

## Sugammadex: mitos y realidades

Dr. José Emilio Mille-Loera,\* Dr. Octavio González-Chon\*\*

\* Anestesiólogo-Subdirector Médico. Instituto Nacional de Cancerología, México.

\*\* Anestesiólogo Cardiovascular-Director Médico. Hospital Médica Sur-Tlalpan, México.

### INTRODUCCIÓN

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) se han usado en técnicas anestésicas variadas, en 1595 Sir Walter Raleigh hace la primera descripción de la raíz «tupara» de la planta *Strychnos toxifera* y su producto el «urari» (ourari), conocida más tarde como curare. En 1856, el médico francés Claude Bernard menciona en su libro «Leçons sur les effets des substances toxiques et medicamenteuses» que el efecto del curare era debido al bloqueo funcional de la placa neuromotora. Para el año 1865, Preyer consiguió la primera forma purificada y cristalizada de curare, a la que denominó curarina. La primera administración de curare en una anestesia general fue 1912 en un hospital de Leipzig, por el cirujano alemán Arthur Læwen quien administró curarina obtenida a partir del curare de calabaza a siete pacientes sometidos a anestesia general para facilitar el cierre de la pared abdominal. Læwen fue el primero en estudiar el curare en experimentación animal, el primero en administrarlo a humanos, y en observar su efecto beneficioso como relajante muscular durante la anestesia general; pero por complicaciones graves se dejó de utilizar.

Posteriormente, el 23 de enero de 1942, y gracias al Dr. Harold Randall Griffith y a la Dra. Gladys Enid Johnson utilizaron d-tubocurarina en un paciente al que se le practicó una apendicectomía bajo anestesia general en Montreal, Canadá.

La tasa de complicaciones se había multiplicado, y el 63% de los casos se atribuían a depresiones respiratorias; desde entonces el desarrollo de nuevos BNM han aparecido, mejorando las condiciones clínicas y disminuyendo los efectos adversos.

El logro de la relajación muscular supuso un gran avance para la anestesiología, facilitando la intubación endotraqueal, la inmovilidad del paciente, el acceso y cierre quirúrgico a las cavidades corporales<sup>(1)</sup>.

### ANTECEDENTES

Los BNM no despolarizantes impiden que la placa motora se despolarice al ocupar los receptores de acetilcolina (Ach) en la placa neuromuscular, impidiendo la apertura del canal iónico y por tanto la contracción del músculo esquelético. Por tanto la relación entre la Ach y el BNM no despolarizante es de competitividad por un mismo receptor.

La terminación del efecto relajante, se puede realizar por la desaparición de las moléculas del BNM por metabolismo y eliminación, o bien por el uso (desde 1950) de inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (neostigmina, edrofonio o piridostigmina); que se administran cuando existe cierto grado de recuperación espontánea, lo que traduce un incremento en la concentración de acetilcolina, acompañado de importantes efectos indeseables por su actividad sobre receptores muscarínicos y nicotínicos.

La inhibición de la enzima que cataliza la degradación de acetilcolina (acetilcolinesterasa) produce una concentración aumentada de acetilcolina a nivel sináptico, potenciando de esta manera la neurotransmisión, las drogas con actividad anticolinérgica y de efectos muscarínicos pueden causar encefalopatías agudas, tales como delirios o estados confusionales agudos, bradicardia, hipotensión, náusea y vómito, alteraciones de la memoria, dolor, broncoconstricción, aumento de la actividad del músculo liso, miosis, dificultad para enfocar la vista y aumento de la secreción de glándulas exócrinas. Los efectos nicotínicos se encuentran estructuralmente en los receptores iónicos sobre la placa neuromuscular.

Todo esto sin contar que la vida media de neostigmina es corta (53 minutos); en la mayoría de los pacientes los efectos clínicos duran entre 2.5 a 4 horas después de su administración intravenosa<sup>(2)</sup>.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/rma>

## BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL

Bajo muy variadas circunstancias, la necesidad de una recuperación rápida de la anestesia, tanto desde el punto de vista cognoscitivo como desde el punto de vista motor es imprescindible; la aplicación de BNM incluye un riesgo potencial de no poder intubar y no poder ventilar, pero de la misma manera el riesgo de la relajación residual al final de la cirugía está presente y no es deseado. El bloqueo residual disminuye la sensibilidad de los quimiorreceptores, la respuesta ventilatoria a la hipoxia, hipercapnia, así como el tono de laringe y los músculos faríngeos disminuidos implican un riesgo de broncoaspiración, atelectasia y complicaciones pulmonares<sup>(3)</sup>.

