

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Sugammadex: presente y futuro**Sugammadex: present and future**

Dr. Ariel Gómez Hernández¹, Dr. Roberto Bello Frías², Dra. Annet Lister Pérez³

Clínica Popular "Simón Bolívar". Estado Carabobo. Venezuela.

¹Especialista I Grado en Anestesiología y Reanimación. Instructor. Clínica Popular "Simón Bolívar". Estado Carabobo. Venezuela.

²Especialista I Grado en Anestesiología y Reanimación. Clínica Popular "Simón Bolívar". Estado Carabobo. Venezuela.

³ Residente de Primer año de Anestesiología y Reanimación. Clínica Popular "Simón Bolívar". Estado Carabobo. Venezuela.

RESUMEN

Introducción: Uno de los principales problemas en anestesiología es que el despertar del paciente y la recuperación de su actividad neuromuscular no se producen al unísono. La nueva ciclodextrina llamada Sugammadex, supone un nuevo enfoque farmacológico, revolucionario y totalmente distinto al procedimiento actual en la reversión del efecto de los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes. **Objetivos:** Realizar una puesta al día en cuanto a lo que este fármaco representa para la farmacología neuromuscular y su aplicación.

Desarrollo: Se consultó una amplia y actualizada literatura sobre este novedoso agente reversor de la relajación muscular. **Conclusiones:** Sin tentaciones apresuradas, todo indica que se abre un camino espectacular que puede cambiar la forma de utilizar los relajantes musculares en un futuro próximo.

Palabras claves: Sugammadex, relajación muscular, reversión.

ABSTRACT

Introduction: One of the major problems in anesthesiology is that the patient's wake and recovery of her neuromuscular activity are not produced at the same time. The new Cyclodextrin called Sugammadex, entails a new pharmacologic approach, revolutionary and completely different to present procedure in reversion of the non-depolarization neuromuscular blockers effect.

Objectives: To update on the representation of this drug for the neuromuscular pharmacology and its application.

Development: Authors made an extensive and updated review of the literature on this novel reversion agent of muscular relaxation.

Conclusions: Without hurried temptations, all indicates that a new route is appearing that may to change the way of utilization of the muscular relaxing agents in a near future.

Key words: Sugammadex, muscular relaxation, reversion.

INTRODUCCIÓN

Terminando la primera década del siglo XXI, los profesionales cubanos de la salud abordamos con frecuencia el advenimiento de nuevos fármacos que aparecen en el mercado internacional y en la literatura científica actual con mucho interés y desde una perspectiva observadora, práctica y responsable. Cuando se trata de grupos farmacológicos que forman parte del arsenal diario del anestesiólogo y específicamente al apasionante tema de los relajantes musculares y su reversión, resulta verdaderamente atractivo.

Constituyó nuestro objetivo realizar una puesta al día en cuanto a lo que este fármaco representa para la farmacología neuromuscular y su aplicación.

DESARROLLO

En anestesia, al igual que en otros campos, el desarrollo de nuevos fármacos está determinado por imperativos comerciales en gran parte del mundo. En un entorno, cada vez más dominado por los fármacos genéricos, las inversiones de la industria en el desarrollo de nuevas moléculas pueden no obtener los retornos económicos necesarios para cubrir el periodo de vigencia de las patentes. Todo ello, produce un enlentecimiento en el desarrollo de nuevos fármacos y resulta una excepción las aportaciones innovadoras que pueden cambiar nuestra práctica anestésica habitual.

Este parece ser el caso de la introducción en clínica de Sugammadex, que supone un nuevo enfoque farmacológico, revolucionario y totalmente distinto al procedimiento actual, en la reversión del efecto de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND).

El Sugammadex es una nueva clase de ciclodextrina que funciona como encapsulador específico de relajantes musculares aminoesteroides. El descubrimiento del efecto encapsulador de estos medicamentos es resultado del trabajo de Bom y colaboradores al estudiar las moléculas de ciclodextrina como transportadoras y encapsuladoras del rocuronio.(1,2)

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos con anillos D-glucosil alfa-1,4, que pueden contener 6 (á-ciclodextrinas), 7 (β-ciclodextrinas) u 8 (γ-ciclodextrinas) anillos D-Glucosil. Su estructura tridimensional consiste de una cavidad hidrofóbica y un exterior hidrofílico debido a la presencia de grupos polares hidroxilo, por lo que son hidrosolubles y biológicamente estables. Por esta razón las ciclodextrinas se han utilizado y se han aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) como solventes de diferentes anestésicos como el propofol, midazolam, bupivacaína y sulfentanil. Las γ-ciclodextrinas semejan una dona en donde el orificio es la cavidad lipofílica con un diámetro de 7.5 -8.3Å. Esta cavidad atrae y une moléculas formando complejos.

