto para los anestesiólogos debido a la alteración de la farmacocinética y farmacodinamia, así como en el incremento de comorbilidades asociadas, otro factor importante a considerar es el incremento de esta población que requiere intervenciones bajo Anestesia General y que el riesgo de mortalidad postoperatoria tardía incrementa 1.42 veces c/década de vida. Recientemente David L. McDonagh, et al publicaron un estudio en el que se determina que el tiempo de reversión de la RNM moderada

evidenciado por un TOF de 0.9% es 0.7 min más rápido en adultos en comparación con el adulto mayor sin determinar una diferencia estadísticamente significativa sin reportar eventos adversos.(12).

Insuficiencia renal: insuficiencia renal leve y moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 y < 80 ml/min): las recomendaciones de dosis son las mismas que para los adultos.

No se recomendaba el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal grave. Pero existen estudios que concluyen que el uso de sugammadex en pacientes con insuficiencia renal es seguro y eficaz equiparable con la población general, basado en que si bien se reduce el aclaramiento plasmático, no se reportaron eventos clínicos adversos, incluyendo recurarización, lo cual motiva a investigar a mayor escala y con mayor tiempo de seguimiento los efectos en esta población.(13). En pacientes sometidos a transplante renal se ha estudiado dosis de 4 mg/kg como reversión del BNM profundo demostrando recuperación completa, adecuada en 165 segundos en promedio.(14).

Pacientes obesos: se ha discutido si la dosis de sugammadex debe basarse en el peso corporal real, ideal o corregido.(15). Muchos de ellos recomiendan el peso corregido tomando en cuenta que el peso real puede ser insuficiente y requerir dosis adicionales. Si bien no existe evidencia suficiente para definir cuál es la conducta ideal,(16) la condición indiscutible es el uso de monitorización para vigilar la respuesta y de ser necesario complementar la reversión.(17,18).

Se ha demostrado que permite la recuperación segura y más rápida que usando neostigmina del BNM profundo en casos de obesidad mórbida para cirugía bariátrica.(17).

Pacientes pediátricos: en un estudio de fase III, se evidencia que en la población pediátrica se utilizó sugammadex con igual eficacia y seguridad que en los adultos, se incluyeron 8 infantes y 22 niños y no se reportaron eventos adversos mayores. La reversión del bloqueo moderado en pacientes mayores de dos años se realizó con sugammadex en 1 minuto comparado con neostigmina 11 minutos; sin reportar eventos adversos.(20). Existe un reporte de caso de un lactante con Síndrome de Pierre Robin en quien se utilizó vecuronio-sugammadex como reversión de emergencia ya que no se pudo ventilar ni intubar sin presentar eventos adversos. Sin embargo al momento no existe evidencia suficiente sobre la seguridad del uso de este fármaco en menores de dos años.(21).

Manejo de reacciones anafilácticas a rocuronio: las reacciones anafilácticas transoperatorias son eventos raros pero fatales, son causadas con mayor frecuencia por los relajantes musculares y su epitope alergénico más común es el ion amonio cuaternario. La reversión inmediata de los efectos de rocuronio por el sugammadex nos sugiere una nueva aplicación de uso de este fármaco para manejo exitoso de este tipo de reacciones anafilácticas, aunque aún está en estudio.(22).

Misceláneo: se ha descrito el uso con adecuada eficacia y seguridad en patologías relacionadas con la placa mioneuronal, las cuales tienen consideraciones específicas en las que existe un efecto de prolongación de la duración de la relajación neuromuscular como la Miastenia Gravis(23) o la Distrofia Muscular de Duchene(24) en la que además se contraindica el uso de RNM despolarizantes. O casos en los que está contraindicada la reversión con neostigmina como la distrofia miotónica de Steinert. También se han reportado casos en mielitis transversa con adecuada reversión de los efectos de rocuronio con sugammadex.(25).

La aparición de sugammadex ha permitido realizar inducción de secuencia rápida para Anestesia General en el área obstétrica,(26) con rocuronio con una eficacia equiparable a succinilcolina pero con mayor seguridad, así como en la terapia electroconvulsiva.(27).

Análisis costo-efectividad: en un estudio realizado en España se determinó que el Sugammadex es una alternativa costo-efectiva para la reversión de BNM en pacientes con intubación difícil no anticipada o para pacientes con intubación de secuencia rápida, evaluado mediante el costo de tratamiento, los años de vida ganados y el costo por año de vida ganado en comparación con el uso de succinilcolina o inducción con cisatracurio y atracurio.(28).

