



# **SUGAMMADEX**

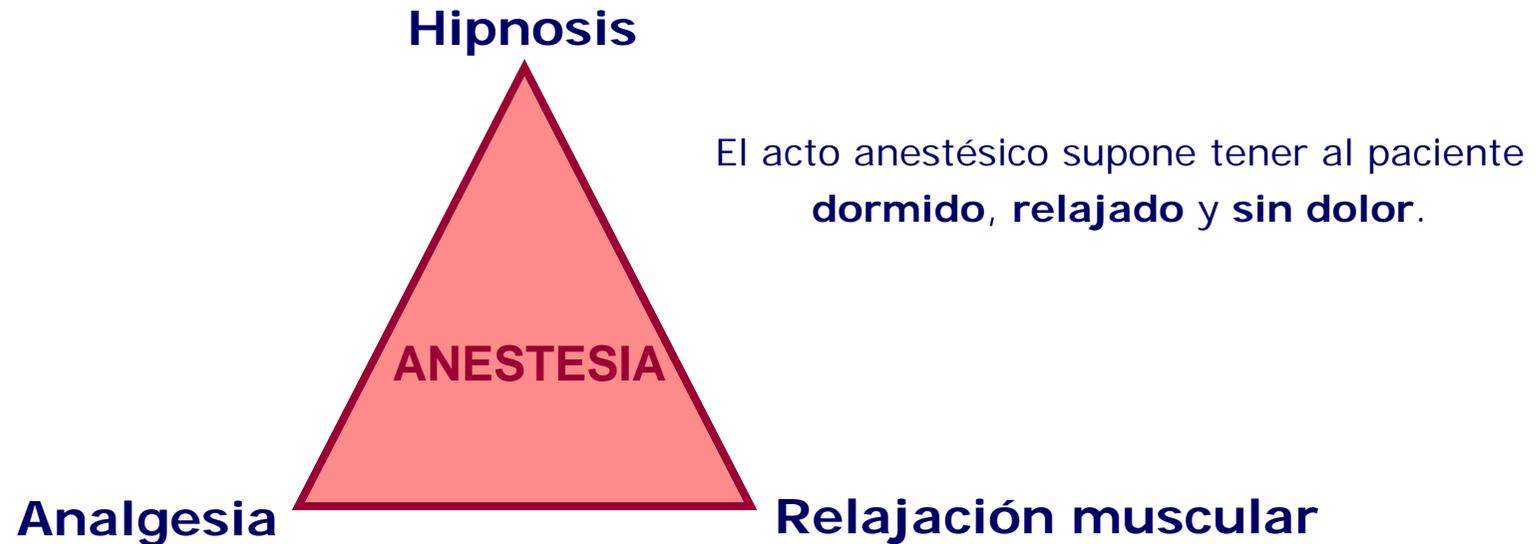
## **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DEL NUEVO AGENTE ANTAGONISTA DE LA RELAJACIÓN NEUROMUSCULAR**

Nerea Leal Eguiluz

DynaKin, S.L.

