

54

CONGRESO

SEFH

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

SUGAMMADEX: El nuevo agente antagonista de la relajación muscular

Simposio Congreso de la SEFH

Palacio de Congresos ExpoAragón
Avda. Pablo Ruiz Picasso, 67
Zaragoza
Sala 2008
24 de septiembre de 2009
Hora 17,30h.-18,30h.



USO CLINICO E INDICACIONES TERAPEUTICAS SUGAMMADEX (BRIDION®)

Dr. José A Alvarez Gómez
Prof. Asociado Univ. Murcia
Jefe Servicio Anestesia-Reanimacion
Hospital Universitario Rosell
CARTAGENA

Los BNM inducen una parálisis temporal que permite:

-
- intubación endotraqueal
 - ventilación artificial
 - un acceso quirúrgico más fácil a cavidades corporales (campo operatorio inmóvil)

SIEMPRE se necesita Ventilación asistida

Los BNM ND debido a su larga duración de acción (> 20 min) pueden requerir el uso de reversores para minimizar los efectos postoperatorios:

Hipoventilación

Obstrucción de vía aérea

Hipoxia

Bloqueo neuromuscular residual

Recurarización

**Prolongan ocupación de quirófanos
y hospitalaria.**

ANTICOLINESTERICOS: efectos adversos hipotensión y bradicardia.

ANTIMUSCARINICOS: visión borrosa, boca seca, taquicardia.

NO PUEDEN REVERTIR BLOQUEO PROFUNDO (1-2 PTC) **EFEECTO TECHO** (como resultado de los limitados niveles de acetilcolina de la UNM y de la duración de su efecto)

Por ello existe una necesidad clínica de un reversor con mejor perfil de tolerabilidad y con capacidad de revertir BNM profundos.

CICLODEXTRINAS usadas satisfactoriamente en alimentación, cosmética e industria farmacéutica

γ -CICLODEXTRINAS:

interior lipofílico y superficie exterior hidrofílica, son moléculas hidrosolubles y se han utilizado como carriers hidrofílicos para fármacos hidrofóbicos y para aumentar la permeabilidad de fármacos hidrofílicos.

ANESTESIA

Meert TF et al. Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin can modulate the activity of spinally administered sufentanil.

Eur J Anaesthesiol 1992;9:399-409

Doenicke A et al. A comparison of two formulations for etomidate, 2-hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (HPCD) and propylene glycol.

Anesth Analg 1994;79:933-939

Bielen S et al. The effect of cyclodextrin vehicle on the cardiovascular profile of propofol in rats.

Anesth Analg 1996;82:920-924.

ANESTESIA

Gudmundsdottir H et al. Intranasal administration of **midazolam** in a cyclodextrin based formulation: bioavailability and clinical evaluation in humans. Pharmazie 2001;56:963-966.

Shafer SL. **Propofol** formulations. Seminars in anesthesia 2002;21:248-257

Egan TD et al. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of **propofol** in a modified cyclodextrin formulation (Captisol) versus propofol in a lipid formulation (Diprivan): an electroencephalographic and hemodynamic study in a porcine model. Anesth Analg 2003;97:72-79.

Un nuevo enfoque de la reversión

Sugammadex (BRIDION®)



Complejo sugammadex - rocuronio

- FUERZAS DE TRACCION:

Fuerzas de van der Waals

Interacciones hidrofóbicas

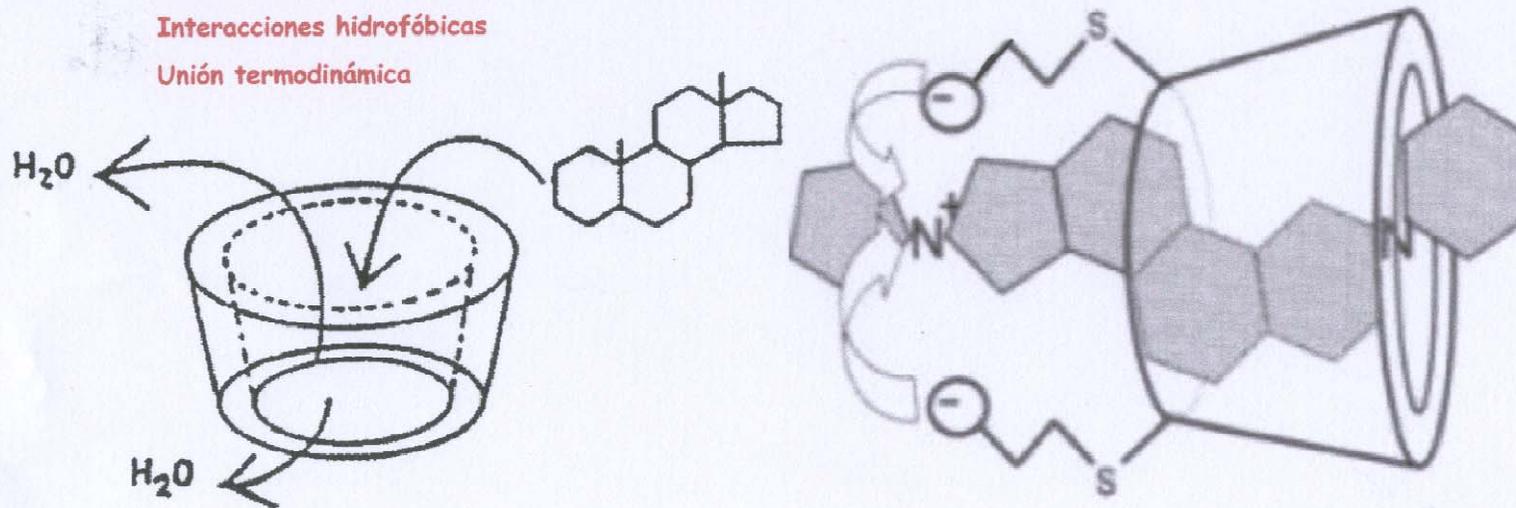
Unión termodinámica



Alta afinidad



Tasa disociación muy baja



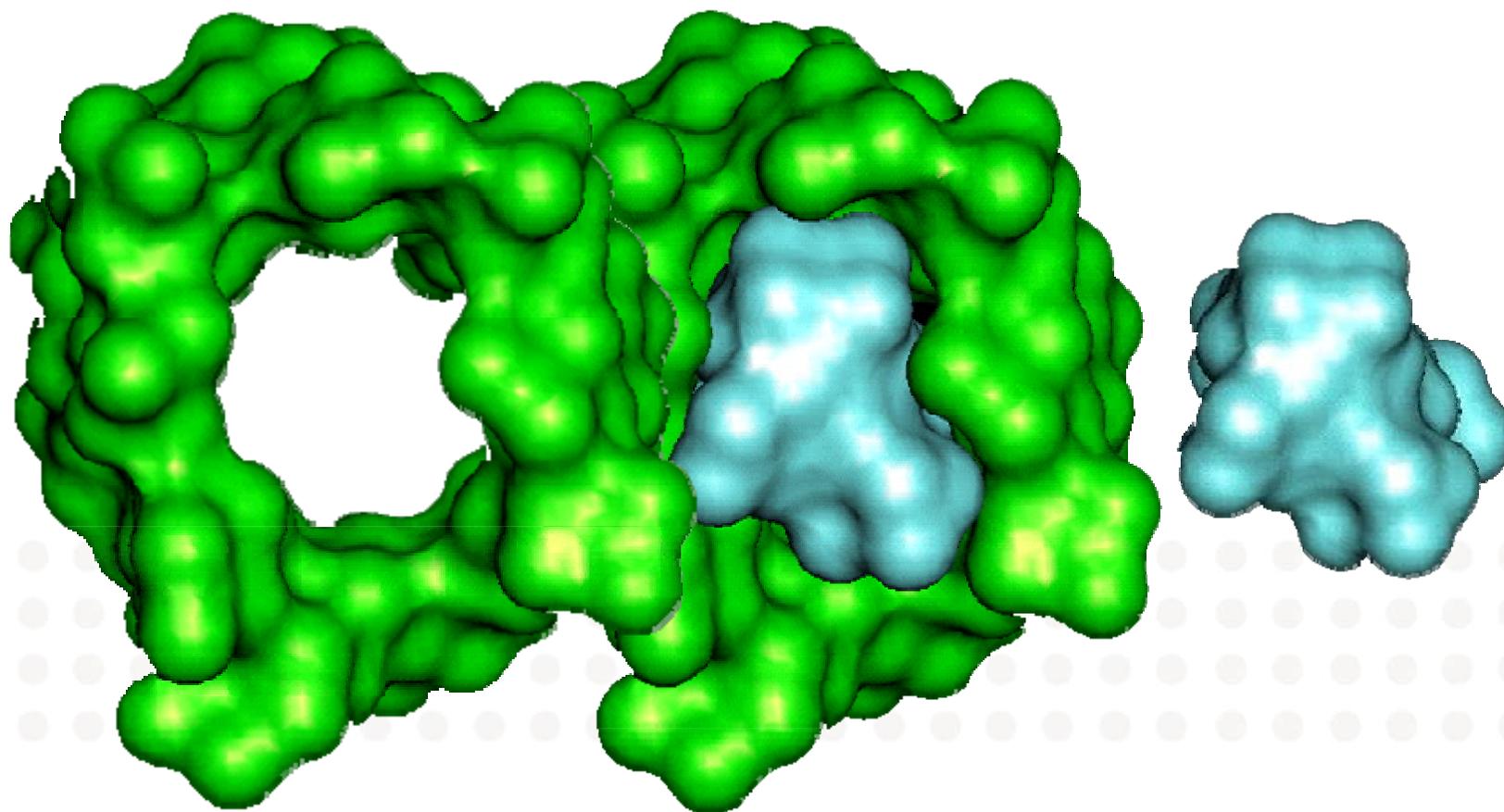
Complejo relación 1:1 con el relajante aminoesteroideo

