



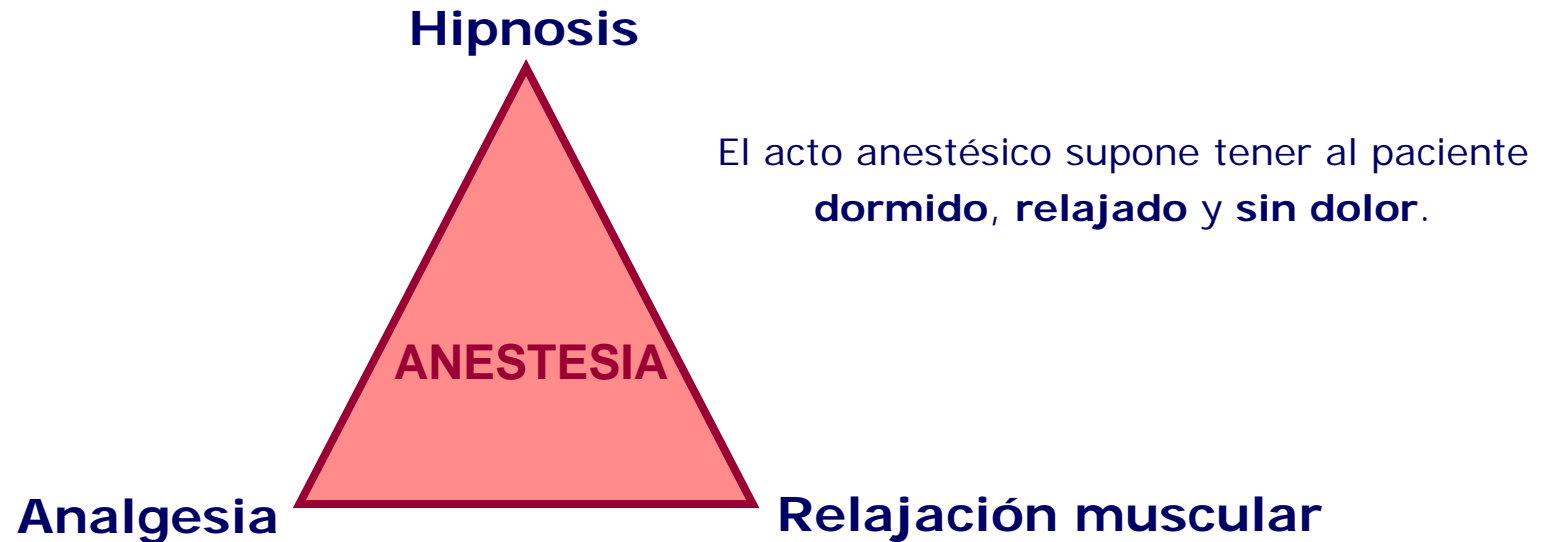
SUGAMMADEX

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL NUEVO AGENTE ANTAGONISTA DE LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR

Nerea Leal Eguiluz

DynaKin, S.L.