## Anestesia Total

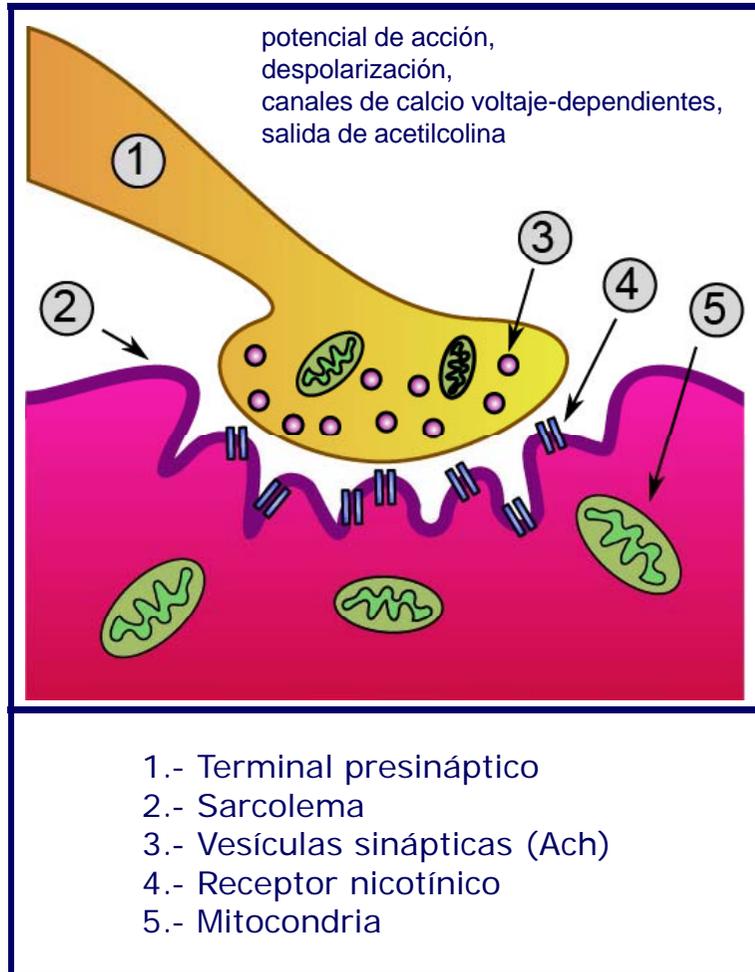
---



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.
<b>Suxametonio</b>	0.5-1	5-10	Hipertermia maligna, Hiperpotasemia, <b>Estimulación vagal</b> , Aumento presión intracraneal, Hipotensión Broncoconstricción	Intubación rápida	-
<b>Vecuronio</b>	4	30	Disfunción renal o hepática aumentan la duración del bloqueo	Mantenimiento, intubación	Tª ambiente
<b>Rocuronio</b>	1	35	Disfunción renal o hepática aumentan la duración del bloqueo	Mantenimiento, intubación	Tª ambiente
<b>Mivaururio</b>	1.8-4	12-18	Disfunción renal o hepática aumentan la duración del bloqueo Liberación histamina	Intubación y mantenimiento corto	Refrigerado
<b>Pancuronio</b>	5	180	Taquicardia, hipertensión, acumulación en IR	Mantenimiento del bloqueo NM	Refrigerado
<b>Atracurio</b>	2	40	Bradycardia, hipotensión, Broncoespasmo, rubor	Mantenimiento, intubación	Refrigerado
<b>Cisatracurio</b>	2-3	>40	Bradycardia, hipotensión, Broncoespasmo, rubor	Mantenimiento, intubación	Refrigerado