Todo esto, aunado a que la mayoría de los anestesiólogos no llevan a cabo una monitorización cuantitativa del nivel de profundidad del BNM y su grado de recuperación TOF ratio (TOFr-T4/T1). Ante estas evidencias y la necesidad de lograr una reversión completa de los BNM y los efectos no deseados de los revertidores tradicionales; se ha desarrollado una nueva molécula que puede llevar a uno de los avances más importantes de los últimos años en el antagonismo de los bloqueadores neuromusculares aminoesteroides.

### MITOS Y REALIDADES (Cuadro I)

Sugammadex es una molécula autorizada para su uso clínico en Europa a partir del 25 de julio del 2008 y en Estados Unidos de Norteamérica a partir del 2015; se ha descrito como

un medicamento que ha venido a incrementar la seguridad y rapidez de la recuperación del tono muscular, evitando además los efectos secundarios de los anticolinesterásicos<sup>(4)</sup>.

Es una ciclodextrina modificada, su nombre deriva de «sugar y gamma dextrina» y es un revertidor específico irreversible de rocuronio. Sugammadex tiene una estructura tridimensional (Figura 1) cuyo exterior es hidrofílico y el interior hidrofóbico, con lo que se acopla la sustancia lipofílica y forma complejos no covalentes (encapsulación).

Se consideran moléculas seguras, aunque hay algunos autores que sugieren toxicidad tisular y carcinogenicidad; no desencadena respuesta inmune y se excreta exclusivamente por vía renal sin metabolizarse. Se modificó su estructura para poder albergar en su interior los cuatro anillos esteroides del rocuronio, logrando gran estabilidad del complejo sugammadex-rocuronio en relación 1:1, tiene una cinética lineal a dosis de 1 a 16 mg/kg, con muy bajo grado de disociación (25 millones: 1).

Sugammadex una vez que es administrado por vía endovenosa, «encapsula» a rocuronio formando así el complejo sugammadex-rocuronio de manera irreversible, independientemente del estado ácido-base del paciente, y se mantiene así hasta que todas las moléculas del BNM son encapsuladas y los receptores Ach quedan libres.

Sugammadex no tiene efecto sobre la acetilcolinesterasa, evitando los efectos secundarios. El complejo se elimina por vía renal con una vida media de 30 a 60 minutos. Debido al tamaño de la molécula y a sus cargas negativas,

**Cuadro I.** Sugammadex. Mitos y realidades.

Mitos	Realidades
Puede ser usado igual con rocuronio y vecuronio Se puede utilizar en niños, adolescentes y adultos	Es menos efectivo con vecuronio En niños y adolescentes sólo se recomienda la reversión de rocuronio
Autorizado en Europa y USA al mismo tiempo	En Europa 2008 USA 2015
Amplio rango de dosificación Se metaboliza en hígado y se elimina vía renal	Cinética lineal de 1 a 16 mg Se elimina sin metabolizarse por vía renal de forma inalterada > 90% antes de 24 h
Puede ser usado en insuficiencia renal	En caso de insuficiencia renal grave no se recomienda su uso
No existe la posibilidad de reaparición del BNM Se puede revertir sin conocer el nivel del BNM	Suele presentarse con dosis subóptimas Como la reversión es dosis dependiente, se debe conocer el nivel de BNM
No se puede repetir la dosis si hay «recurarización»	Se puede repetir la dosis y establecer una vigilancia estrecha
Si hay que reintervenir al paciente antes de 24 horas podemos usar vecuronio o rocuronio No tiene reacciones adversas Precio relativamente bajo	No se puede usar vecuronio o rocuronio hay que usar relajantes no esteroides Si tiene reacciones adversas pero menos graves Precio alto comparado con neostigmina*

\* El precio del producto se deberá considerar con base en el costo/beneficio.

sugammadex no penetra a las células, lo que explica el escaso paso de la barrera placentaria y cerebral. Carece de actividad farmacológica intrínseca, por lo que se le considera seguro independientemente del sexo, peso y edad. Actúa también pero en menor medida sobre el vecuronio y pancuronio<sup>(5)</sup>.

No tiene ninguna utilidad sobre succinilcolina, atracurio y cisatracurio.