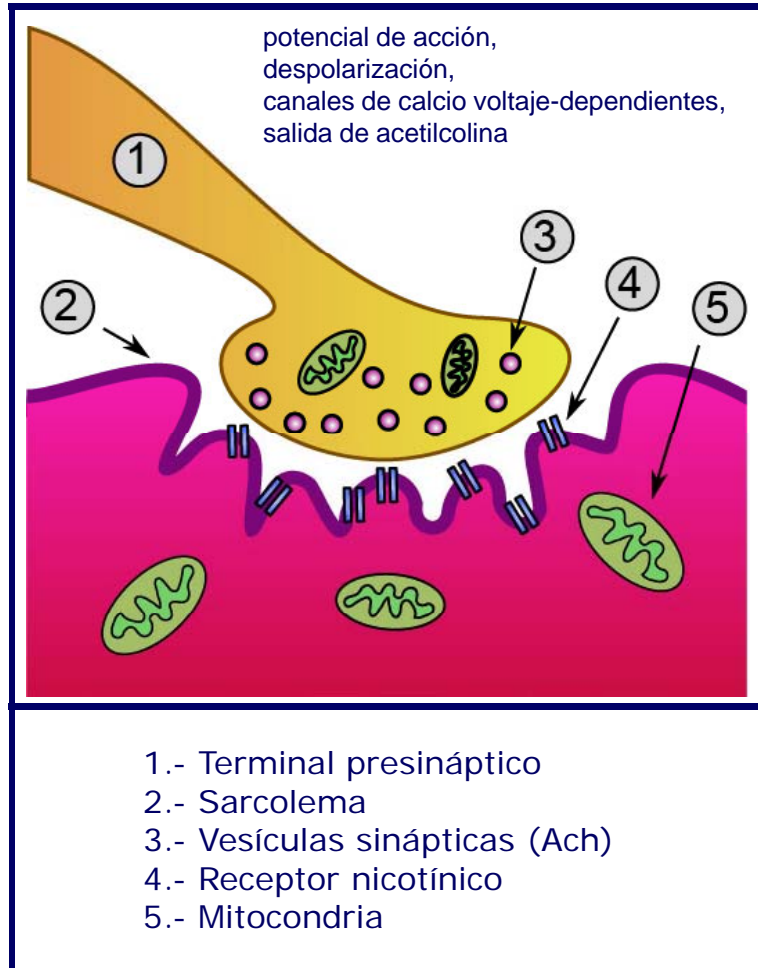
Anestesia Total



Los **relajantes neuromusculares** son sustancias capaces de producir parálisis muscular reversible que se administran durante la cirugía para:

1. Facilitar la intubación endotraqueal
2. Proporcionar relajación muscular esquelética total para conseguir condiciones quirúrgicas adecuadas

Placa motora



• Relajantes **DESPOLARIZANTES**

suxametonio (succinilcolina)

• Relajantes **NO DESPOLARIZANTES**

• **Bencilisoquinoleínicos:**

atracurio
cisatracurio
mivacurio

• **Aminoesteroides:**

pancuronio
vecuronio
rocuronio

Relajantes Neuromusculares: Características

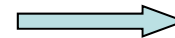
Principio activo	Tiempo de inducción (minutos)	Duración de acción (minutos)	Efectos adversos/indeseables	Uso clínico	Almac.
Suxametonio	0.5-1	5-10	Hipertermia maligna, Hiperpotasemia, Estimulación vagal , Aumento presión intracraneal, Hipotensión Broncoconstricción	Intubación rápida	-
Vecuronio	4	30	Disfunción renal o hepática aumentan la duración del bloqueo	Mantenimiento, intubación	Tª ambiente
Rocuronio	1	35	Disfunción renal o hepática aumentan la duración del bloqueo	Mantenimiento, intubación	Tª ambiente
Mivaururio	1.8-4	12-18	Disfunción renal o hepática aumentan la duración del bloqueo Liberación histamina	Intubación y mantenimiento corto	Refrigerado
Pancuronio	5	180	Taquicardia, hipertensión, acumulación en IR	Mantenimiento del bloqueo NM	Refrigerado
Atracurio	2	40	Bradycardia, hipotensión, Broncoespasmo, rubor	Mantenimiento, intubación	Refrigerado
Cisatracurio	2-3	>40	Bradycardia, hipotensión, Broncoespasmo, rubor	Mantenimiento, intubación	Refrigerado

• Relajantes **DESPOLARIZANTES**



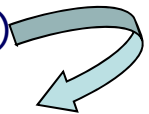
X

• Relajantes **NO DESPOLARIZANTES**



**Inhibidores de la
Acetilcolinesterasa**

(Neostigmina, Edrofonio)



Efecto techo!! (8-9 minutos)
Efectos adversos muscarínicos

- Relajantes **DESPOLARIZANTES**



- Relajantes **NO DES**

Reversor ideal:

- Mínimo riesgo de parálisis residual
- Mínimos efectos adversos
- Reversión rápida
- Reversión de bloqueos profundos

pres de la
inesterasa

na, Edrofonio)

