

## Sugammadex, una revolución en farmacología neuromuscular

En anestesia, al igual que en otros campos, el desarrollo de nuevos fármacos está determinado por imperativos comerciales. 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, siendo una excepción las aportaciones innovadoras que pueden cambiar nuestra práctica anestésica habitual. Este parece ser el caso de la próxima 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 (BNM ND).

¿Necesitamos nuevos antagonistas del bloqueo neuromuscular?: Al final de una cirugía, en la que se ha usado un BNM ND, solemos administrar anticolinesterásicos (neostigmina, edrofonio) para acelerar el recobro de la función neuromuscular y evitar parálisis residual después de la anestesia o bien esperamos a una recuperación espontánea, que puede demorarse más de 30-45 minutos, según el bloqueante neuromuscular (BNM) utilizado.

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 BNM ND, y las desplaza de las subunidades  $\alpha$  del receptor nicotínico (biofase, compartimento 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<sup>1</sup>.

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<sup>2,3</sup>.

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 pues 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 de 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" habiendo administrado ya la dosis total de BNMND.

A partir de los postulados de Bom<sup>4</sup>, Organon nb (Holanda) ha desarrollado un procedimiento alternativo, utilizando 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<sup>5</sup>.

Sugammadex (Org 25969) es una  $\gamma$ -ciclodextrina modificada, compuesta por 8 moléculas de azúcar dispuestas en anillo, C<sub>72</sub> H<sub>112</sub> O<sub>48</sub> S<sub>8</sub>, peso molecular 1279 daltones, es el derivado Ciclooctakis-(1 $\rightarrow$ 4)-[6-S-(2-carboxietil)-6-thio- $\alpha$ -D-glucopiranosil]<sup>6</sup>.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos capaces de quelar o encapsular ciertos compuestos endógenos y exógenos, formando complejos hidrosolubles con entidades químicas insolubles. Son complejos de inclusión huésped-receptor no covalentes, con propiedades químicas, físicas y biológicas diferentes tanto a las del compuesto incluido como a las de la ciclodextrina. Su uso por la Industria Farmacéutica es muy amplio; como solubilizantes de fármacos altamente insolubles, para aumentar solubilidad y disolución, alterar tasas liberación de diferentes moléculas y para formulaciones que permitan liberación controlada. En anestesia se han utilizado para vehicular el propofol<sup>7</sup>, etomidato, sufentanil, piroxicam, ketoprofeno, bupivacaína espinal y midazolam nasal<sup>8</sup>.

Sugammadex se ha diseñado para formar complejos de inclusión y encapsular moléculas de BNM ND esteroideos<sup>9</sup>. La estructura de la  $\gamma$ -ciclodextrina es tal que los cuatro anillos del BNM esteroideo se fijan herméticamente dentro de la cavidad interior formando un complejo de inclusión, comprobado por calorimetría y cristalografía con Rayos X<sup>10</sup>. Todos los BNM son compuestos muy hidrosolubles de amonio cuaternario con al menos un grupo NH<sup>+</sup>, lo que facilita su fijación al anclaje iónico del receptor nicotínico. Esta  $\gamma$  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  $\gamma$ -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 BNM ND esteroideos, principalmente rocuronio, y el sugammadex es particular-

mente 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<sup>11</sup>.

Lo novedoso para los anestesiólogos es que todo este proceso ocurre en el plasma, no en la unión neuromuscular (Figura 1), 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 ha sido encapsulado, evitando 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. Siendo la aclaramiento renal del complejo igual que la tasa de filtración (120 mL.min<sup>-1</sup>)<sup>12</sup>.

La primera utilización en humanos se realizó en el Hospital Stuivenberg de Amberes (Bélgica) en 29 voluntarios con dosis de 0,1 a 8 mg Kg<sup>-1</sup>. Los resultados se comunicaron en el Congreso Anual de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA) celebrado en Orlando en 2002<sup>13</sup>, presentándose como artículo en 2005<sup>14</sup>. Sobre la base de estos resultados en Fase I, se ha desarrollado un modelo farmacocinético/farmacodinámico basado en el mecanismo de acción<sup>15</sup>, capaz de predecir con seguridad la farmacocinética y farmacodinamia de la interacción sugammadex-rocuronio, que sirve también para investigar las interacciones potenciales de sugammadex con otros fármacos<sup>16,17</sup>.

Los estudios 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 hemos tenido la oportunidad de participar cuatro hospitales en el desarrollo de distintos protocolos multiestado, Basurto (Bilbao), Clínic (Barcelona), Puerta de Hierro (Madrid) y Rosell (Cartagena).

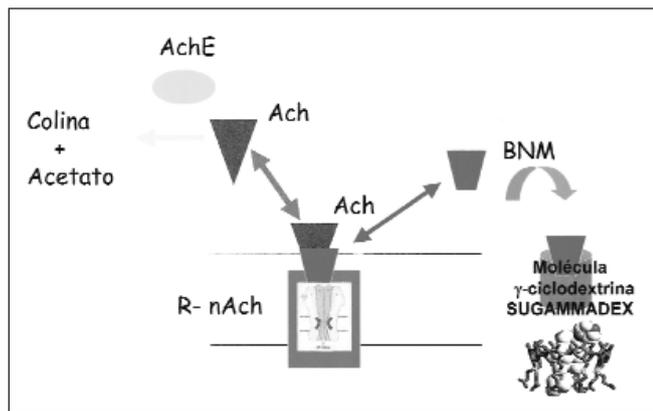


Fig. 1. Esquema de la antagonización con sugammadex. Adam et al. *J Med Chem* 2000, modificado<sup>6</sup>.