Otro estudio realizado en Portugal sugiere que el uso de sugammadex en comparación con el uso de atropina+neostigmina utilizado en curarización residual postoperatoria y reacciones adversas a anticolinesterásicos resultó en una ganancia de 2.25 años de vida por paciente por lo que debería ser considerada como una estrategia costo efectiva en esos casos específicos.(29, 30, 31).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Welliver M. Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent, *Drug Design, Development Therapy*, 2008; 2:49-59
- Arezou Sadighi Akha. Sugammadex: Cyclodextrins, Development of Selective Binding Agents, Pharmacology, Clinical Development, and Future Directions. *Anesthesiology Clin*, 2010; 28:691-708
- Rex C, Wagner S, Spies C, Scholz J, Rietbergen H, Heeringa M, WulffH. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex after continuous infusion of rocuronium in patients randomized to sevoflurane or propofol maintenance anesthesia. *Anesthesiology*, 2009; 111(1):30-5
- Sorensen MK, Bretlau C, Gatke MR, Sorensen AM, Rasmussen LS. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium - sugammadex compared with succinylcholine: A randomized trial, *EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials British J Anaesthesia*, 2012; 108(4):682-689
- De Kam P-J, Grobara P, Dennie J, Cammu G, Ramael S, Jagt-Smook MLF, Van Den Heuvel MW, Berg RJW, Peeters PAM. Effect of sugammadex on QT/QTc interval prolongation when combined with QTc-prolonging sevoflurane or propofol anaesthesia. *Clinical Drug Invest*, 2013; 33 (8):545-551.
- Aaron F, Kopman, M.D. Neostigmine versus Sugammadex, Which, When and How Much? *Anesthesiology*, 2010; 113:1010-1
- Schaller SJ, Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology*, 2010; 113(5):1054-60.
- Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, Ogawa S, Takagi S, Ozaki M, Nakatsuka I, Takeda. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *J Anesth Analg*, 2013; 117(2):345-51
- Sabater FJ. Cost effectiveness of sugammadex in the management of patients with unanticipated difficult intubation and patients needing rapid sequence intubation
- A. G. Ackerman. Availability and storage of sugammadex for emergency use. *Anesthesia*, 2011; 66:132-143
- Paton L, Gupta S, Blacoe D. Successful use of sugammadex in a 'can't ventilate' scenario. *Anesthesia*, 2013; 68(8):861-4
- McDonagh D, Benedict P, Kovac A, et.al. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Sugammadex for the Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade in Elderly Patients. *Anesthesiology*, 2011; 114:2-11
- Staals LM, Snoeck MMJ, Drissen JJ, et al. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth*, 2008;101(4):492-497
- Machado de Souza C, Navarro Garcia N, Parreño Caparros M, Veiga Ruiz G, Tardelli MA, Alvarez-Gomez. Efficacy of sugammadex in reversal profound rocuronium-induced blockade in patients with end-stage renal disease submitted to renal transplantation, *J.A. Hospital do Rim e Hipertensão-Fundação Oswaldo*, 2010.
- Loupec T, Lacroix C, Dhoste K, Debaene P. Sugammadex dosage based on ideal body weight for profound rocuronium-induced neuromuscular blockade reversal in morbidly obese patients. *Anaesthesia*, 2012; 68:811-5
- Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M, Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients, *Anaesthesia*, 2011; 66(8):721-5
- Caron M, Veronese S, Foletto M, Ori C. Sugammadex allows fast-track bariatric surgery. *Obesity Surgery*, 2013;23(10):1558-1563
- Van Lancker P, Dillemans B, Bogaert T, Mulier JP, De Kock M, Haspeslagh M. Ideal versus corrected body weight for dosage of sugammadex in morbidly obese patients, *Anaesthesia*, 2011;66(8):721-5
- Llaurodó S, Sabaté A, Ferreres E, Camprubí I, Cabrera A. Sugammadex ideal body weight dose adjusted by level of neuromuscular blockade in laparoscopic bariatric surgery. *Anesthesiology*, 2012; 117(1):93-97
- Veiga Ruiz G, Carcelles B, Dominguez Serrano N, Lopez Fuentes L, Orozco Montes J, Alvarez-Gomez JA. Sugammadex reversal efficacy and security vs neostigmine in the rocuronium - induced neuromuscular blockade in paediatric patients. *Ped Anaesth Intensive Care*, 2010.
- Plaud B, Meretoja O, Hofmocel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JH, Hermens Y, Mirakhur RK. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology*, 2009; 110(2):284-9
- Takashi K. Successful management of rocuronium-induced anaphylactic reactions with sugammadex: a case report. *J Clin Anesthesia*, 2011; 28:35-40
- Unterbuehner C, Fink M. The use of sugammadex in a patient with myasthenia gravis. *Anesthesia*, 2010; 35:27-40
- De Boer H, Esmond JA, Driessen B. Reversal of rocuronium-induced profound neuromuscular block by sugammadex in Duchenne muscular dystrophy, *Pediatric Anesthesia*, 2009; 19:1226-1228
- Weekes G, Hayes N, Bowen M. Reversal of prolonged rocuronium neuromuscular blockade with sugammadex in an obstetric patient with transverse myelitis. *Elsevier*, 2010.
- Williamson R, Mallaiah S, Barclay P. Rocuronium and Sugammadex for Rapid Sequence Induction of Obstetric General Anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2011;55(6):694-699
- Nagai M, Kasuya Y, Komayama N, Nakayama H, Ozaki M. Rocuronium and sugammadex for electroconvulsive therapy, *Tokyo Women's Medical University, Department of Anaesthesiology*, 2011, Tokyo, Japan.
- Calado F. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex. Cost-effectiveness analysis. *Anesthesia*, 2010; 23:35-39
- Girish P. New Concepts in Neuromuscular blockade: Emphasis on Postoperative Residual Paralysis, 2012.
- Cammu G, De Witte J, De Veylder J, et, Posoperative residual Paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg*, 2006; 102: 426-9
- Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH et al: Residual Neuromuscular Blockade and Critical Respiratory events in the post anesthesia care unit. *Anesth Analg*, 2008; 107:130-7
- Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anesthesia*, 2009; 64(1):45-54
- Adrienn P, Szilárd S, Réka N, et. al. Sugammadex at the Reappearance of Four Twitches to Train-of-four Stimulation. *Anesthesiology*, 2013; 119:36-42