(8-9 minutos)

os muscarínicos

**NECESIDAD CLARA DE NUEVOS ENFOQUES FARMACOLÓGICOS
PARA LA REVERSIÓN DE LA RELAJACIÓN MUSCULAR**

Sugammadex

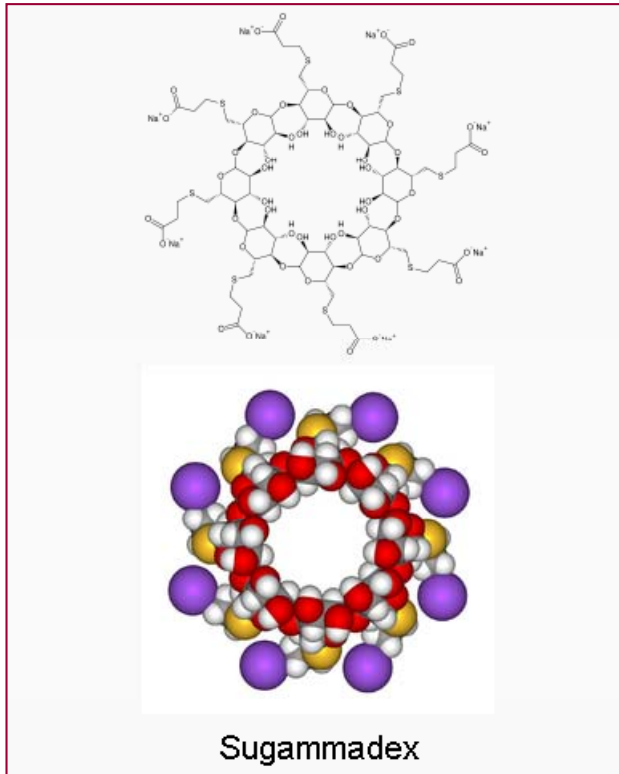
Sugammadex posee un mecanismo de acción innovador que proporciona una reversión eficaz, incluso con grados profundos de bloqueo, obviando los efectos adversos asociados a la reversión actual

Situaciones "no poder intubar, no poder ventilar"
Control de la relajación en todo momento
(incluso en bloqueos profundos)
Revertir bloqueo residual post-operatorio

- Estructura
- Mecanismo de acción
- Selectividad
- Características Farmacocinéticas
 - Sugammadex
 - Sugammadex - Rocuronio
- Modelo FC/FD del Complejo de Inclusión
- Eficacia Terapéutica
- Interacciones farmacológicas
- Perfil de Seguridad



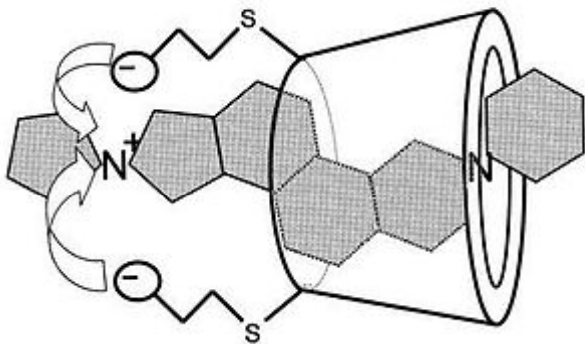
Sugammadex: Estructura



γ - ciclodextrina modificada de estructura CIRCULAR compuesta con 8 moléculas de azúcar dispuestas en anillo. Posee un centro lipofílico con un exterior hidrofílico atribuible a iones cargados negativamente.