Se demostró una gran afinidad del rocuronio por la molécula de ciclodextrina modificada denominada Org 25969 a la que se denominó Sugammadex (Su, por sugar, gammadex, por su estructura molecular (γ Cyclodextrin). Esta molécula encapsula y antagoniza el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio.(3)

Todos los reversores usados son inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChE), enzima que provoca la ruptura de 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 BNMND y las desplace de las subunidades α del receptor nicotínico (biofase, compartimiento del efecto o lugar de acción de los BNM). Hay que tener en cuenta que esta acción de los anticolinesterásicos tiene un efecto techo de no más de 8-9 minutos, lo que en ocasiones puede producir parálisis residual.(4)

Durante el recobro de la Transmisión Neuromuscular (TNM), pasamos de una proporción T4/T1 = 0 (Bloqueo profundo) a una proporción T4/T1 =1,0 (Recobro total). Es importante recordar que proporciones T4/T1 < 0,9 producen debilitamiento de la función faríngea, con riesgo de aspiración en caso de regurgitación; y que proporciones T4/T1 < 0,7 producen una disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia.(5,6)

La reversión con anticolinesterásicos no es efectiva, si se realiza antes de que ocurra cierto grado de recobro espontáneo (una o dos respuestas del TOF). El aumento de ACh que se produce con la reversión origina una activación, no selectiva, en todas las sinapsis colinérgicas tanto nicotínicas como muscarínicas que ocasiona efectos adversos tales como: bradicardia, hipotensión, aumento salivación, náuseas, vómitos, diarrea y broncoconstricción. Por ello, es necesario combinarlos con antagonistas muscarínicos, anticolinérgicos, como atropina y glicopirrolato, que también producen efectos adversos como: sequedad de boca, visión borrosa y taquicardia.

Parece entonces clara la necesidad de nuevos fármacos, o mecanismos de acción, que obvien los efectos indeseables que produce la antagonización actual. Aunque es quizás más importante el hecho que eviten la parálisis residual postoperatoria y proporcionen una reversión eficaz, segura y sin efectos adversos. Nadie puede

negar la utilidad de un fármaco capaz de antagonizar la relajación muscular en cualquier momento, incluso con grados profundos de bloqueo, tales como el peor escenario que puede ocurrir al inducir una anestesia: "no poder intubar, no poder ventilar" una vez administrado la dosis total de BNMND.

A partir de los postulados de Bom (7), Organon nb (Holanda) desarrolló un procedimiento alternativo, en el cual se utilizaron ciclodextrinas modificadas, que encapsulan, en el plasma, las moléculas de los BNM ND y forman complejos huésped-receptor, lo cual produce el cese del efecto relajante en 2-3 minutos, incluso en grados de bloqueo profundo.(8)

Sugammadex se ha diseñado para formar complejos de inclusión y encapsular moléculas de BNM ND esteroideos. La estructura de la γ -ciclodextrina es tal que los cuatro anillos del BNM esteroideos se fijan herméticamente dentro de la cavidad interior formando un complejo de inclusión, comprobado por calorimetría y cristalografía con Rayos X.(9)

Todos los BNM son compuestos muy hidrosolubles de amonio cuaternario con al menos un grupo NH^+ , lo que facilita su fijación al anclaje iónico del receptor nicotínico. Esta γ 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 BNM, arrastrando a la molécula entera hacia la cavidad de la γ -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.

La interacción entre los BNMND esteroideos, principalmente 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 bencilisoquinoleínicos debido a su elevado peso molecular que hace imposible su inclusión en la cavidad de la ciclodextrina.(10)

¿En que radica lo novedoso? ¿Qué relevancia clínica aporta en la práctica anestesiológica? ¿Se convierte este fármaco en el verdugo de la succinocolina y la neostigmina, como algunos plantean?