Los resultados y conclusiones obtenidas en nuestro Hospital serán presentados en el XXVIII Congreso Nacional de Valencia<sup>18</sup>. Los resultados finales de los estudios clínicos multiestado se difundirán durante la celebración del Congreso Euroanaesthesia 2007 en Munich<sup>19,20</sup>.

Las conclusiones obtenidas de todos los estudios realizados hasta este momento son las siguientes:

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<sup>21</sup>.

El 77% de sugammadex unido a rocuronio se excreta por orina en las primeras 16 horas<sup>22</sup>. 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, según los resultados obtenidos en los primeros estudios realizados con este grupo de pacientes.

Cuando lo administramos en el momento de la aparición de la segunda respuesta del TOF “shallow blockade”, se consigue recuperación completa T4/T1 > 0,9, con dosis de 2 mg Kg<sup>-1</sup>, entre uno y tres minutos, para rocuronio y vecuronio respectivamente.

A dosis muy altas de rocuronio 1,2 mg Kg<sup>-1</sup> se obtiene recuperación completa a los cinco minutos, con dosis de 8,0 mg Kg<sup>-1</sup><sup>17</sup>.

A los 15 minutos de establecerse un bloqueo profundo, en una serie de 200 pacientes<sup>23</sup> se consigue recuperación completa en 105 segundos con dosis de 4,0 mg Kg<sup>-1</sup>.

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.

No se han observado efectos adversos relevantes en el amplio grupo de pacientes tratados hasta hoy ni se han producido fenómenos de recurarización, sin embargo como quiera que “no existen fármacos perfectos”, deben esperarse cuando aumente el número de pacientes en los que se utilice.

Una vez completados de forma satisfactoria los estudios en Fase III, a finales de este año con su probable introducción en clínica, 65 años después de la primera utilización en Montreal de un relajante muscular en anestesia<sup>24</sup>, podremos tener a nuestra disposición un control completo del efecto relajante que producen.

Con la posibilidad de revertir este efecto, en cualquier momento, desde que se administra (bloqueo profundo) hasta el comienzo de la recuperación espontánea, se abre un camino espectacular que puede cambiar la forma de utilizar los relajantes musculares en el próximo futuro.

Declaración de intereses, el autor ha recibido fondos de Organon nv (Holanda) el pasado año para realizar un EC en fase IIIa con Org 25969.

**J. A. Álvarez Gómez**

Servicio Anestesia, Reanimación y Tratamiento del Dolor.  
Hospital Rosell.  
Cartagena (Murcia).

**BIBLIOGRAFÍA**

1. 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.
2. 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 2000:227-31.
3. 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 Anaesthesiol Scand*. 1997;41(9):1095-103.
4. 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.
5. Groudine S, Soto R, Ehlers M, Roberts K, El-Mohtar K. Reversal from deep neuromuscular blockade with Org 25969. *Anesthesiology*. 2005;103:Abstract A1130.
6. Adam JM, Bennett J, Bom A, Clark JK, Feilden H, Hutchison J et al. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem*. 2002;45(9):1806-16.
7. Telletxea S, Pérez P, Gómez C, Makua P, Arizaga A. Propofol: nuevas formulaciones. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2006;53(7):426-36.
8. Sneyd JR. Recent advances in intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2004;93(5):725-36.
9. Zhang MQ. Drug -specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal?. *Drugs Future*. 2003;28:347-54.
10. 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*. Stokholm 16-18 June 2005.
11. Hunter JM, Flockton EA. The doughnut and the hole: a new pharmacological concept for anaesthetists. Editorial. *Br J Anaesth*. 2006; 97(2):123-6.
12. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. 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.
13. Gijsenbergh 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.
14. Gijsenbergh 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.
15. Ploeger BA, Ruigt G, Danhof M. PK-PD modelling of reversal of neuromuscular blockade by a chemically optimised cyclodextrin. *Clin Pharm Ther*. 2004;75(2):P80.
16. Ruigt GS, Ploeger B, Danhof M, Bom A, van Iersel T. Development of a mechanims-based PK-PD model of the reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by Org 25969. *Anesth Analg*. 2004; 98(Supl) Abst S-249.
17. De Boer HD, van Egmond J, Narcus M, Schouten P, Smeets J, Driesen JJ. Pharmacokinetics of high doses of the selective relaxant binding agent sugammadex, administered shortly after profound rocuronium-induced neuromuscular block. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;A-551.
18. Álvarez-Gómez JA, Fabregat López J, Candia Arana C, Veiga Ruiz G, Sánchez Sánchez JJ, Estelles Montesinos M<sup>º</sup>E. Sugammadex revierte el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio significativamente mas rápido que con neostigmina. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2007: Abstract (en prensa).
19. 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).
20. Alvarez-Gómez JA, Wattwill M, Vanacker B, Lora-Tamayo JI, Khünl-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).
21. Flockton E, Scanni E, Gomar C, Shields M, Aguilera L. Sugammadex after rocuronium provides faster recovery from neuromuscular blockade than neostigmine after cisatracurium. *Eur J Anesthesiol* 2007: Abstract W 1012 (en prensa).
22. Sorgenfrei IB, Norrild K, Larsen PB, Stensballe J, Østergaard D, Prins ME, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex. *Anesthesiology*. 2006;104(4):667-74.
23. Tufanogullari B, Klein K, White PF. Use of sugammadex to reverse rocuronium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2006; ASA Abstract A111.
24. Griffith H, Johnson GE. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology*. 1942;3:418-23.