Molécula **Biológicamente Inactiva** capaz de encapsular **SELECTIVAMENTE** BNMND esteroides (Rocuronio > Vecuronio > Pancuronio)

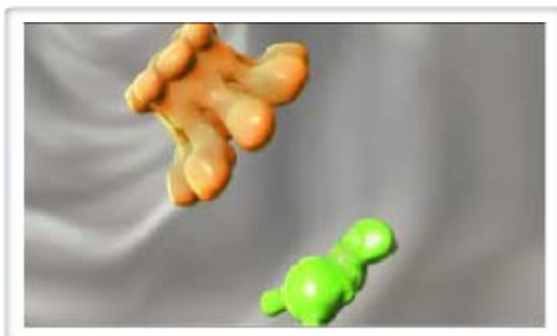
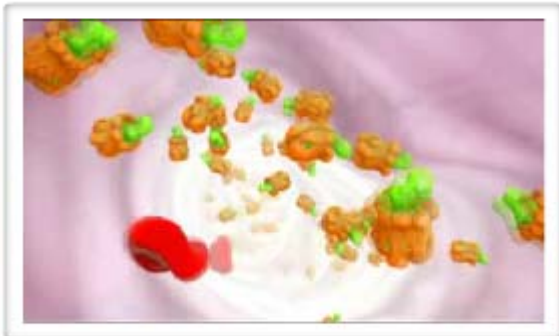
Los aniones cargados negativamente en superficie atraen las cargas positivas del BNMND arrastrándolo hacia la cavidad de la γ - ciclodextrina.



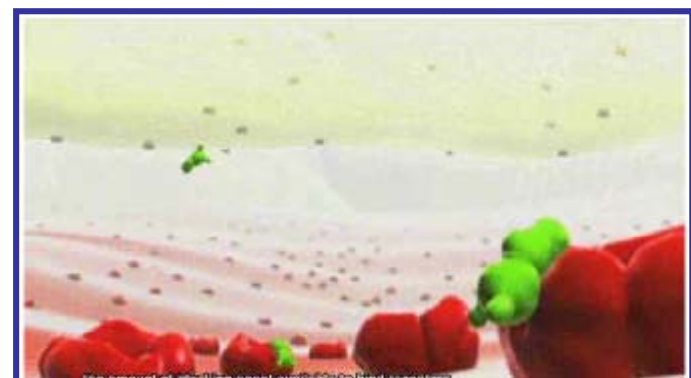
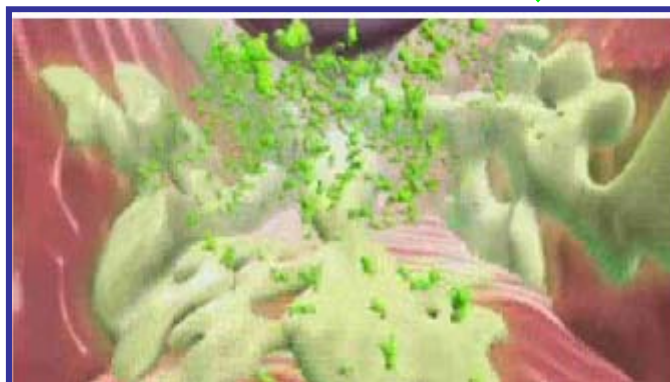
Complejo de inclusión: unión fuerte pero reversible
($k_a = 1.05 \times 10^7 \text{ mol/L}$; $k_d = 0.1 \text{ } \mu\text{mol/L}$)

Plasma

Sugammadex: Mecanismo de Acción



Biofase



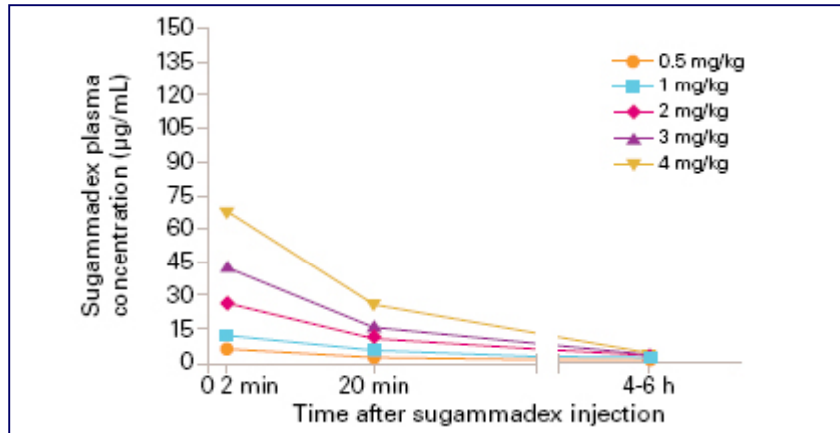
Mecanismo de Acción:

Sugammadex “secuestra” e inactiva las moléculas libres de rocuronio/vecuronio del plasma lo que produce un gradiente de concentración placa neuromuscular → plasma.