Cameron KS et al. *Org Lett* 2002;4:3403-3406
Gijssenbergh F et al. *Anesthesiology* 2005;103:695-703

Las ocho cadenas laterales de sugammadex alargan la cavidad central para asegurar la encapsulación completa del Rocuronio, y los grupos carboxilos cargados negativamente al final de cada cadena aumentan la unión electrostática a los átomos e nitrógeno cargados positivamente del rocuronio. **SELECTIVO**



Encapsulamiento del rocuronio



Cameron KS et al. *Org Lett* 2002;4:3403-3406
Gijzenbergh F et al. *Anesthesiology* 2005;103:695-703

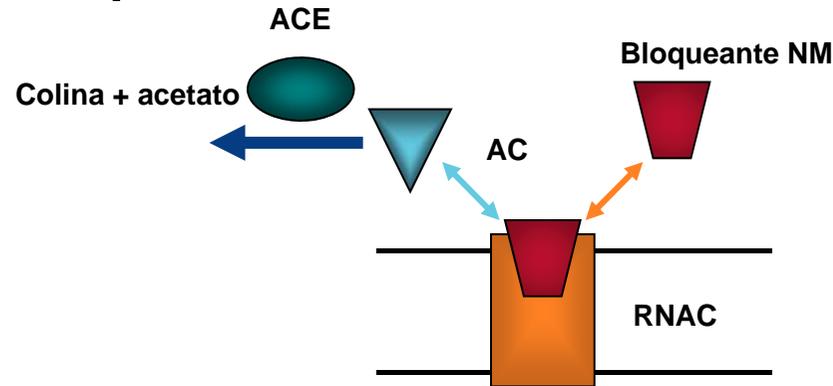
Reversión con Bridion

Mecanismo de acción

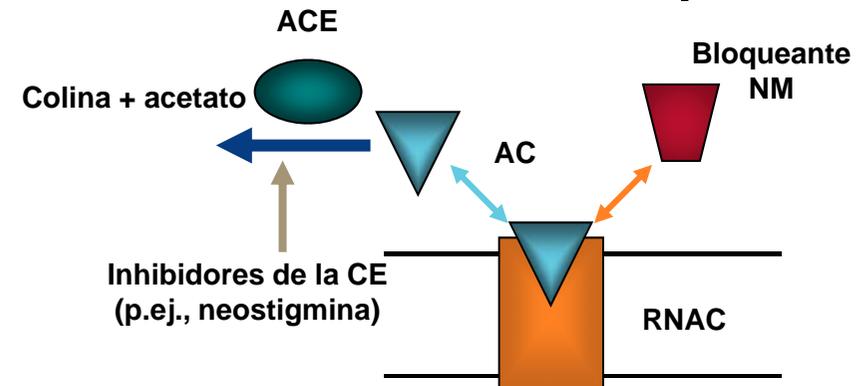


El mecanismo de acción de Bridion no se parece al de los reversiones clásicos

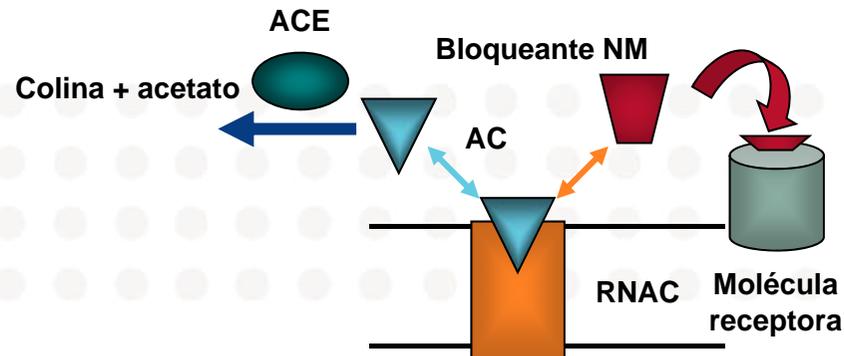
Bloqueo NM



Reversión convencional del bloqueo NM



Reversión con Bridion



AC: acetilcolina. ACE: acetilcolinesterasa. CE: colinesterasa.
RNAC: receptor nicotínico de acetilcolina. NM: neuromuscular.

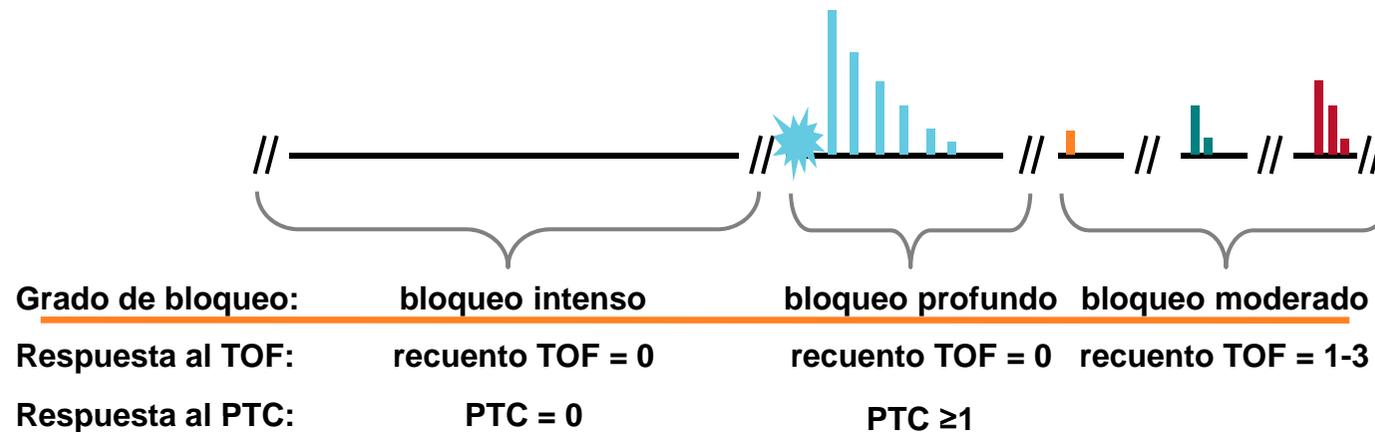
Adam JM et al. *J Med Chem* 2002;45:1806-1816

Reversión con Bridion

Seguridad



Profundidad del bloqueo



- Bloqueo **intenso**: no hay respuesta a la estimulación mediante TOF o PTC
- Bloqueo **profundo**: hay respuesta a la estimulación mediante PTC pero no mediante TOF
- Bloqueo **moderado**: reaparece la respuesta a la estimulación mediante TOF

PTC: recuento postetánico (*Post-Tetanic Count*).
TOF: tren de cuatro (*Train Of Four*).

Fuchs-Buder T et al. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:789-808

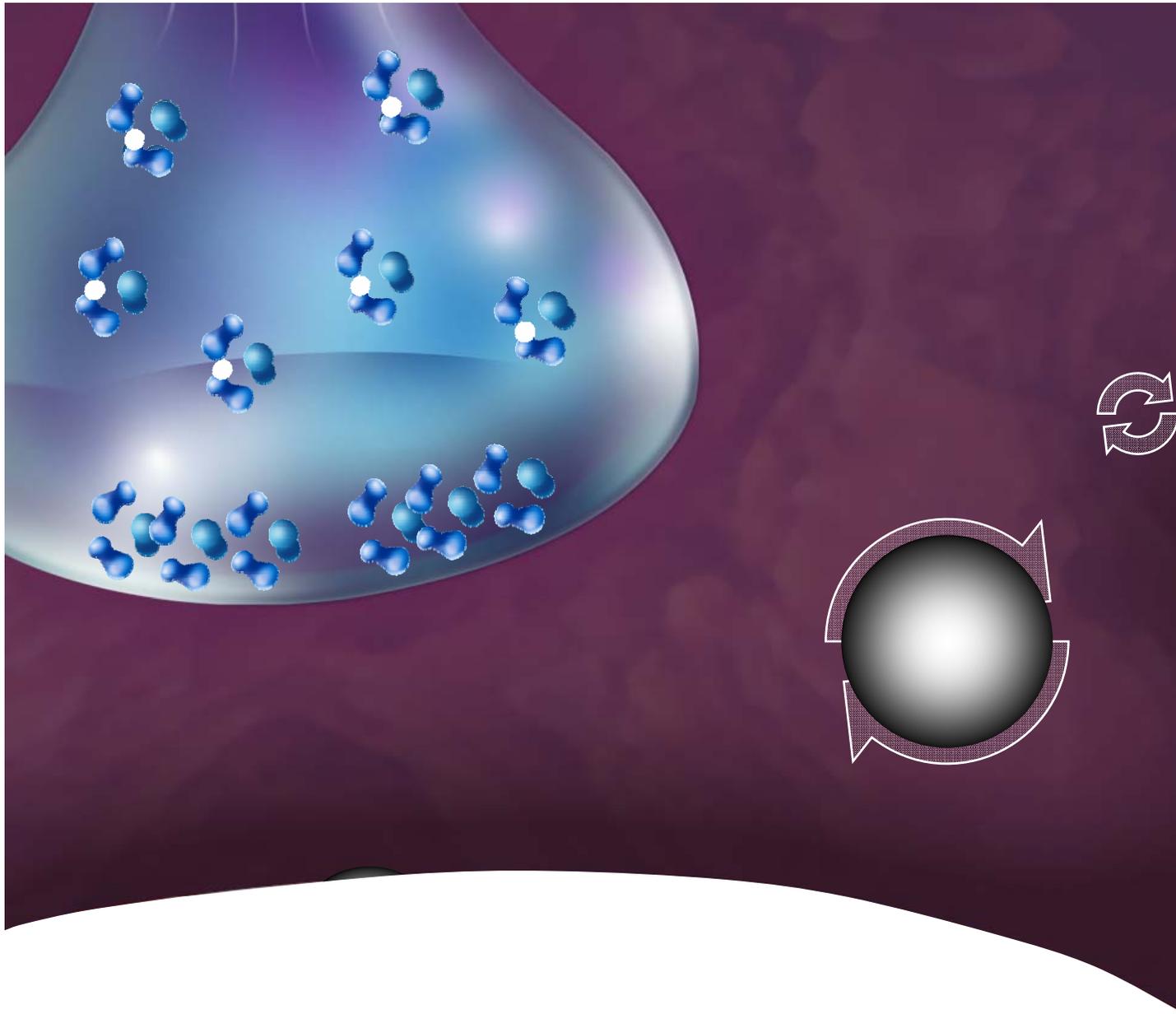
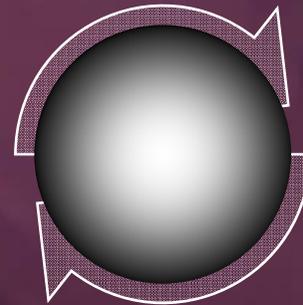
Escena



