



Sugammadex en un paciente con insuficiencia renal crónica

Sugammadex Use in a Patient with Chronic Renal Failure

Santiago Medina Ramírez*, Ana Milena Sánchez**, Francisco Gómez Oquendo***

Recibido: diciembre 14 de 2010. Enviado para modificaciones: mayo 19 de 2011. Aceptado: junio 3 de 2011.

RESUMEN

La introducción del sugammadex en la práctica clínica podría mejorar el perfil de seguridad de los relajantes neuromusculares; sin embargo, su uso en pacientes con nefropatía es cuestionable, pues, en razón del mecanismo de eliminación del fármaco, este podría ser problemático. Este artículo se basa en un caso en el cual se administró sugammadex a una paciente con nefropatía, quien presentó rápida reversión de la relajación neuromuscular sin que se observaran efectos adversos.

Palabras clave: Agentes bloqueadores Neuromusculares, Fallo Renal Crónico, Intubación Intra-traqueal, Laparoscopia. (Fuente: DeCS, BIREME).

INTRODUCCIÓN

Los relajantes neuromusculares hacen parte del arsenal terapéutico del cual se dispone para el acto anestésico. Estos permiten tener las condiciones adecuadas para la intubación endotraqueal, al tiempo que le brindan al cirujano el escenario apropiado durante los procedimientos que requieren de relajación neuromuscular, como es el caso de la laparoscopia.

SUMMARY

The introduction of sugammadex in clinical practice could improve the safety profile of muscle relaxants, however, its use in patients with renal diseases is questionable when considering its clearance mechanism, as this could generate some problems. This case report describes a patient with renal disease in whom sugammadex was administered with a quick neuromuscular block reversal without any adverse effects.

Key Words: Neuromuscular Blocking Agents, Kidney Failure, Chronic, Intubation, Intra-tracheal, Laparoscopy. (Source: MeSH, NLM).

INTRODUCTION

Muscle relaxants are part of the pharmacological armamentarium available for anesthesia. These allow adequate oral tracheal intubation conditions, as well as appropriate conditions to the surgeons who require neuromuscular paralysis in procedures like laparoscopy.

* Residente de Anestesiología y Reanimación. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

** Anestesióloga Universidad de Antioquia. HUSVP. Medellín, Colombia.

*** Profesor titular y jefe de la sección de Anestesiología y Reanimación. Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

Correspondencia: Calle 64# 51 D-38 Medellín, Colombia. Correo electrónico: fajago@une.net.co

Desde su introducción en la práctica clínica, los relajantes neuromusculares han sido asociados con morbilidad. La relajación residual es una de las mayores preocupaciones relacionadas con su uso, puesto que los medicamentos disponibles en la actualidad para revertir el bloqueo (como los inhibidores de la colinesterasa) tienen limitaciones relacionadas no solo con su mecanismo de acción, sino también con la presencia de efectos adversos (1).

Estas limitantes, sumadas a la ausencia de un relajante neuromuscular "ideal", llevaron a que en los últimos años surgiera un interés particular por desarrollar nuevos agentes para la reversión del bloqueo neuromuscular que fueran más seguros y efectivos. El sugammadex parece ser, por la evidencia publicada hasta el momento, el medicamento más adecuado para tal propósito. Sin embargo, debido al mecanismo de eliminación propuesto para este medicamento, se prevé que no ofrecería los mismos beneficios en los pacientes con nefropatía.

PRESENTACIÓN DEL CASO

El caso evaluado es el de una paciente de 14 años de edad con antecedentes de insuficiencia renal crónica secundaria a reflujo vesicoureteral, atrofia renal izquierda e hipertensión arterial. La paciente fue programada para nefrectomía laparoscópica del riñón izquierdo, sin contar con algún antecedente quirúrgico o alérgico, y con una clase funcional NYHA II/IV previa al procedimiento.

Al momento del examen físico, presentó buenas condiciones generales, con presión arterial (PA) de 156/74, frecuencia cardíaca (FC) de 80, frecuencia respiratoria (FR) de 14 rpm, SaO₂ de 96 % al ambiente y peso de 42 kg. No hubo predictores de dificultad en la vía aérea, la auscultación cardiopulmonar constató ruidos cardíacos rítmicos, sin soplos, así como murmullo vesicular conservado sin ruidos patológicos ni dificultad respiratoria. Tampoco se observaron anomalías en la evaluación abdominal, ni edemas en las extremidades.

Los análisis paraclínicos reportaron: hemoglobina 11.7 g/dl, hematocrito 35 %, creatinina 1.14 mg/dl, BUN 21 mg/dl, ecocardiograma con hipertrofia ventricular izquierda y fracción de eyección (FE) 75 %, sin otros hallazgos relevantes.