BNMND menos disponible en el lugar de acción –receptor nicotínico de la placa neuromuscular- y se REVIERTE LA RELAJACIÓN MUSCULAR

NMBA	K_A value (megaM⁻¹)
Rocuronium	25.0
Vecuronium	10.0
Pancuronium	2.6
Cisatracurium	0.005
Succinylcholine	0.000

✓ Farmacocinética lineal (1-16 mg/kg)



✓ Distribución:

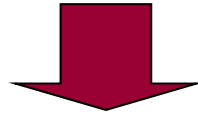
- ✓ Prácticamente no se une a proteínas plasmáticas o eritrocitos
- ✓ $V_d \approx 12-15$ L (volumen plasmático + agua extracelular)
- ✓ No atraviesa BHE ni placenta (datos preclínicos)

✓ Eliminación:

- ✓ No se metaboliza (mínimas interacciones farmacológicas!)
- ✓ Excreción renal: $CL \approx GFR$
($>90\%$ se excreta inalterado por orina en 24 h)
- ✓ $t_{1/2} \approx 2.2$ h

Complejo Sugammadex-Rocuronio: Propiedades farmacocinéticas

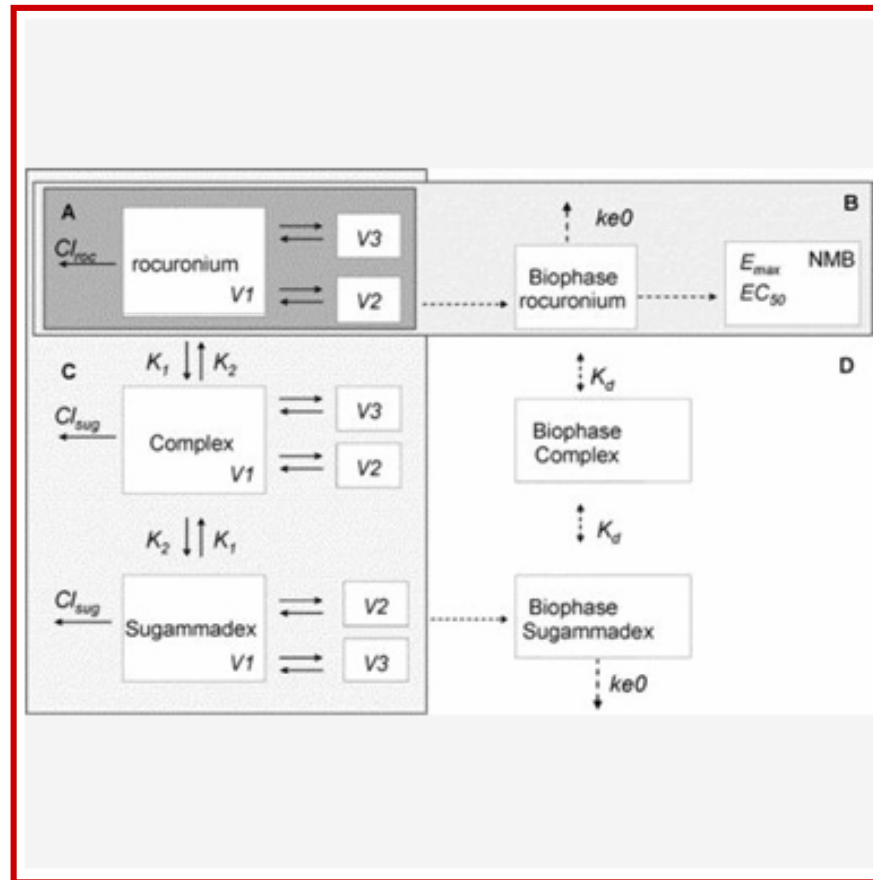
Complejo sugammadex-rocuronio: Misma farmacocinética que Sugammadex