Acetilcolina



Colinesterasa



Escena 2



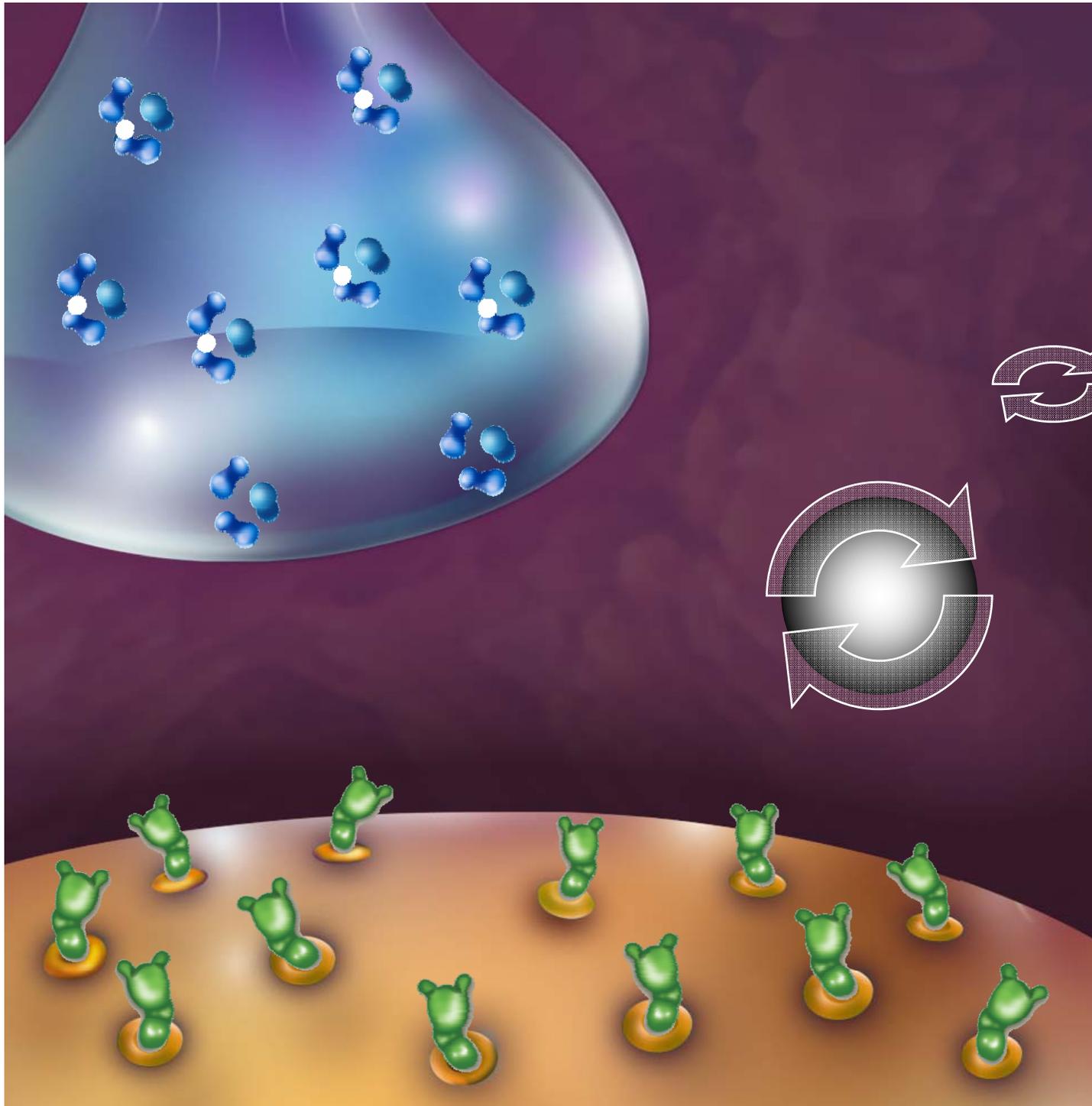
Acetilcolina



Colinesterasa



Rocuronio



Escena 1



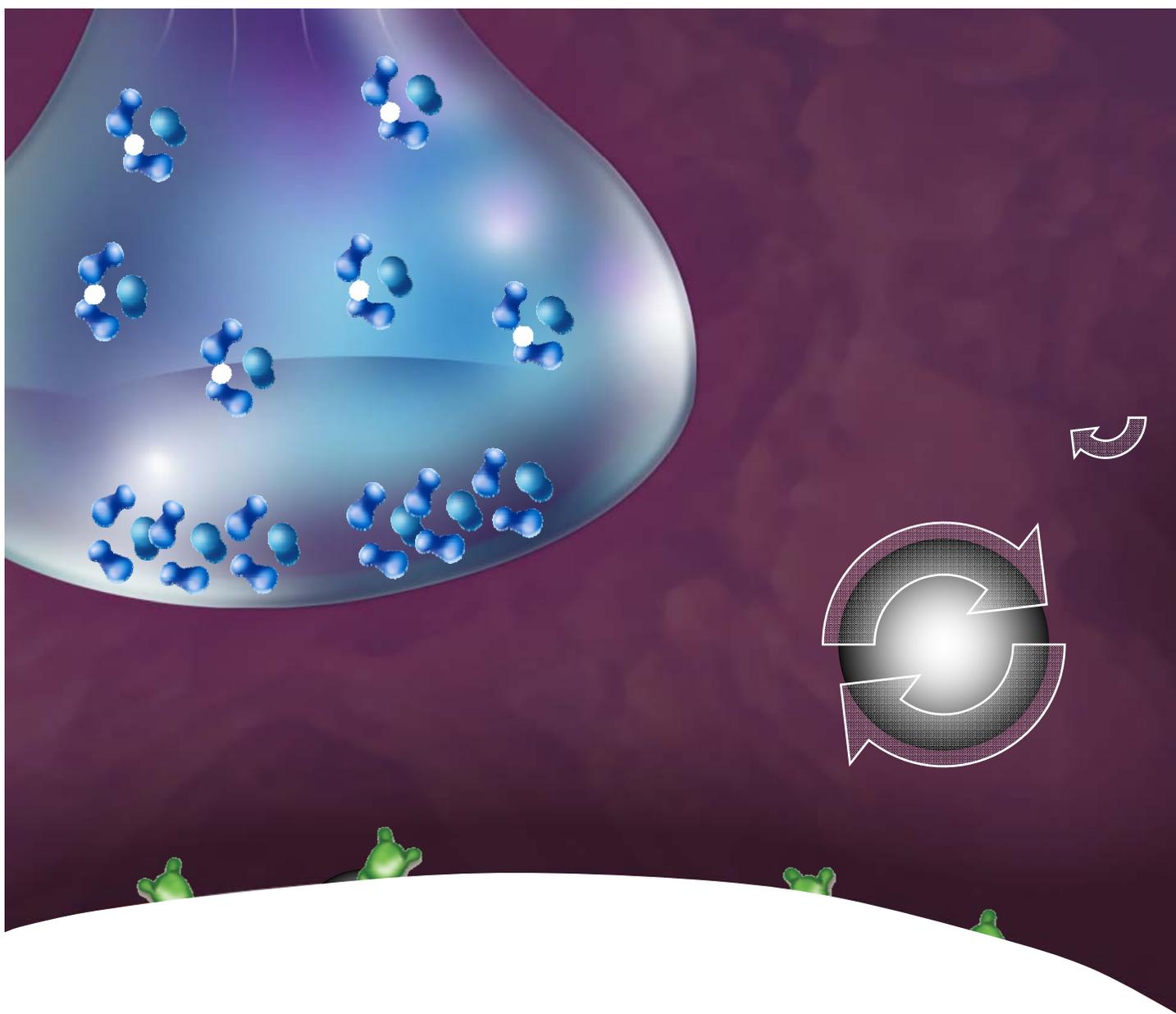
Acetilcolina

Colinesterasa



Rocuronio

**Inhib. Colinesteras
Neostigmina**



Escena



Acetilcolina

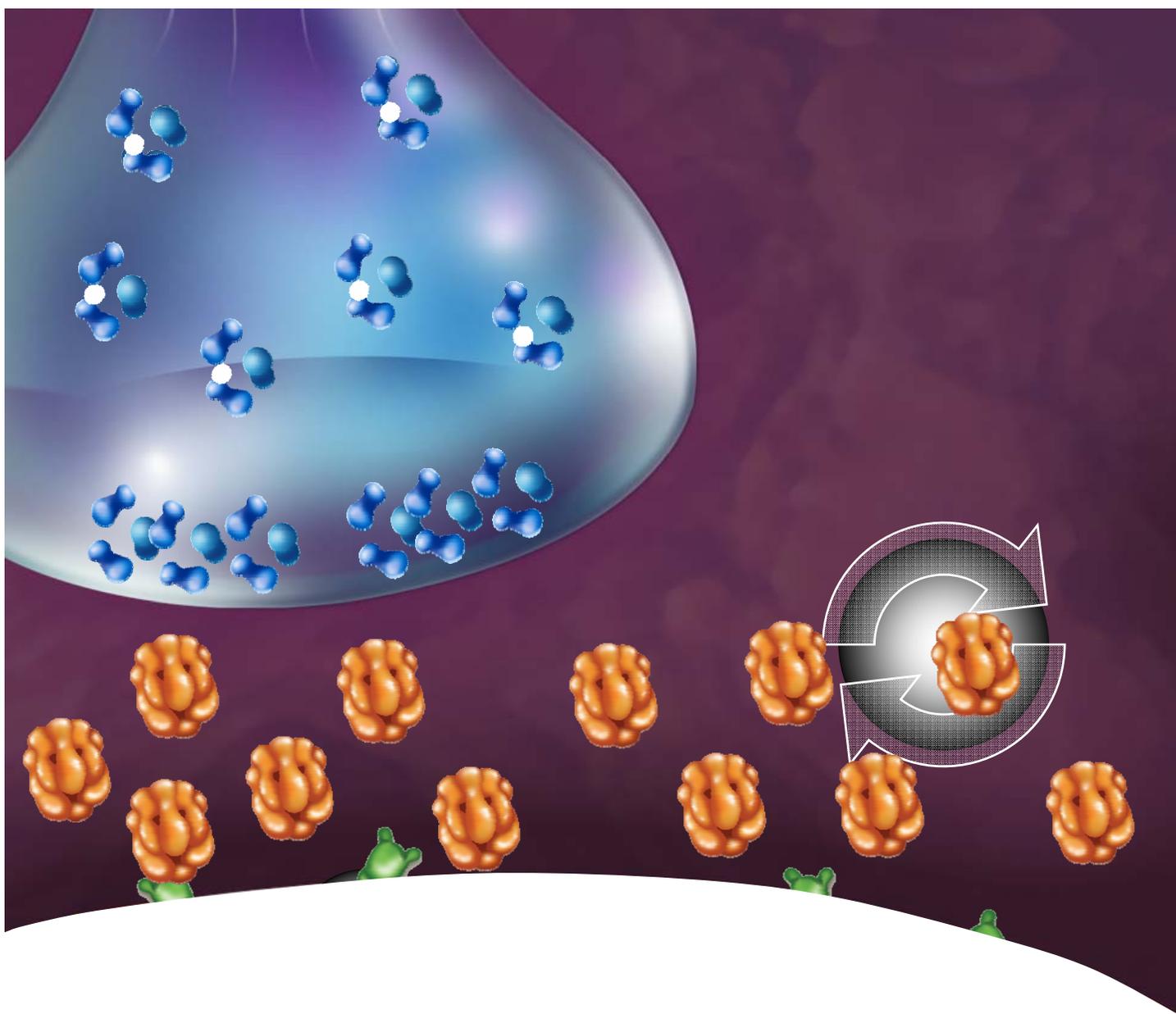
Colinesterasa



Rocuronio



Bridion®



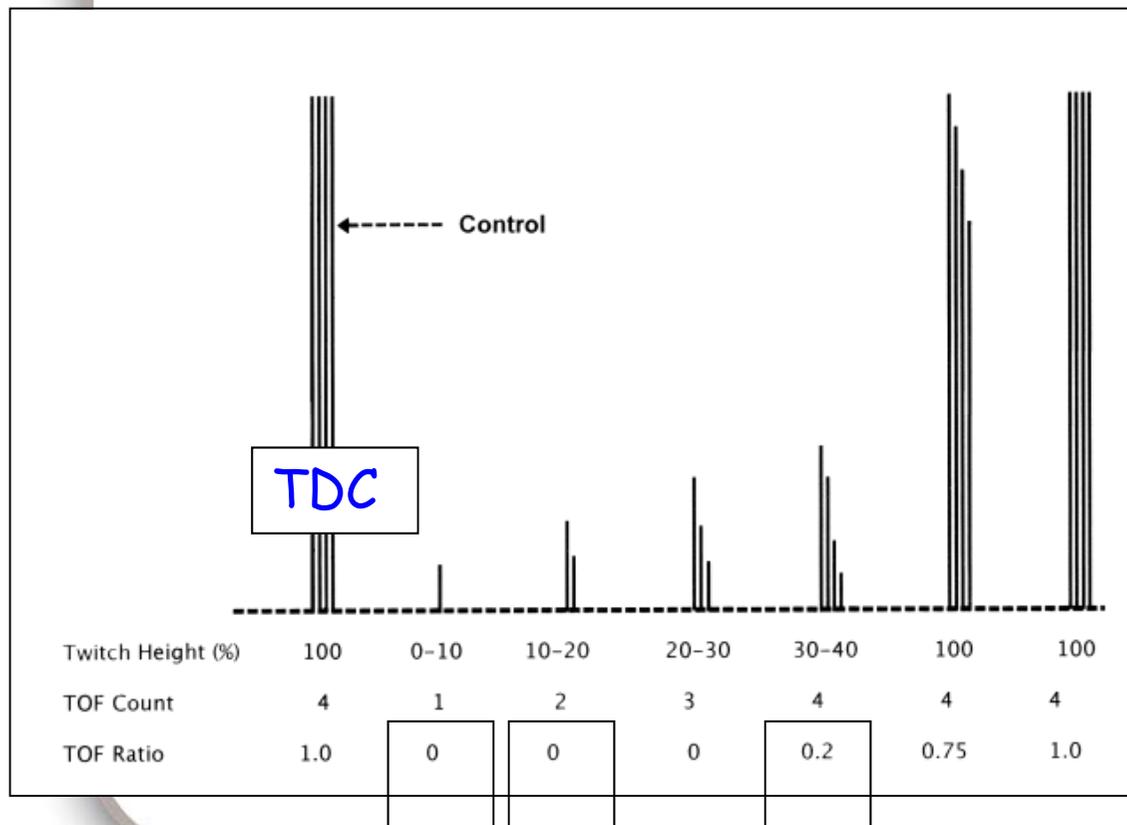


TOF cuatro respuestas normales

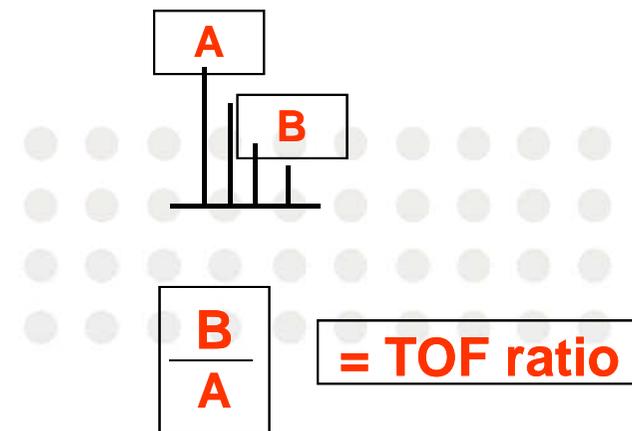
TOF 1-2 respuestas debilitadas



- **TOF ratio = Razón T4/T1 = TRatio = TOF%.**
- Cociente entre las amplitudes de la 4ª y la 1ª respuesta del TOF. Fracción de la unidad / porcentaje (ej. TR de 0,9 = TR del 90%).
- Indicador del grado de parálisis residual.



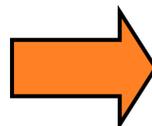
El debilitamiento se cuantifica comparando el final de la 4ª respuesta del TDC con la 1ª.



REVERSIÓN BLOQUEO NEUROMUSCULAR