Lo novedoso para los anestesiólogos es que todo este proceso ocurre en el plasma, no en la unión neuromuscular, por ello la concentración de BNM esteroideo "libre" en plasma disminuye rápidamente después de administrar Sugammadex. Esto se acompaña de un incremento marcado en la cantidad "total" de BNM esteroideo en plasma debido a la cantidad de BNM que es encapsulado y 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 en la orina. El aclaramiento renal del complejo igual que la tasa de filtración es de 120 mL.min⁻¹.(11)

El Sugammadex, activo únicamente para revertir el efecto de los relajantes aminoesteroideos (rocuronio, vecuronio, pancuronio) permite administrar una dosis elevada como por ejemplo, con el rocuronio para realizar una inducción de secuencia rápida, y en caso de necesidad, revertir su efecto de forma casi inmediata independientemente de la profundidad del bloqueo muscular. Eso significa, en opinión de los expertos, que la Succinilcolina podría dejar de ser

considerada el relajante muscular "estándar" en un paciente con posibilidad de presentar una vía aérea difícil.(12-14)

El uso de anticolinesterásicos para revertir el bloqueo muscular residual es una práctica casi universal que sólo resulta eficaz sólo si la recuperación del bloqueo muscular ya está establecida, es decir, cuando al menos se observa un T1 en el tren de cuatro estímulos. Aún en esas circunstancias, el efecto pleno de la neostigmina no se alcanzará hasta pasados 10 minutos lo que significa que no es posible revertir el efecto de una dosis de rocuronio de 0,8 mg/kg hasta pasado un determinado espacio de tiempo. El agente ideal para revertir el efecto de los BM debería incluir entre sus características la de poder ser administrado independientemente del grado de bloqueo muscular y estar desprovisto de efectos colinérgicos.(15)

Sugammadex, una gamma-ciclodextrina modificada, es el primer agente diseñado para revertir el bloqueo muscular con un mecanismo de acción basado en la unión directa al relajante muscular y su inactivación funcional. Es biológicamente inactivo, no se fija a proteínas del plasma y suele ser bien tolerado. Además, no tiene efecto sobre la acetilcolinesterasa ni receptores del organismo. Su eficacia como antagonista no depende de la excreción renal del complejo ciclodextrina-relajante muscular. Parece que su futuro uso clínico va a centrarse en dos aspectos fundamentales: disminuir o eliminar la incidencia de bloqueo muscular residual y facilitar o hacer más seguro el empleo de Rocuronio para una inducción de secuencia rápida.

En la Unión Europea, Sugammadex se recomienda para la reversión del bloqueo muscular moderado o profundo inducido por rocuronio o vecuronio, tanto en adultos, ancianos como niños mayores de 2 años.(16)

A juzgar por estos elementos, y la opinión de varios autores (14,17), todo se inclina a pensar que este fármaco presenta propiedades suficientes para trascender en la historia de la farmacología ligada a la práctica anestésica.

¿Qué dicen los estudios más representativos de los últimos años?

Después de la primera utilización en humanos en el Hospital Stuivenberg de Amberes (Bélgica) en 29 voluntarios con dosis de 0,1 a 8 mg/Kg. y comunicados sus resultados en el Congreso Anual de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) celebrado en Orlando en 2002 (18), presentándose como artículo en 2005 (19), no se han detenido los estudios.

Los trabajos correspondientes a las Fases II y III, tanto en Estados Unidos y Japón como en distintos países europeos, finalizaron en octubre de 2006 con un total de 1900 pacientes estudiados. En España participaron cuatro hospitales en el desarrollo de distintos protocolos multiestado en Bilbao, Barcelona, Madrid y Cartagena. Los resultados finales de los estudios clínicos multiestado se difundieron durante la celebración del Congreso Euroanaesthesia 2007 en Munich. (20)

Recientemente, apareció la culminación de un ensayo clínico del Dr.Arnal (21), este es el primer estudio comparativo que demuestra que la reversión del bloqueo profundo es posible con el nuevo fármaco. Esta posibilidad tiene implicaciones clínicas muy importantes, pues permite mantener un bloqueo neuromuscular profundo en cirugías muy largas o en casos en los que la cirugía termine prematuramente.

La cantidad de investigaciones actuales y resultados obtenidos con el Sugammadex (22-25), cada día alientan más a observar como se va abriendo camino un medicamento que puede, sencillamente, transformar la práctica cotidiana de la Anestesiología.