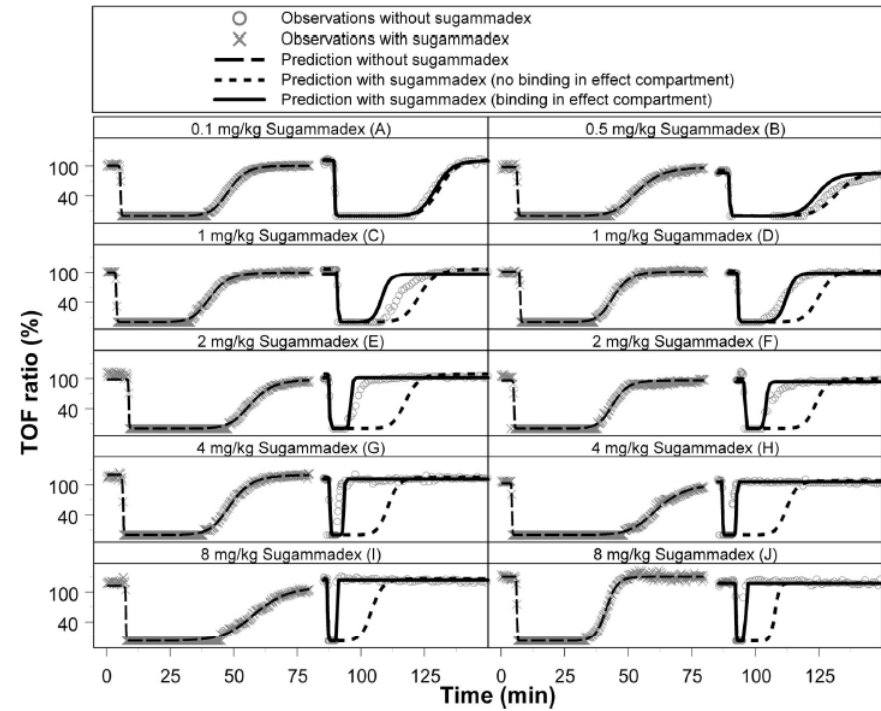
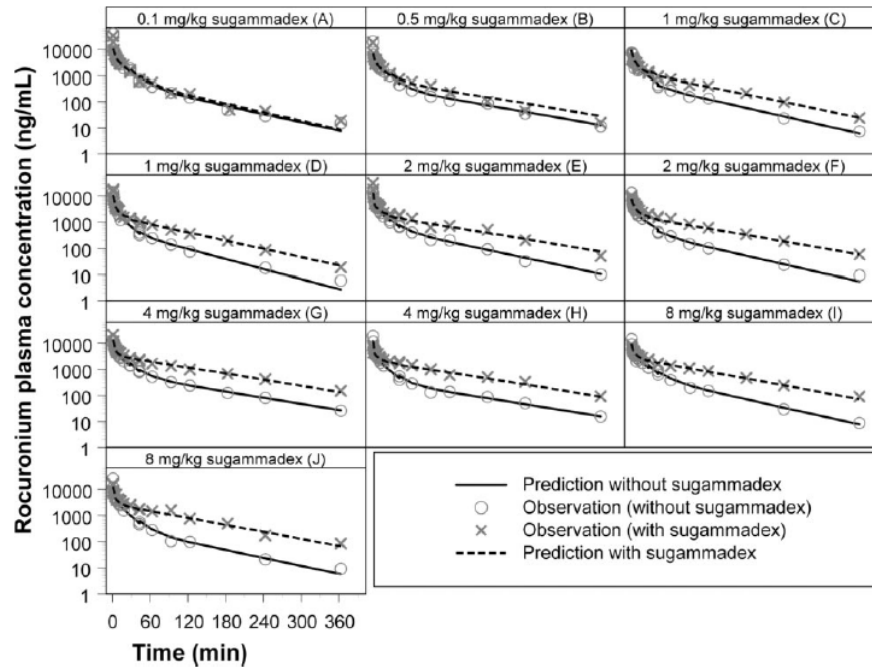
Cambio en la FC de Rocuronio