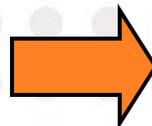
RECUPERACIÓN
ESPONTÁNEA

REVERSIÓN
FARMACOLÓGICA



NEOSTIGMINA
PIRIDOSTIGMINA
EDROFONIO

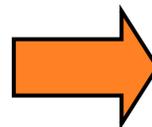
ISBA (Inibidor Selectivo
Bloqueantes Aminoesteroides)



BRIDION

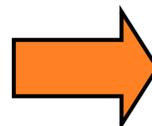
DOSIS BRIDION

BLOQUEO MODERADO



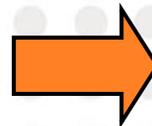
2 MG/KG

BLOQUEO PROFUNDO



4 MG/KG

BLOQUEO INTENSO



16 MG/KG

Hospitales participantes en ensayos fase III de Sugammadex

- Hospital Universitario Rosell. Cartagena
Prof.Dr. Jose Antonio Alvarez Gómez
- ~~Hospital Universitario Puerta de Hierro, Madrid~~
Dr. Jose Ignacio Lora-Tamayo
- Hospital Universitario de Basurto, Bilbao
Prof. Dr. Luciano Aguilera Celorrio
- Hospital Clinic, Barcelona
Prof.Dr. Carmen Gomar

Sugammadex Provides Faster Reversal of Vecuronium-Induced Neuromuscular Blockade Compared with Neostigmine: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial

Karin S. Khuenl-Brady, MD*

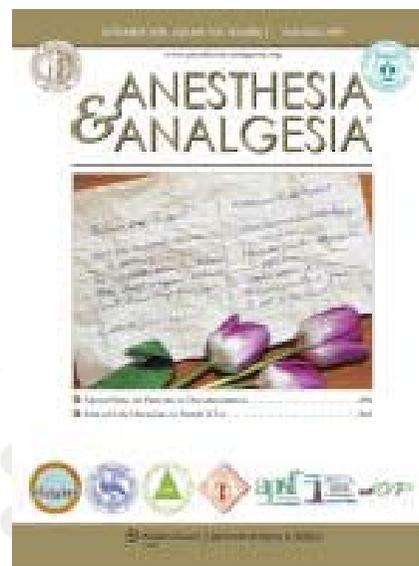
Magnus Wattwil, MD†

Bernard F. Vanacker, MD‡

José I. Lora-Tamayo, MD§

Henk Rietbergen, MSc||

José A. Álvarez-Gómez, MD¶



Anesth & Analg 2009 Aug 27. [Epub ahead of print]

9AP7-8

Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine

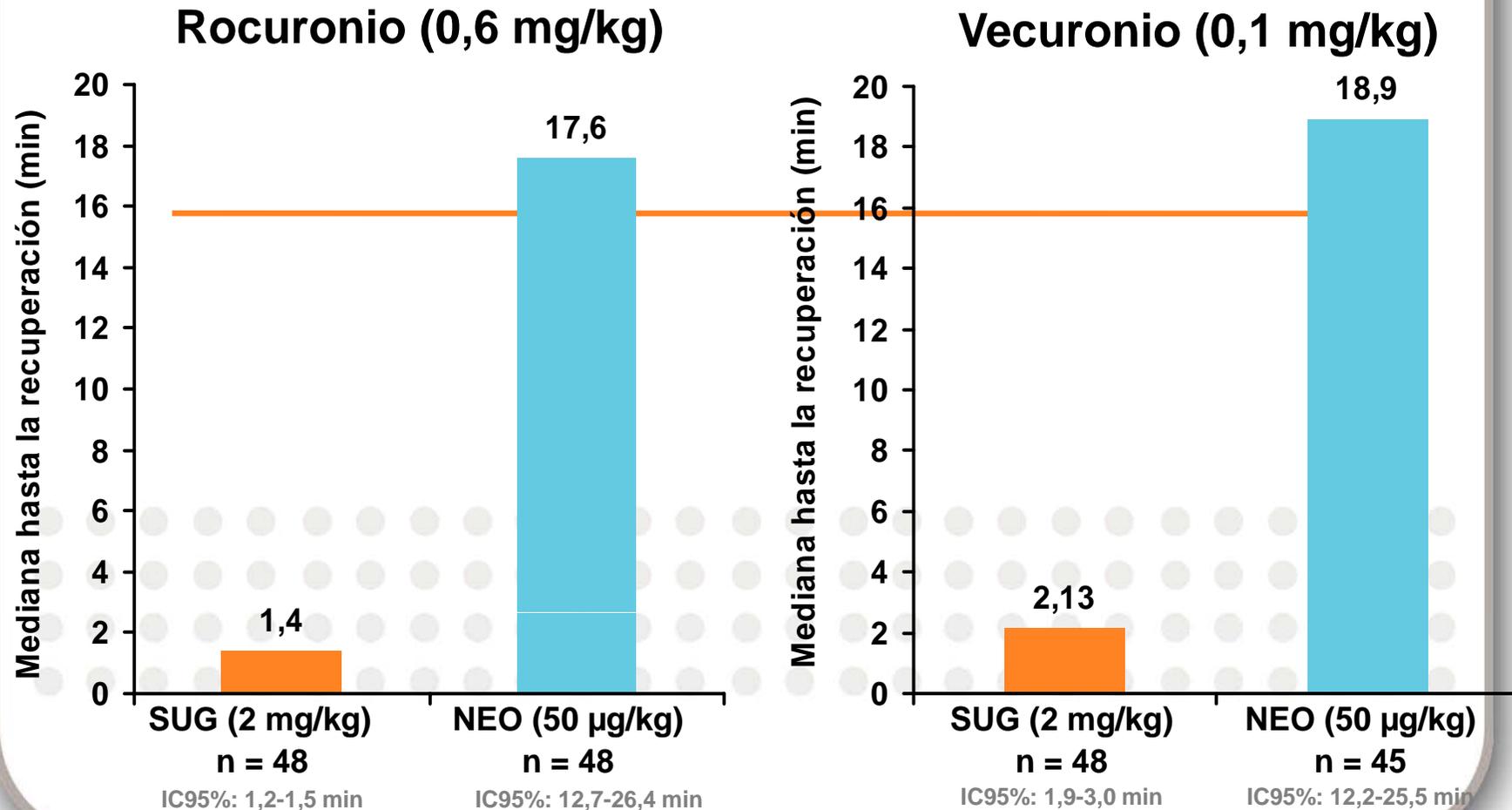
J.A. Alvarez-Gómez, M. Wattwill, B. Vanacker, JI. Lora-Tamayo, KS. Khünl-Brady

Serv. Anestesia-Reanimación, Hospital Univ. Rosell, Cartagena, Spain

● [Annual Meeting of the European Society of](#) ● ● ● ● ●
● [Anaesthesiology Munich, Germany, June 9-12, 2007](#)
● **Eur J Anaesthesiol: Jun 2007. Vol. 24, Iss. S39; p. 1** ● ● ● ● ●

La reversión tras la reaparición del T₂ es más rápida con sugammadex que con neostigmina

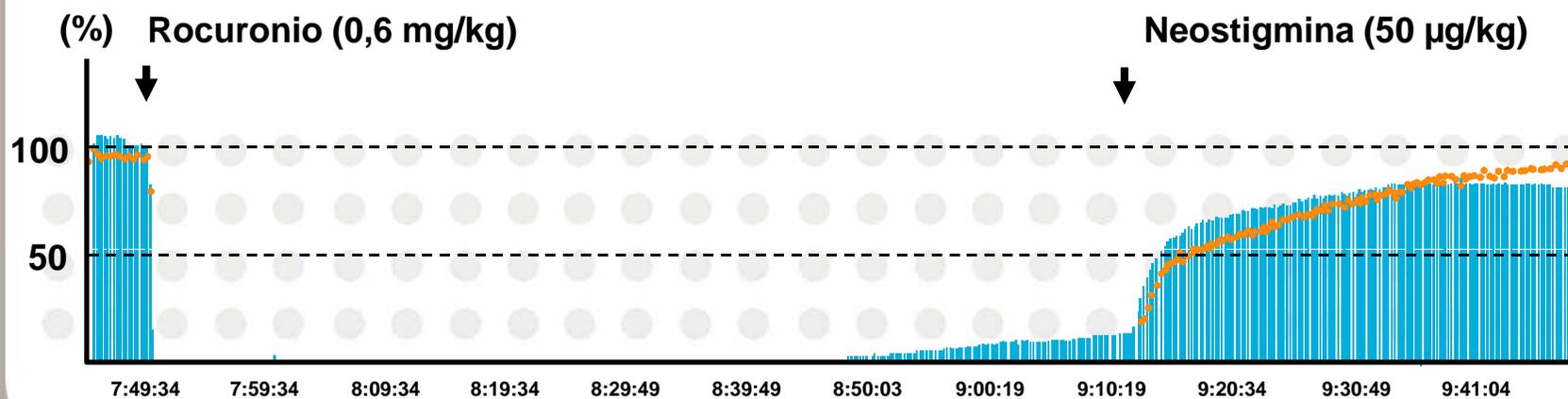
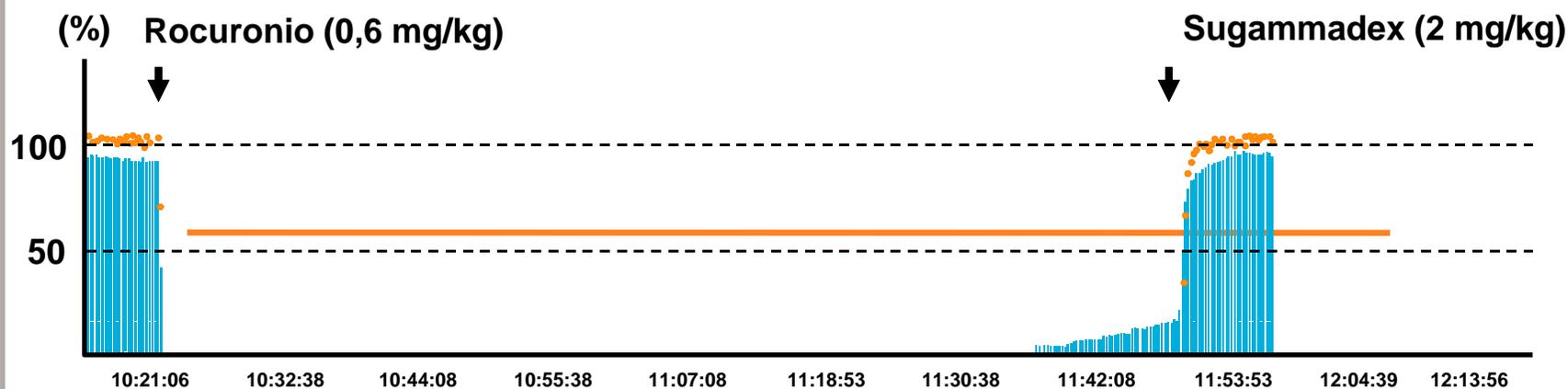
Recuperación de un TOF ratio = 0,9



IC: intervalo de confianza. NEO: neostigmina. TOF: tren de cuatro (*Train Of Four*).