• Relajantes **DESPOLARIZANTES**



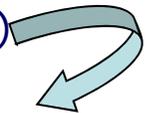
**X**

• 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**

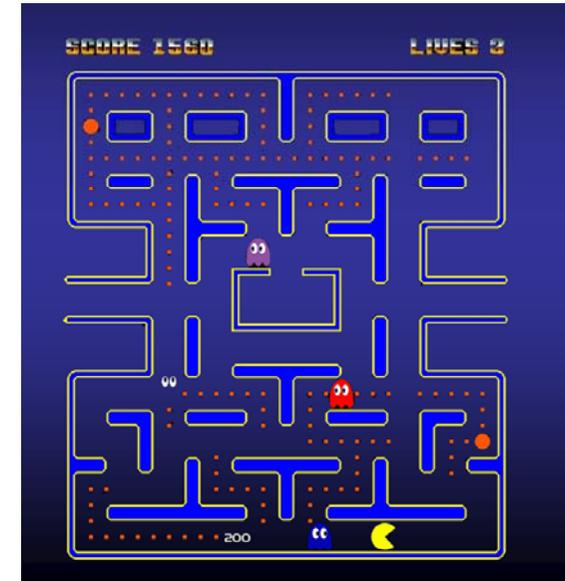
## Sugammadex

---

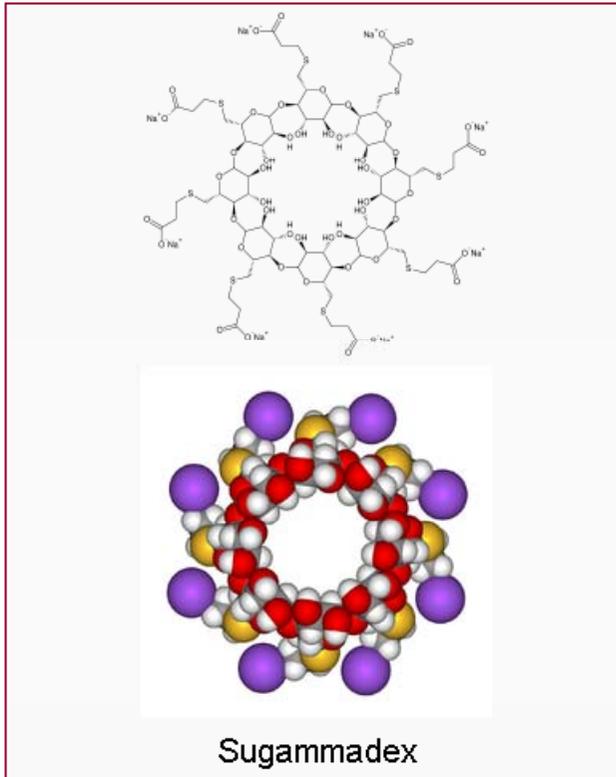
Sugammadex posee un mecanismo de acción innovador que proporciona una reversión eficaz, incluso con grados profundos de bloqueo, obviando los efectos adversos asociados a la reversión actual

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



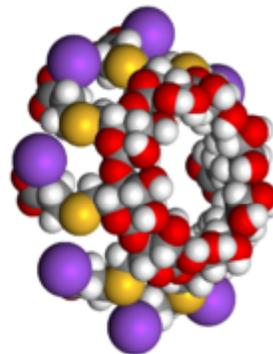
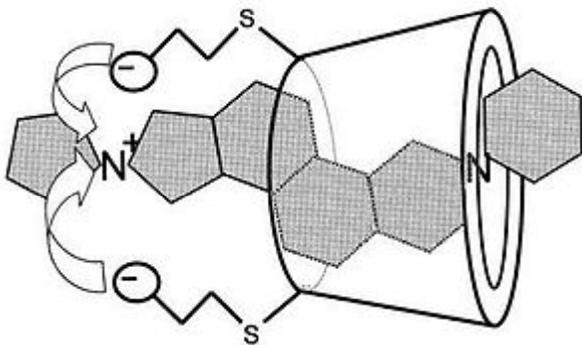
## Sugammadex: Estructura



$\gamma$ - 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)

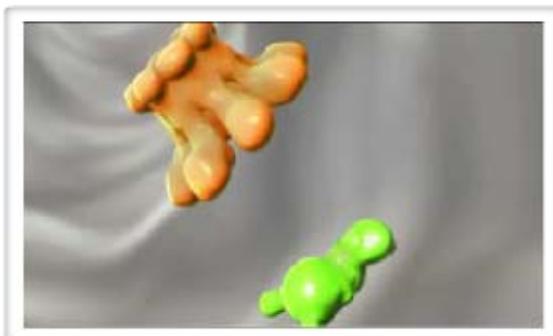
Los aniones cargados negativamente en superficie atraen las cargas positivas del BNMND arrastrándolo hacia la cavidad de la  $\gamma$ - ciclodextrina.



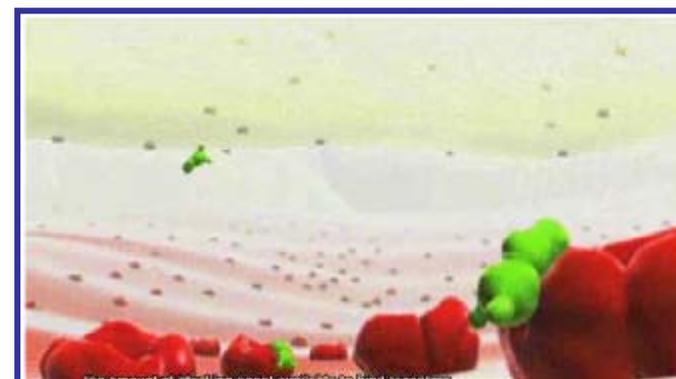
Complejo de inclusión: unión fuerte pero reversible  
( $k_a = 1.05 \times 10^7 \text{ mol/L}$ ;  $k_d = 0.1 \text{ } \mu\text{mol/L}$ )