Tiene efectos adversos, muchos de ellos dosis dependientes como dolor en el sitio de inyección, tos, movimientos involuntarios, náuseas, vómitos, sequedad de boca, disgeusia, distermia. En pocas ocasiones se ha reportado hipotensión, prolongación del intervalo QT, aumento de la creatinina. En menos del 1% se ha reportado alergia e hipersensibilidad y alteraciones de la coagulación con alargamiento del TTP y del INR; no existen casos de muerte atribuible al antagonista.

Puede presentar interacción con otros medicamentos que se unan a sugammadex y desplacen al BNM (toremifeno, flucloxacilina, ácido fusídico); o bien que el sugammadex capte otras moléculas y disminuya el número de moléculas efectivas para encapsular al BNM (anticonceptivos hormonales). Teniendo un efecto de recurarización en el primer caso y de respuesta poco efectiva en el segundo.

La dosis de sugammadex es dependiente de la dosis de rocuronio, del tiempo entre la administración del BNM y la reversión y de la respuesta de recuperación espontánea al TOF. En niños y adolescentes sólo se recomienda sugammadex cuando el BNM haya sido exclusivamente con rocuronio y no con vecuronio. No existen datos disponibles que recomienden la reversión inmediata tras el bloqueo inducido por vecuronio<sup>(6)</sup>.

La reversión de rocuronio y vecuronio con neostigmina es mucho más lenta y con mayor número de efectos secundarios.

La relajación muscular podrá ser adecuada en cualquier fase de la intervención quirúrgica y se podrá revertir el BNM con cualquier grado de curarización, incluso en el TOF de 0, o en pacientes ancianos, obesos o con insuficiencia hepática. Útil en cirugías de corta duración o en aquellas que por las condiciones quirúrgicas concluyan antes que el metabolismo y eliminación del rocuronio.

Deberá ajustarse la dosis de sugammadex a la menor posible, teniendo un monitoreo adecuado de la profundidad del bloqueo neuromuscular (TOF). Es muy importante conocer el nivel de profundidad de la relajación, así como un adecuado monitoreo de las constantes vitales del paciente; en enfermos cardiopatas sugammadex representa una opción más segura, pero siempre apoyado por un monitoreo cardiovascular suficiente<sup>(7)</sup>.

En las inducciones de secuencia rápida y cuando la succinilcolina esté contraindicada (hipertermia maligna, traumatismo ocular abierto, hiperkalemia, quemaduras extensas, enfermedad neuromuscular, etc.) dosis de 1 a 1.2 mg de rocuronio podrían ser la alternativa, con el beneficio de poder revertir rápidamente el BNM ante una vía aérea difícil no prevista; situación **No puedo intubar-No puedo ventilar**.

En los casos excepcionales que se volviera a producir bloqueo neuromuscular postoperatorio, habitualmente por dosis subóptimas, se recomienda administrar otra dosis y mantener estrecha vigilancia sobre el paciente. Cuando se haya revertido rocuronio o vecuronio con sugammadex y se requiera reintervenir al paciente dentro de las 24 horas siguientes al antagonismo,

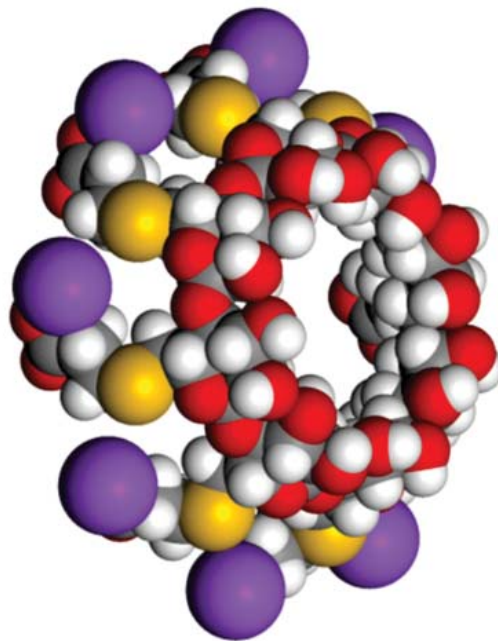
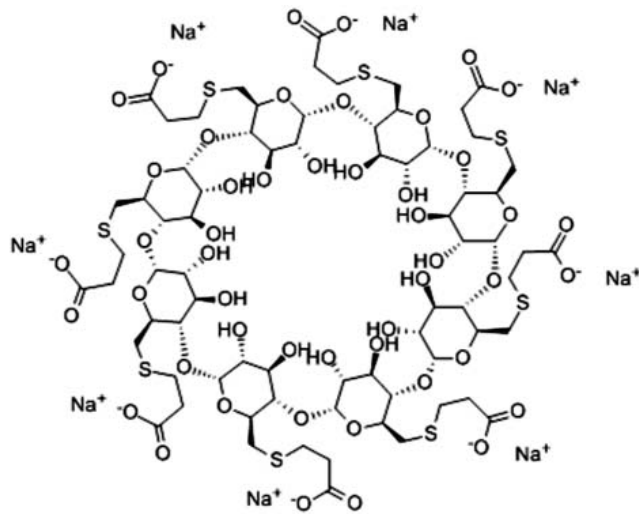