Alvarez et al. Eur J Anaesth 2007
Datos del ensayo Aurora

La recuperación desde T₂ tras 0,6 mg/kg de rocuronio es más rápida con sugammadex



TOF ratio (color naranja) y amplitud de la respuesta contráctil (color azul)

Ficha técnica Sugammadex
Datos del ensayo Aurora

Eficacia de la reversión con sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en cirugía de larga duración. Comparación del efecto de la anestesia inhalatoria frente a intravenosa

G. Veiga-Ruiz^a, N. Domínguez^a, J. Orozco^a, M. Janda^b, R. Hofmockel^b, J. A. Álvarez-Gómez^a

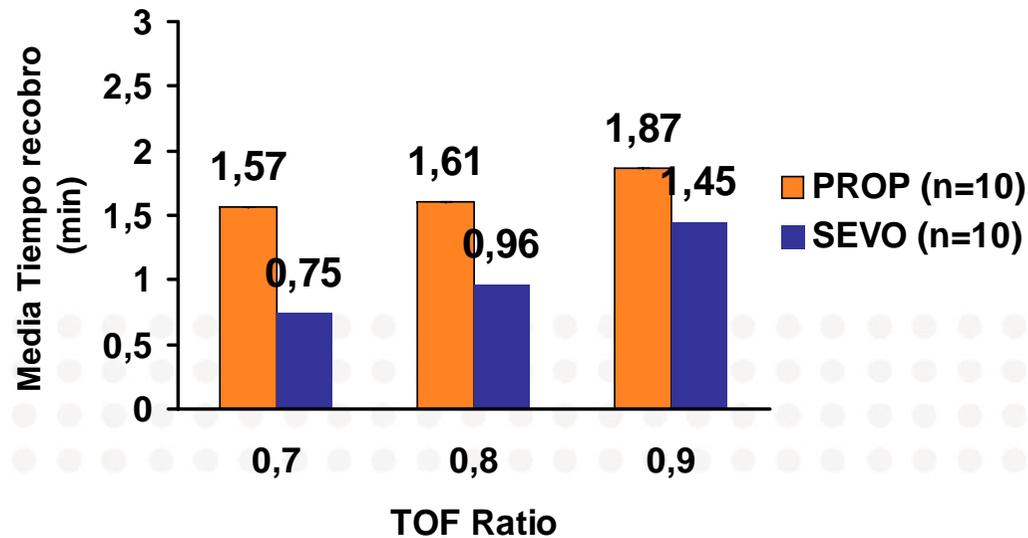
^aHospital Universitario Santa María del Rosell. Cartagena (España). ^bKlinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivtherapie. Universität Rostock (Alemania)

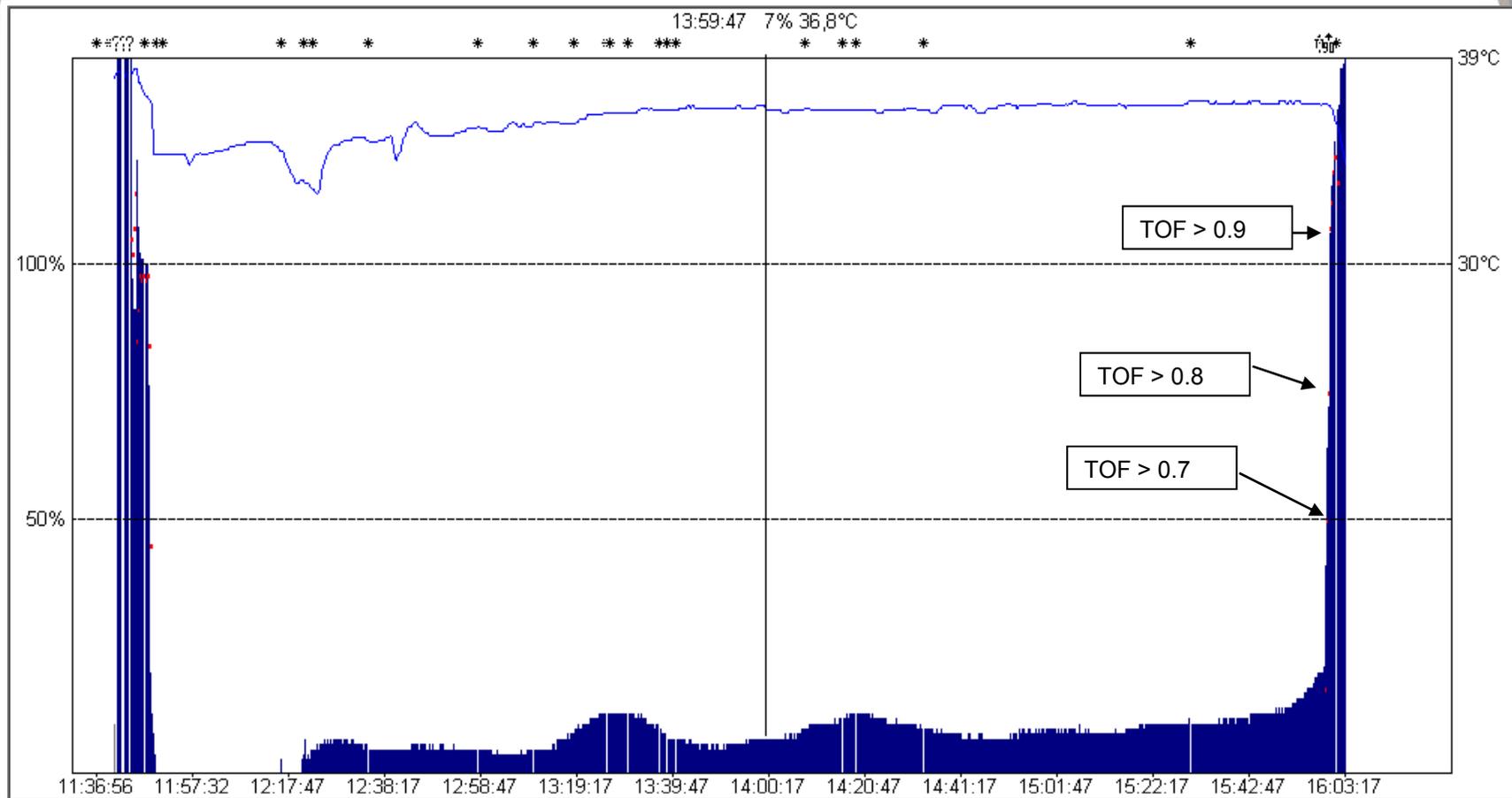


Rev Esp Anesthesiol Reanim 2009;56:349-354

La eficacia de BRIDION® (sugammadex) no disminuye cuando se utiliza con Sevoflurano en procesos de larga duracion

Resultados (20 pacientes) Rostock





Paciente 0019 4 horas 16 minutos
 Onset 150" T2 a TOF >0.8: 72 segundos

Sevofluorano
 T2 a TOF >0.9: **87 segundos**

REVERSIÓN INMEDIATA

- **NO PODER INTUBAR, NO PODER VENTILAR**

Desaturación Hb → lesión cerebral, PCR

- Restaurar la función neuromuscular rápidamente cuando un procedimiento quirúrgico necesita finalizar de forma repentina
- Acelerar reversión de rocuronio en ISR

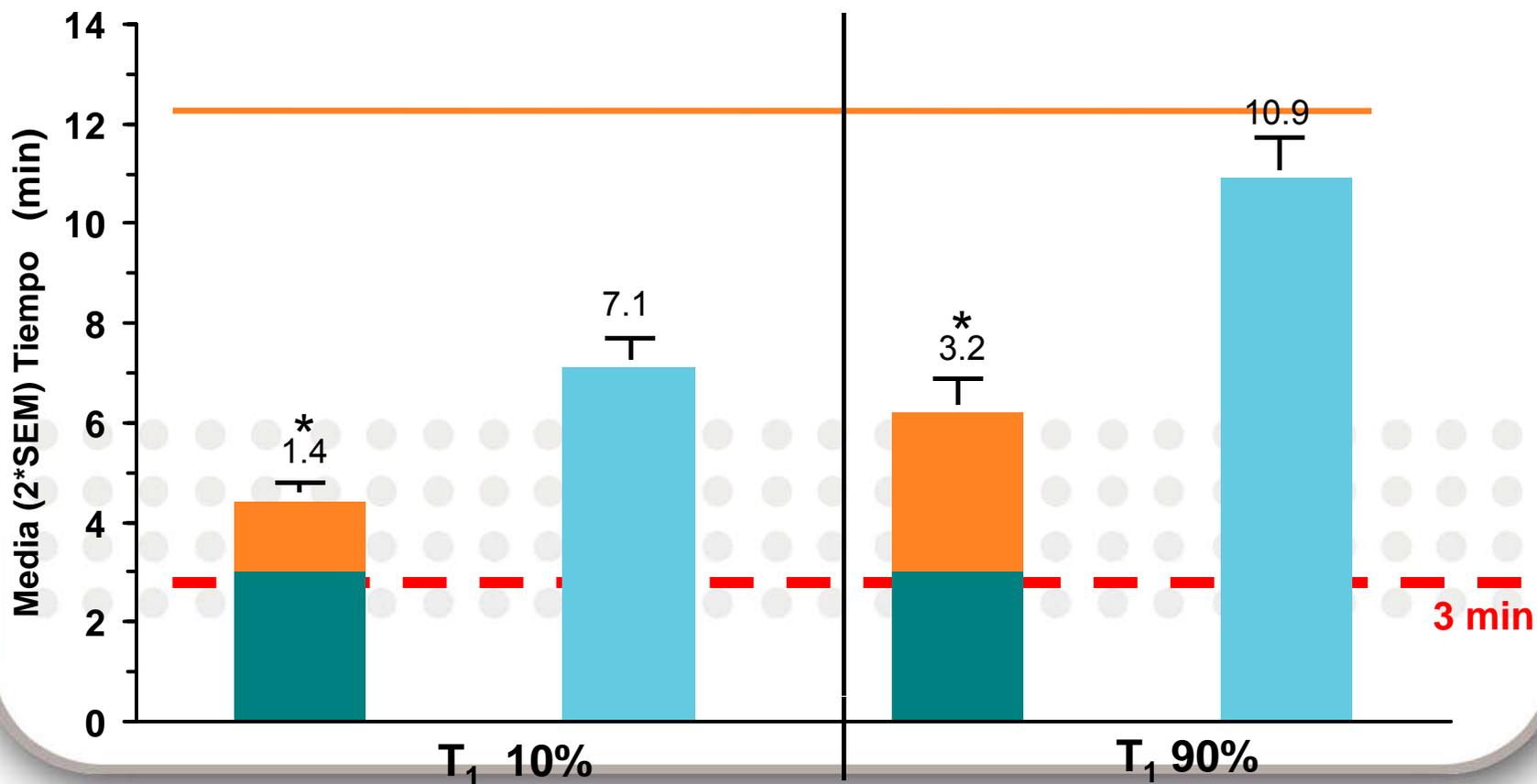
Reversión inmediata de bloqueo intenso (0 PTCs)