Con estos resultados, se crearon nuevas expectativas en la comunidad internacional de anestesiólogos y de hecho, según afirmó Álvarez Gómez en el "54 Congreso Nacional de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria" en Zaragoza, España (septiembre 2009): "probablemente Sugammadex es el aporte farmacológico en anestesia más importante de los últimos 10 años", así lo atestiguan las numerosas editoriales que se han publicado en las revistas internacionales más relevantes de nuestra especialidad. Por este motivo el equipo investigador del Centro de Desarrollo de Organon, en Newhouse (Escocia) ha recibido el galardón que la prestigiosa Royal Society of Chemistry Malcolm Campbell Memorial otorgó a los avances más significativos en el campo de las Ciencias Químicas.

Algunos aspectos de interés

- Sugammadex es eficaz para revertir el bloqueo inducido tanto por rocuronio como por vecuronio. La eficacia de la reversión es independiente de la técnica anestésica utilizada durante el procedimiento quirúrgico.
- No se trata de un reversor universal, siendo selectivo para los BNM de tipo aminoesteroideo como rocuronio y vecuronio, no revierte el bloqueo inducido por otros BNM como cisatracurio, mivacurio o succinilcolina.
- Produce mínimos efectos sobre la frecuencia cardíaca y presión arterial, probablemente debido a que no actúa directamente sobre receptores nicotínicos ni tampoco influye en la liberación o metabolismo de la AchE. La ausencia de efectos cardiovasculares y muscarínicos puede ser una gran ventaja para utilizarlo en pacientes con patologías cardiovasculares o respiratorias. Las ciclodextrinas no poseen actividad biológica intrínseca y son generalmente bien toleradas en humanos.
- 77 % de Sugammadex unido a rocuronio se excreta por orina en las primeras 16 horas. El 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.
- A los 15 minutos de establecerse un bloqueo profundo, se consigue recuperación completa en 105 segundos con dosis de 4,0 mg/ Kg
- La dosis necesaria de Sugammadex depende de la dosis de relajante muscular administrada. Las dosis más habituales oscilan entre 2 y 4 mg/kg para revertir bloqueos moderados y profundos tras dosis de rocuronio de 0,6 mg/kg. Son necesarias dosis más altas (16 mg/kg) tras dosis altas de rocuronio (1,2 mg/kg) para conseguir una reversión rápida y eficaz.
- Estudios específicos sobre la acción del Sugammadex en presencia de alteraciones del equilibrio ácido-básico han demostrado que no interfieren con su actividad.
- Los efectos colaterales asociados a Sugammadex que se han reportado en estos estudios son: hipotensión, tos, náusea, vómito, boca seca, parosmia, QT prolongado y niveles elevados de N-acetil glucosaminidasa en la orina, siendo generalmente de poca trascendencia clínica.

Optimización de recursos: Además de ayudar a recuperar la respiración espontánea y la función muscular del paciente, Bridion® (nombre con el que este fármaco salió al mercado) permite acortar el tiempo de permanencia en las salas de operación, optimiza el rendimiento de los quirófanos y disminuye la necesidad de tratamientos para posibles complicaciones, ya que la recuperación tras la anestesia es entre 9 y 12 veces más rápida que con otros fármacos, además de segura.

Por otro lado, el peso de la evidencia demostrada en el tiempo, más allá de ensayos clínicos y asuntos comerciales, dirán finalmente si estamos en realidad ante una alternativa real o un nuevo "canto de sirena" de la farmacología contemporánea.