Rocuronio	Complejo SUG-ROC
<p>Distribución: Vd \approx 50 L</p>	<p>Distribución: ↓ Vd (12-15 L) (Rocuronio queda secuestrado en el plasma → aumentan sus concentraciones plasmáticas)</p>
<p>Eliminación: No metabolismo Excreción renal (43%) y biliar (47%) Cl_{sistémico} \approx 327 mL/min</p>	<p>Eliminación: No metabolismo (=) ↑ Excreción renal (aumenta 2-3 veces) ↓ CL_{sistémico} se reduce a la mitad aprox. (Cl_{sistémico} \approx 121-155 mL/min)</p>
<p>↑ MRT (0.7 h)</p>	<p>↑ MRT (1.5 h)</p>

Sugammadex-Rocuronio: Modelo Farmacocinético/Farmacodinámico



Ploeger et al. Anesthesiology 2009; 110 (1):95–105



Sugammadex: Eficacia Terapéutica

- Efecto reversor muy rápido, >10 veces más rápido que neostigmina
- Efecto reversor rápido incluso en bloqueos profundos
- Mínima parálisis residual (dosis infra-terapéuticas)
- Eficaz y seguro en poblaciones especiales:
 - Pediátrica y Geriátrica
 - Pacientes con Insuficiencia Renal
 - Pacientes con Enfermedades Cardiacas o Pulmonares
 - Pacientes con Obesidad mórbida

Paciente Edad (años)	Bloqueante Neuromuscular	Tipo de Reversión	Dosis de Sugammadex
≥18	Rocuronio/Vecuronio	Rutina (RM moderada)	2 mg/kg
≥18	Rocuronio/Vecuronio	Rutina (RM profunda)	4 mg/kg
≥18	Rocuronio	Inmediata	16 mg/kg
2-17	Rocuronio	Rutina (RM moderada)	2 mg/kg

✦ Interacciones exclusivamente farmacodinámicas:

Desplazamiento (ej. Toremifeno, Flucloxacilina, Ácido fusídico)