Rocuronio 1.2 mg / kg
Succinilcolina 1 mg / kg

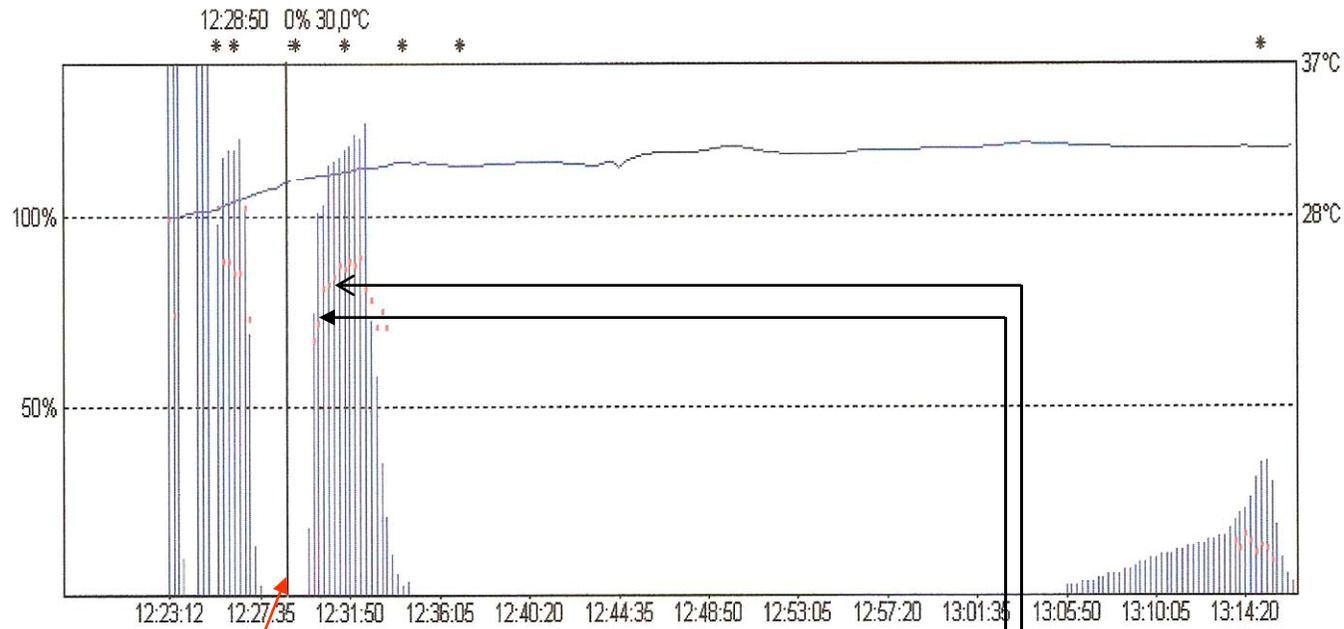
Sugammadex 16 mg / kg



■ Rocuronio 1.2 mg/kg ■ Sugammadex 16 mg/kg ■ Succinilcolina



REVERSION BLOQUEO INTENSO

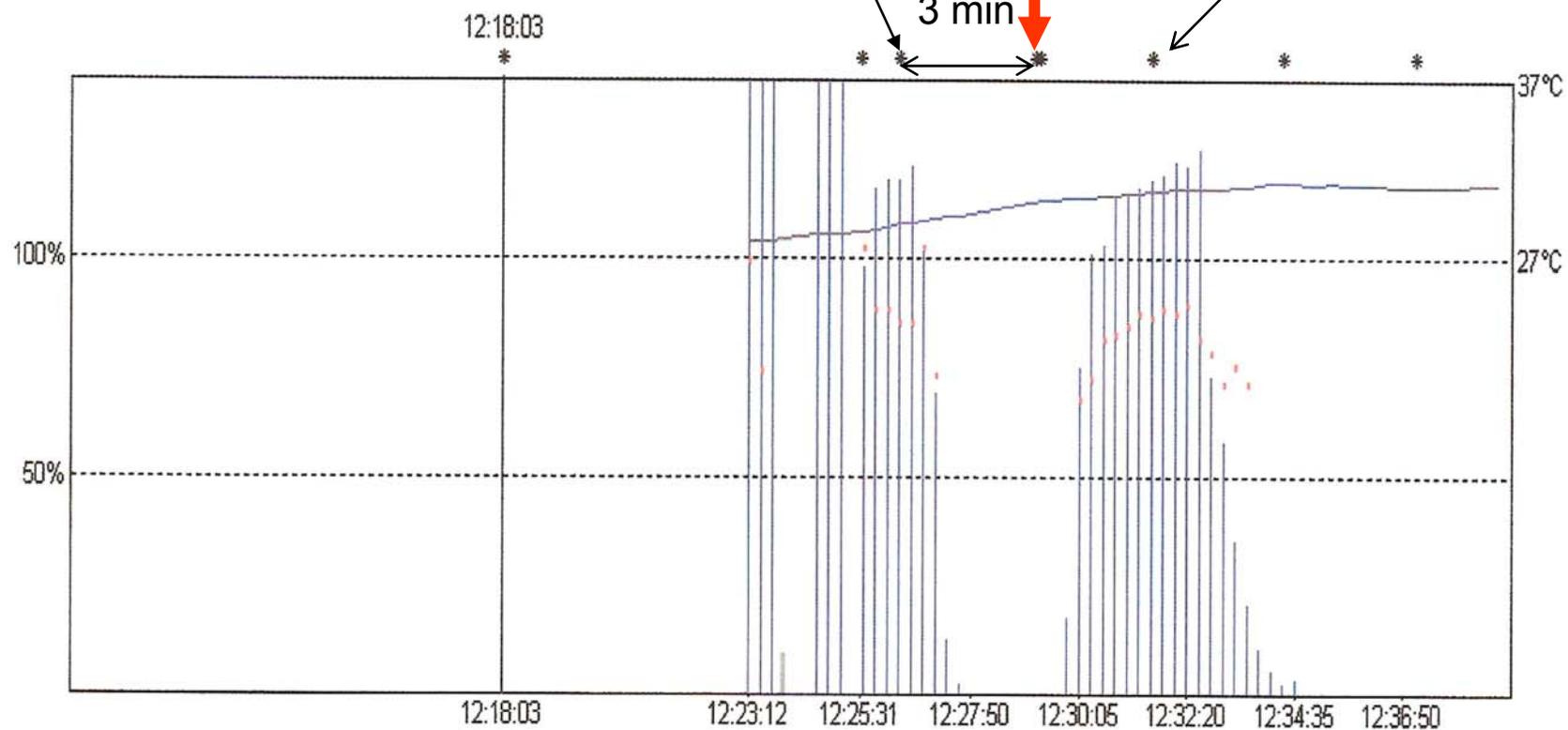


12.26.20 ESMERON 0.6 mg/kg
12.27.50 TOF = 0 Onset 90 seg
12.29.15 BRIDION 8mg/kg
12.30.05 TOF = 0.68 (50seg)
12.31.05 TOF = 0.85 (110 seg)