Figura 1. Sugammadex estructura tridimensional.

se podrá utilizar BNM del tipo succinilcolina y bencilisoquinolina, es decir no esteroideos (amonios cuaternarios) o esperar al menos 24 horas de administrado el revertidor<sup>(8)</sup>.

Uno de los puntos controversiales en el uso de sugammadex ha sido su alto precio. En Europa un frasco ampola de 200 mg/2 mL alcanza un precio de 74 euros (\$ 1,480.00 pesos); en el Instituto Nacional de Cancerología (INCan) su precio es de \$ 1,818.00 pesos, cuando se compara con neostigmina el precio INCan es de \$ 96.41 y en Europa el costo en euros es de 0.354 (\$ 7.08 pesos mexicanos). Sin duda no es posible evaluar el costo de un medicamento con base en su precio de venta, habrá que tener muchos otros criterios que permitan evaluarlo con base en el costo/beneficio<sup>(9)</sup>.

### CONCLUSIONES

Sugammadex ha demostrado ser un medicamento con un rango de seguridad y eficacia comprobada, para revertir el

efecto residual de los bloqueadores neuromusculares aminoesteroides, independientemente de la profundidad de la relajación muscular.

También ha demostrado acortar el tiempo de recuperación en un bloqueo moderado con rocuronio, cuando se compara con neostigmina. El perfil de seguridad parece ser adecuado aunque faltan algunos estudios sobre el riesgo real de hipersensibilidad, reacciones alérgicas y posibles efectos sobre la coagulación.

En caso de utilizarse de manera sistemática, el precio de venta del producto tendrá un impacto económico importante; particularmente en instituciones públicas. Por tanto la decisión se deberá basar en el análisis de beneficio/riesgo/costo del fármaco.

De cualquier manera, y debido a su costo superior, sugammadex deberá evitarse en situaciones de uso rutinario, particularmente en donde la única trascendencia clínica sea acortar el tiempo de recuperación<sup>(10)</sup>.

### REFERENCIAS

1. Claudius C, Garvey LH, Viby-Mogensen J. The undesirable effects of neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*. 2009;64:10-21.
2. Martyn JAJ, Fagerlund MJ, Eriksson. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia*. 2009;64:1-9.
3. Karwacki Z, Niewiadomski S, Rzaska M. The use of sugammadex for the reversal of vecuronium-induced neuromuscular block following intracranial surgery. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2015;47:297-302.
4. Kobielska S. Sugammadex-indications and clinical use. *Anaesthesiol Intensive Ther*. 2013;45:106-110.
5. Nag K, Roshan DS, Shetti AN, Kumar H, Sivashanmugam T, Pathasarathy S. Sugammadex: a revolutionary drug in neuromuscular pharmacology. *Anesth Essays and Researches*. 2013;7:302-306.
6. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B. Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology*. 2009;110:1020-1025.
7. Fernández MLA, Álvarez BM. Sugammadex: nuevo fármaco reversor del bloqueo neuromuscular. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2010;57:95-102.
8. Ledowsky T, Hillyard S, O'Dea B, Archer R, Vilas BF, Kyle B. Introduction of sugammadex as standard reversal agent: impact on the incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative patients outcome. *Indian J Anaesth*. 2013;57:46-51.
9. García del Busto-Enguer N. Sugammadex (DCI): publicación de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Generalitat, Conselleria de Sanitat. Valencia, España. 2010; 47:1-7. Disponible en: <http://www.san.gva.es/cas/prof/dgf/homedgf.html>
10. Paton F, Paulden M, Chambers D. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth*. 2010;105:558-567.

### LECTURAS RECOMENDADAS

- Ficha técnica Sugammadex. European Public Assessment Report. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu> Agencia Europea de Medicamentos

[www.medigraphic.org.mx](http://www.medigraphic.org.mx)