Plasma

## Sugammadex: Mecanismo de Acción



Biofase



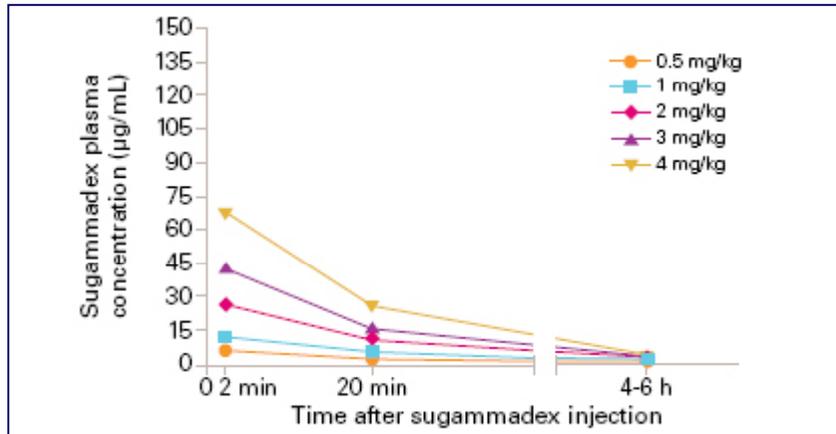
### Mecanismo de Acción:

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

<b>NMBA</b>	<b><math>K_A</math> value (megaM<sup>-1</sup>)</b>
<b>Rocuronium</b>	<b>25.0</b>
<b>Vecuronium</b>	<b>10.0</b>
<b>Pancuronium</b>	<b>2.6</b>
<b>Cisatracurium</b>	<b>0.005</b>
<b>Succinylcholine</b>	<b>0.000</b>

### ✓ 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

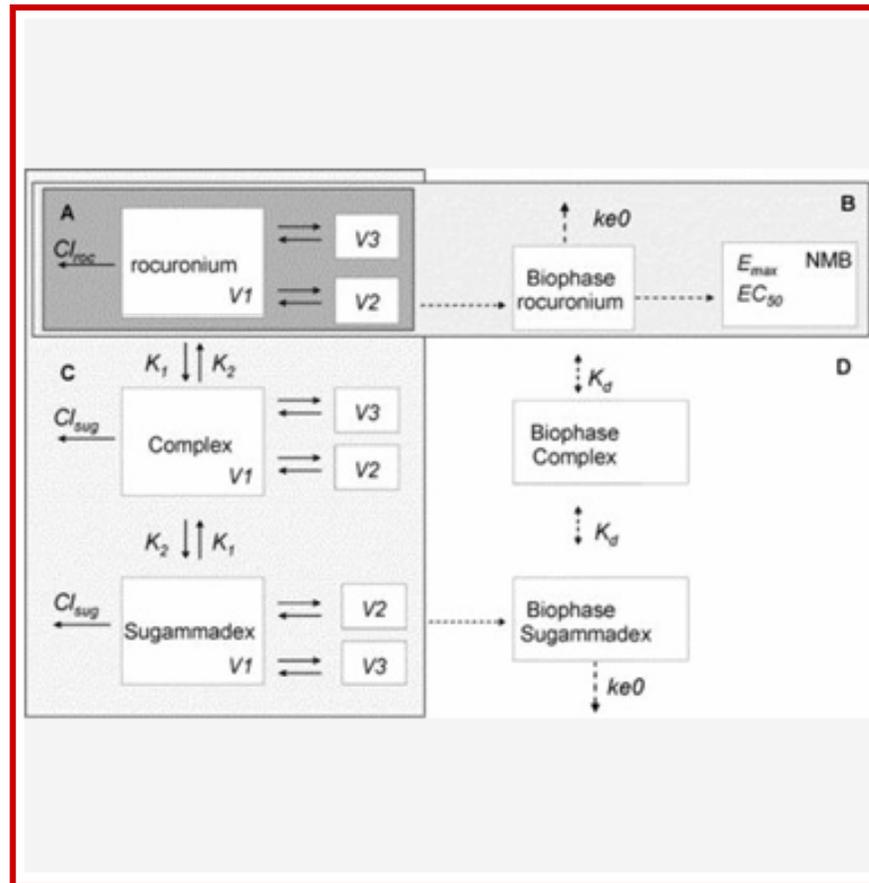
Complejo sugammadex-rocuronio: Misma farmacocinética que Sugammadex