Esmeron 0.6 mg.kg

SUGAMMADEX 8 mg.kg

Cis-atracurio 0.15 mg.kg

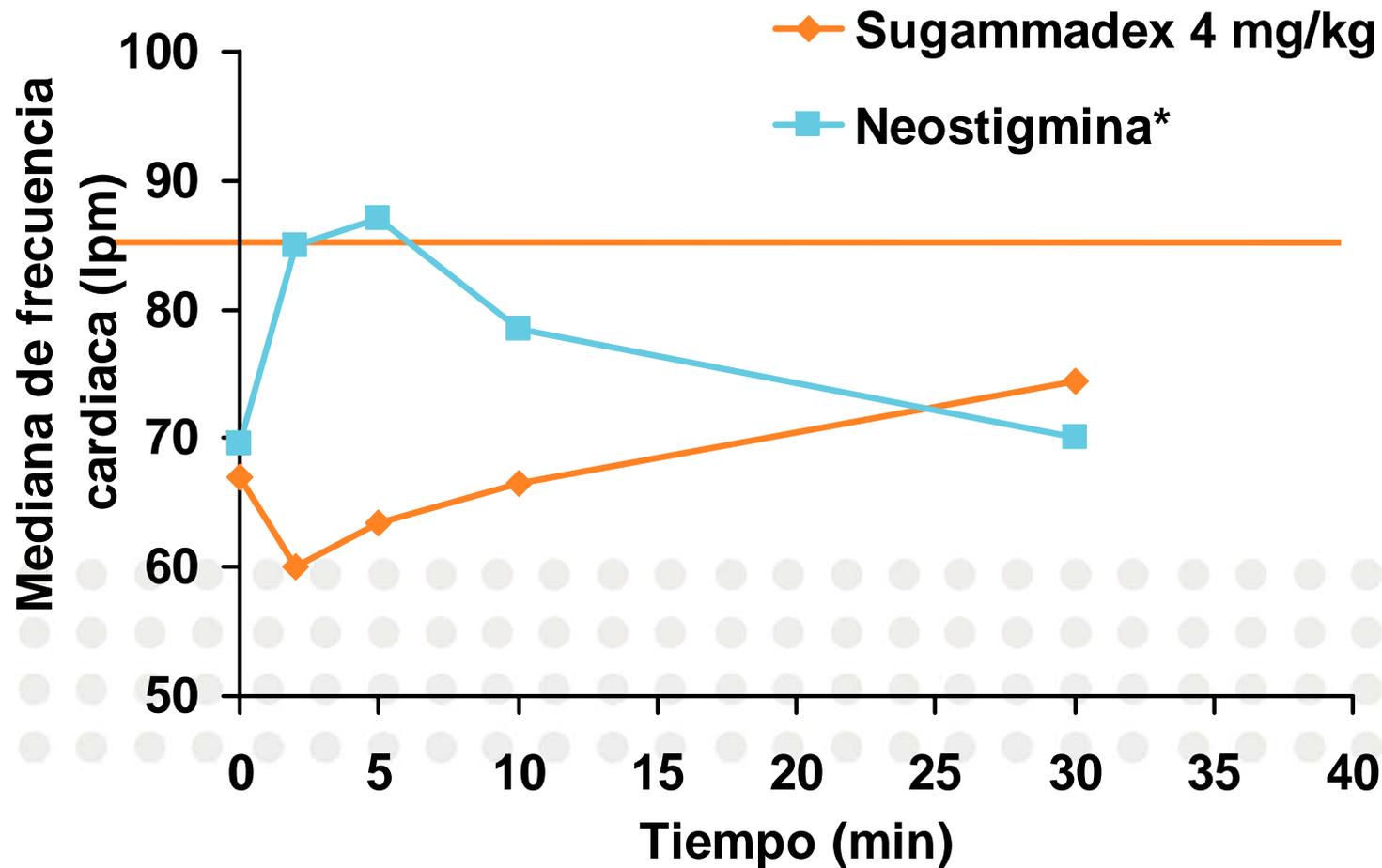


TOF > 0.9 = 2'05''

Sugammadex: seguridad

Reacción adversa	Incidencia	Comentarios
Disgeusia	Muy frecuente en voluntarios (1/10)	Sobre todo con dosis de 32 mg/kg
Complicaciones anestésicas	Frecuentes (1/100 to <1/10)	Indica recuperación del BNM
Despertar intraoperatorio	Infrecuente (1/1000 to <1/100)	La relación con Sugammadex fue incierta
Reacciones pseudoalérgicas	Infrecuente (1/1000 to <1/100)	En una ocasión la reacción alérgica fue leve

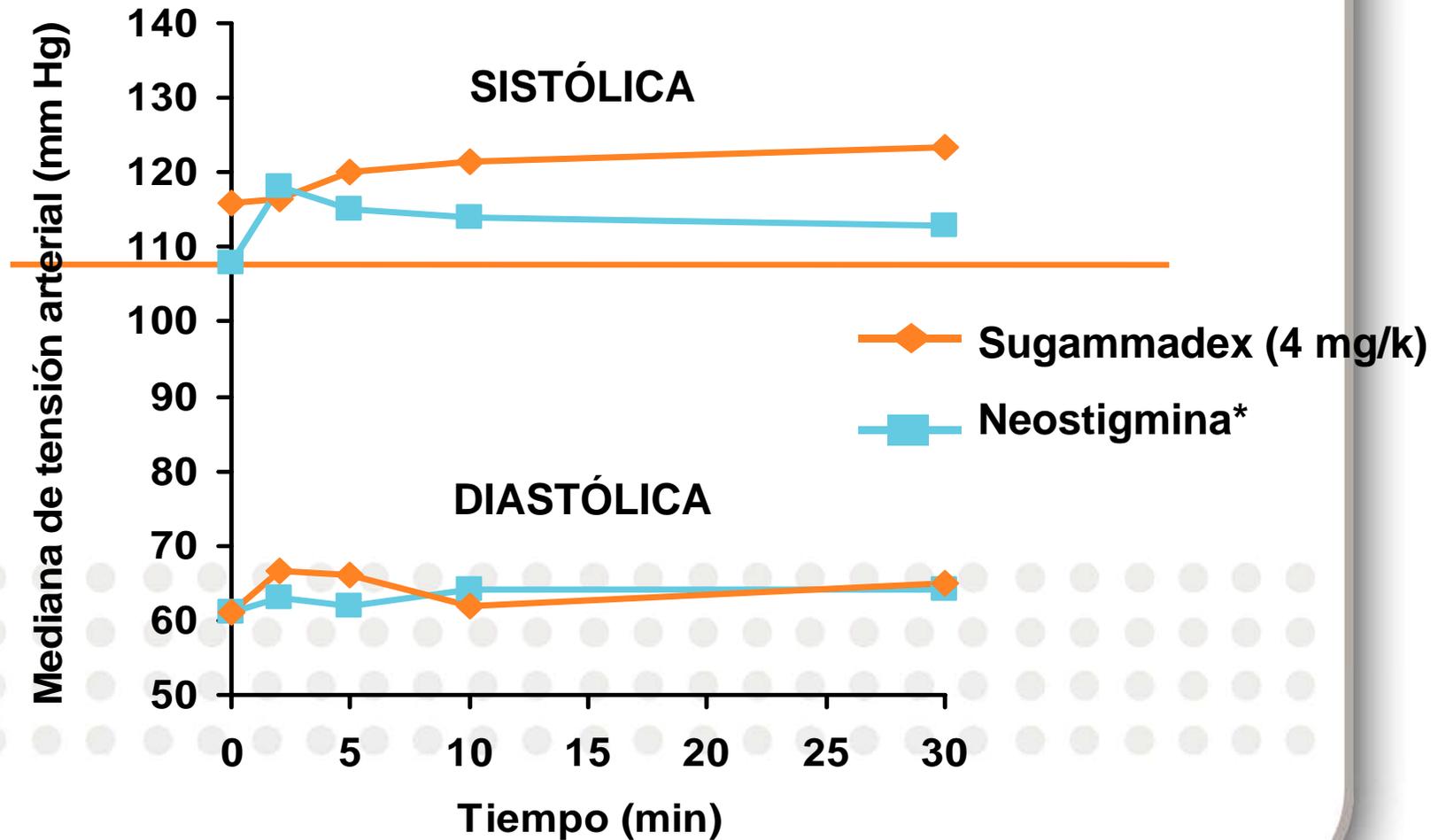
Reversión con sugammadex o neostigmina desde 1-2 respuestas al PTC tras 0,6 mg/kg de rocuronio: Frecuencia Cardíaca



*70 µg/kg de neostigmina en combinación con 14 µg/kg de glicopirrolato.

Ficha técnica de Sugammadex
Datos del ensayo Signal

Reversión con sugammadex o neostigmina desde 1-2 respuestas al PTC tras 0,6 mg/kg de rocuronio: Presión Arterial



*70 µg/kg de neostigmina en combinación con 14 µg/kg de glicopirrolato.

Ficha técnica de Sugammadex
Datos del ensayo Signal

POBLACIONES ESPECIALES

• INSUFICIENCIA RENAL

- En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada ($Cl_{Cr} > 30$ y < 80 mL/min), las dosis recomendadas son ~~las mismas que para adultos sanos~~
- No se recomienda la utilización en pacientes con insuficiencia renal grave ($Cl_{Cr} < 30$ mL/min)

• INSUFICIENCIA HEPÁTICA

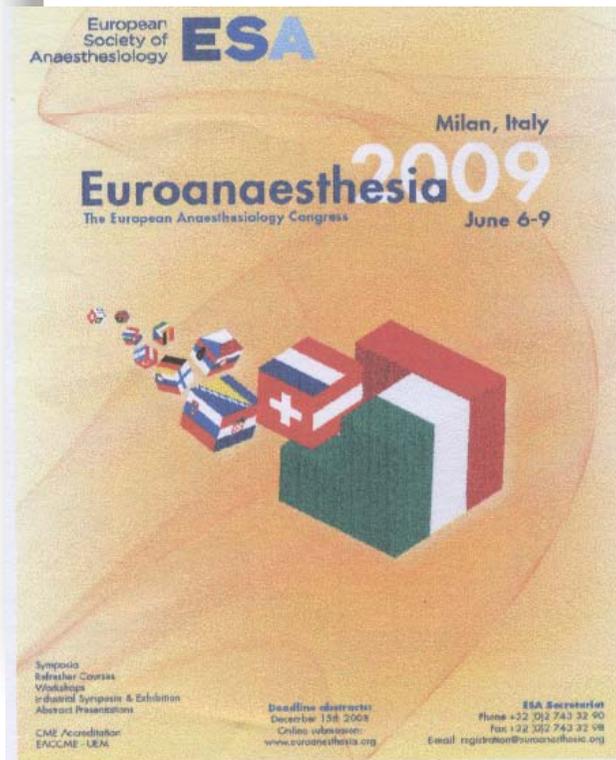
- En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada no es necesario ajustar la dosis
- Los pacientes con insuficiencia hepática grave deben tratarse con gran precaución



Will new drugs change our anaesthetic practice?

Will sugammadex change our way of providing muscle relaxation?.

Viby-Mogensen J (Copenhagen, DK)



Subcommittee 9. Pharmacology.

Is sugammadex going to change our clinical practice?

Hunter Jennifer M. (Liverpool, UK)

Reversión con Bridion

Seguridad desde

bloqueo intenso,

adecuada

restauracion TNM