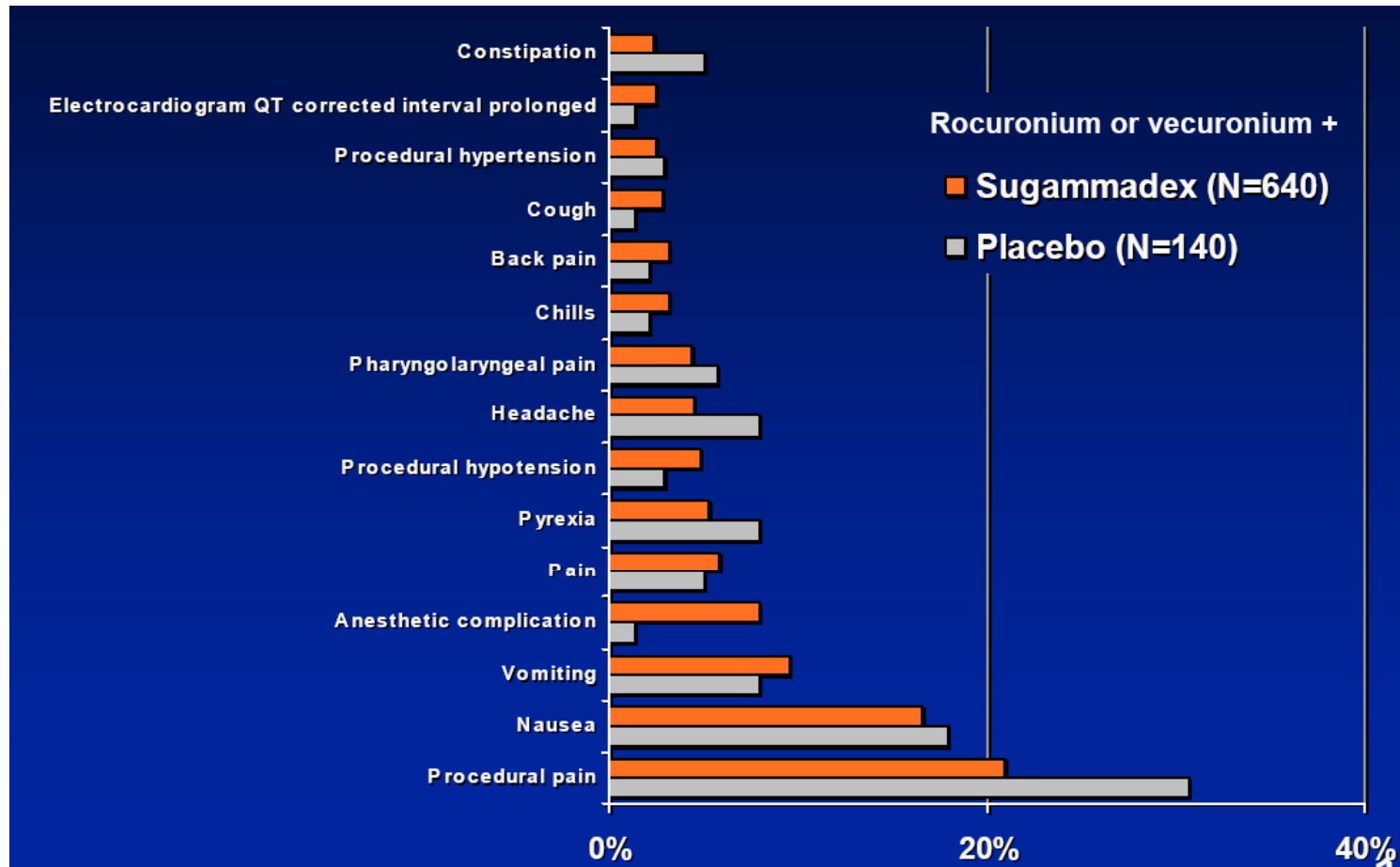
Captura (ej. Anticonceptivos hormonales, Progestágenos)

✦ Evaluación de más de 300 compuestos (anestésicos, compuestos esteroideas, etc.):

- Los compuestos esteroideos son los que muestran una mayor afinidad por la ciclodextrina aunque mucho menor que la de ROCURONIO.
- De los fármacos utilizados en ANESTESIA, Remifentanil presenta la mayor k_a (*in vitro*) aunque supone únicamente un 0.2% de la correspondiente a ROCURONIO.
- No ha habido evidencia de interacciones relevantes en los más de 2000 pacientes involucrados en todos los ensayos clínicos realizados con Sugammadex.

- Estudios en voluntarios sanos han demostrado que Sugammadex es seguro y bien tolerado hasta 96 mg/kg.
- En pacientes con IR el perfil de seguridad no difiere de los sujetos control, sin embargo, como medida de precaución está contraindicado en IR SEVERA.
- Seguro en ICC y Complicaciones pulmonares
- La incidencia global de EA no es dosis dependiente (n = 1891 individuos)

Efectos adversos más comunes:



Efectos adversos específicos de Sugammadex:

Complicación anestésica: movimientos, tos, succión

Disgeusia (sabor metálico/amargo)

Hipersensibilidad (1 paciente)

- ✦ Mecanismo de acción innovador
- ✦ Eficacia demostrada:
 - ✦ reversión completa y rápida incluso en bloqueos profundos
- ✦ Mínima parálisis residual post-operatoria
- ✦ Perfil farmacocinético adecuado (no metabolismo)
- ✦ Pocas interacciones farmacológicas
- ✦ Perfil de seguridad positivo