Aún así, se concluye que la aparición de un nuevo fármaco en el campo de la anestesiología debe ser motivo de satisfacción para todos nosotros ya que, independientemente del mayor o menor impacto clínico que dicha novedad pueda representar, lo que suele derivarse de tal novedad es, por un lado una mayor seguridad para los pacientes y por otro, un aumento del conocimiento científico que de forma directa o indirecta ayuda a mejorar la calidad de los cuidados a nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bom A, Cameron K, Clark JK. Chemical chelation as a novel method of NMB reversal: discovery of Org 25969. *Eur J Anesthesiol* 2001; 18:99.
2. Bom A, Bradley M, Camuron K. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic-host. *Angew Chemv Int Ed Engl* 2002; 41:266-270.
3. Tarver GJ, Grove SJA, Buehanan K. 2-0-Substituted cyclodextrins as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide. *Bioorg Med Chem* 2002; 10:1819-27.
4. Miller RD, van Nyhuis LS, Eger EI, Vitez TS, Way WL. Comparative times to peak effect and duration of action of neostigmine and pyridostigmine. *Anesthesiology* 1974; 41(1):27-33.
5. Lora-Tamayo D'Ocon JI, Luengo Rodríguez C. Repercusiones clínicas de la curarización residual. En: *Relajantes musculares en anestesia y Terapia intensiva*. Álvarez Gómez JA, González Miranda F y Bustamante Bozzo eds. Editorial Aran. Madrid. 2000. pp227-31.
6. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. *Acta Anesthesiol Scand* 1997;41(9):1095-103.
7. Bom A, Bradley M, Cameron K, Clark, van Egmond J, Feilden H 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(2):266-70.
8. Groudine S, Soto R, Ehlers M, Roberts K, El-Mohtar K. Reversal from deep neuromuscular blockade with Org 25969. *Anesthesiology* 2005; 103:11-30.

-
9. Cameron KS, Fletcher D, Fielding L, Clark JK, Zhang MQ, Orbons LPM. Chemical chelation as a novel method of NMB reversal characterisation of the Org 25969 NMB complex. Abstract, *Frontiers in neuromuscular physiology and pharmacology*. Stockholm 16-18 June 2005. pp.
10. Hunter JM, Flockton EA. The doughnut and the hole: a new pharmacological concept for anaesthetists. Editorial. *Br J Anaesth* 2006; 97(2):123-6.
10. Álvarez Gómez JA. Sugammadex, una revolución en farmacología neuromuscular. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2007; 54 (4):205-207.
11. Miró M. ¿Se acerca el fin de la succinilcolina? Estudio dosis-respuesta de Sugammadex. *Rev electrón Anestesia R* 2009; Vol 1(10): 42. revisado 28 de octubre del 2009. URL disponible en: <http://www.anestesiario.org/rear/volumen-1/numero/10/135>
12. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with Sugammadex: a randomized comparison with Neostigmine. *Anesthesiology* 2008; 109(5):816-24.
13. Planas A. Reversión del Bloqueo Neuromuscular Profundo Inducido por Altas Dosis de Rocuronio mediante Sugammadex en dos momentos diferentes. *Rev electrón AnestesiaR* 2009; Vol 1 (10): 44.
14. García S. Sugammadex, ¿verdugo del Suxametonio y la Neostigmina? *Rev electrón Anestesia R* 2009; Vol. 1 (10): 41
15. Blobner M, Eriksson L, Scholz J, Hillebrand H, Pompei L. Sugammadex (2.0 mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 mg/Kg). *Eur J Anesthesiol* 2007: Abstract W 926 (en prensa).
16. Miller RD. Sugammadex: an opportunity to change the practice of anesthesiology?. *Anesth & Analg* 2007; 104:477-8.
17. Gijzenbergh F, Ramael S, de Bruyn S, Rietbergen H, van Iersel T. Preliminary assessment of Org 25969 as reversal agent for rocuronium in healthy male volunteers. *Anesthesiology* 2002;96: Abstract A 1008.
18. Gijzenbergh F, Ramael S, de Bruyn S, Rietbergen H, van Iersel T. First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of Rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005; 103(4):695-703.
19. Álvarez-Gómez JA, Wattwill M, Vanacker B, Lora-Tamayo JI, Kühnl-Brady KS. Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with Sugammadex compared with Neostigmine. *Eur J Anesthesiol* 2007: Abstract W 835 (en prensa).
20. D Arnal. Ensayo clínico: reversión de bloqueo profundo con Sugammadex. *Rev electrón AnestesiaR* 2009; Volumen 1(1): 1.
21. Mirakhur RK. Sugammadex in clinical practice. *Anaesthesia* 2009; 64 Suppl 1: 45-55.
22. Lee C. Goodbye Suxamethonium!. *Anaesthesia* 2009, 64 (Suppl. 1): 73-81.
-

23. Caldwell JE, Miller RD. Clinical implications of Sugammadex. *Anaesthesia* 2009; 64 Suppl. 1: 66-72.

24. Miller RD. Sugammadex: An opportunity to change the practice of Anesthesiology?. *Anesth & Analg* 2007; 104(3): 477 - 478.