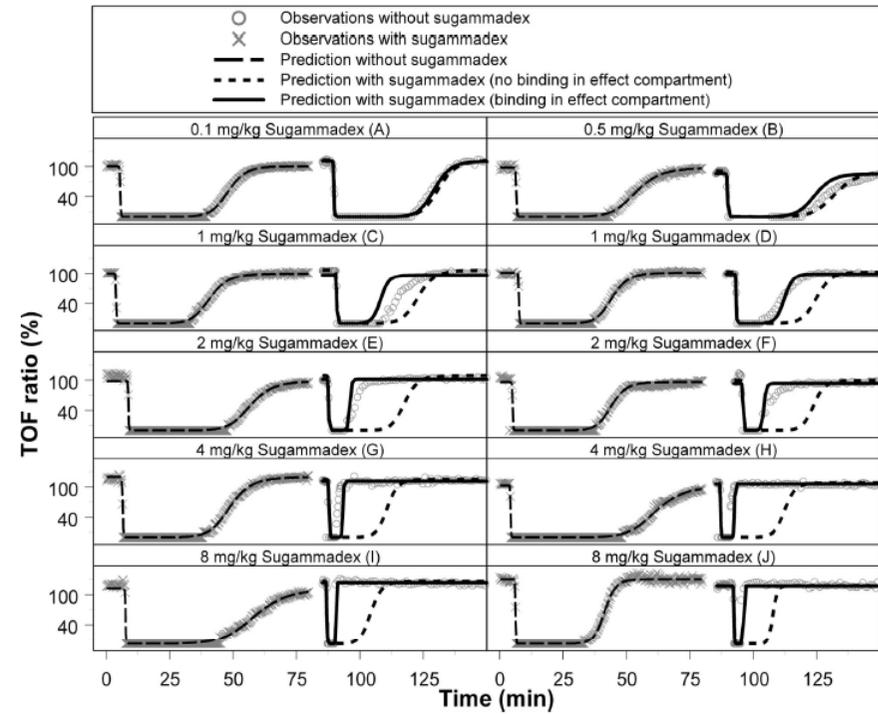
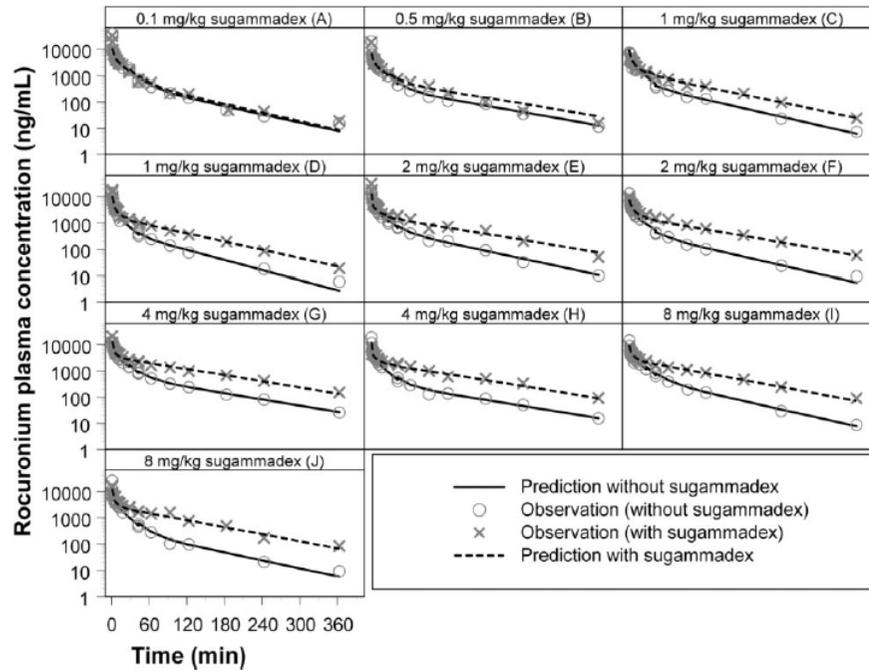
Cambio en la FC de Rocuronio

Rocuronio	Complejo SUG-ROC
<p><b>Distribución:</b> Vd <math>\approx</math> 50 L</p>	<p><b>Distribución:</b> ↓ Vd (12-15 L) (Rocuronio queda secuestrado en el plasma → aumentan sus concentraciones plasmáticas)</p>
<p><b>Eliminación:</b> No metabolismo Excreción renal (43%) y biliar (47%) Cl<sub>sistémico</sub> <math>\approx</math> 327 mL/min</p>	<p><b>Eliminación:</b> No metabolismo (=) ↑ Excreción renal (aumenta 2-3 veces) ↓ CL<sub>sistémico</sub> se reduce a la mitad aprox. (Cl<sub>sistémico</sub> <math>\approx</math> 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)	<b>2 mg/kg</b>
≥18	Rocuronio/Vecuronio	Rutina (RM profunda)	<b>4 mg/kg</b>
≥18	Rocuronio	Inmediata	<b>16 mg/kg</b>
2-17	Rocuronio	Rutina (RM moderada)	<b>2 mg/kg</b>

### ✦ Interacciones exclusivamente farmacodinámicas:

Desplazamiento (ej. Toremifeno, Flucloxacilina, Ácido fusídico)

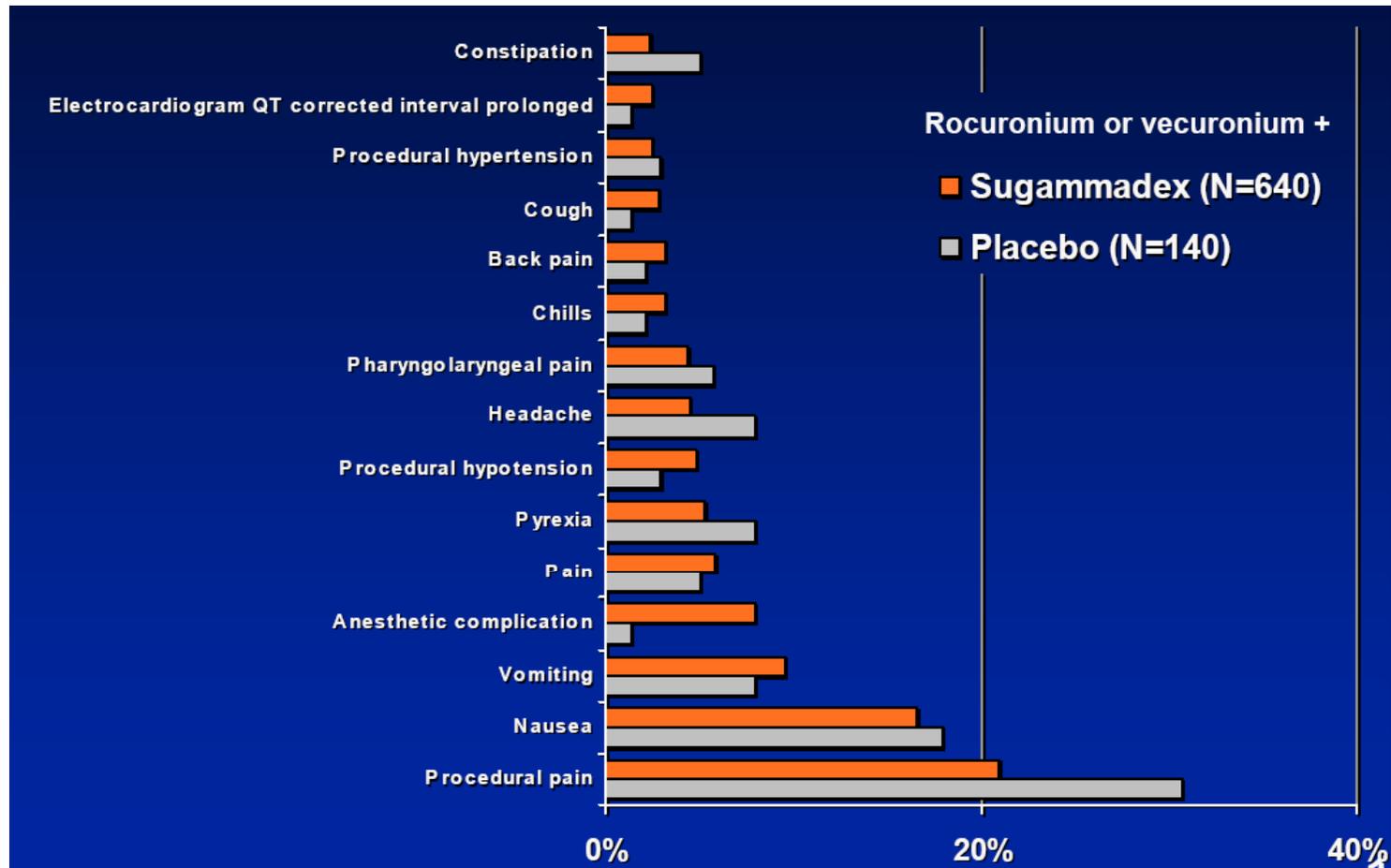
Captura (ej. Anticonceptivos hormonales, Progestágenos)

### ✦ 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