Since their introduction, muscle relaxants have been associated with morbidity. Residual neuromuscular paralysis is one of the major concerns with their use, as the medications available for reversal (like the cholinesterase inhibitors) have their limitations not only because of their mechanism of action but also because of adverse effects (1).

These limitations, in addition to the nonexistence of an ideal muscle relaxant, generated in recent years a particular interest in developing new agents for neuromuscular block reversal that could be safer and more effective. Sugammadex seems to be, based on the evidence published to date as the best medication for this purpose. However, it would be expected that it would not provide the same benefits to patients with renal disease because of its clearance mechanism.

CASE DESCRIPTION

The patient is a 14-year-old patient with a history of chronic renal failure secondary to vesicoureteral reflux, that led to left renal atrophy and hypertension. The patient had a NYHA II/IV functional class, no prior surgical or allergy history, and was scheduled for a left laparoscopic nephrectomy.

On physical examination she had good general conditions with blood pressure of 156/74 mmHg, heart rate of 80 bpm, respiratory rate of 14 bpm, SaO₂ of 96 % at room air and weighed 42 kg. She had no predictors of difficult airway, normal cardiopulmonary auscultation without murmurs, normal breath sounds and no signs of respiratory distress. Abdominal examination was normal and presented no limb edema.

Laboratory results where: hemoglobin 11.7 g/dL, a hematocrit of 35 %, creatinine 1.14 mg/dL, BUN 21 mg/dL, an echocardiogram showed left ventricular hypertrophy and an ejection fraction of 75 % without any other abnormal findings.

She had noninvasive blood pressure monitoring, pulse oximetry, continuous ECG monitor,

Se realizó la monitoría con presión arterial no invasiva, pulsioximetría, cardioscopio, capnografía, temperatura, analizador de gases y la monitoría de relajación neuromuscular (TOF-watch). Además, se hizo inducción anestésica inhalatoria con Sevoflurane 8 % + O₂ hacia las 8:15 a. m., se aplicó un bolo de midazolam de 2 mg, se inició la administración de remifentanilo 0,1 mcg/kg/min y se disminuyó el sevoflurane al 2 %. Luego se aplicaron dexametasona 4 mg, lidocaína 60 mg y rocuronio 20 mg/kg (0,5 mg/kg).

Una vez que se dieron las condiciones óptimas, se realizó la laringoscopia, encontrándose un cormack I; se ejecutó la intubación orotraqueal con tubo 6.5 mm, el cual se llenó con 2 ml de aire y se fijó a 17 cms, previa auscultación de los campos pulmonares.

Se fijaron los parámetros ventilatorios y finalmente se inició la ventilación mecánica de modo controlado por volumen con Vt 7 ml/kg, FR 14, PEEP 5, relación ins/esp 1:2, con FiO₂ 50 % (O₂ + Aire).

El acto quirúrgico comenzó hacia las 9:00 a. m. Durante el mismo, la paciente permaneció estable hemodinámicamente. A las 9:30 a. m. se repitió un bolo de rocuronio de 10 mg para mejorar las condiciones de la laparoscopia, y se obtuvo una sola respuesta en la secuencia de cuatro, condición que se mantuvo igual durante el resto del procedimiento quirúrgico, que finalizó hacia las 11:20 a. m.

Posteriormente, se aplicó morfina 3 mg IV para el manejo analgésico y se realizó nuevamente secuencia de cuatro, la cual mostró 1 respuesta de 4. Se diagnosticó un bloqueo moderado, para lo cual se suministraron 100 mg IV (2 mg/kg) de sugammadex. Se continuó con la monitoría de la relajación neuromuscular y se obtuvo una secuencia de cuatro del 100 % después de 70 segundos de haberlo aplicado. Entonces se detuvo el suministro de sevoflurane, se aumentó el FiO₂ al 100 % y, finalmente, se extubó a la paciente despierta, quien presentaba un buen patrón ventilatorio y no tenía signos de relajación neuromuscular residual.

Se continuó la vigilancia durante el postoperatorio inmediato, en el que solo se requirieron rescates analgésicos. No se observaron episodios de hipoven-

capnography, temperature, expiratory gas analysis, and neuromuscular block monitoring (TOF watch). The anesthetic induction was made with sevoflurane 8 % plus oxygen at 8:15 AM, a 2 mg bolus of midazolam was administered, afterwards, remifentanyl was started at 0.1 µg per kg per minute and sevoflurane was decreased to 2 %. Then 4 mgs of dexamethasone, 60 mg lidocaine and 20 mg (0.5 mg per kg) of rocuronium were administered.

Once optimal conditions were obtained, laryngoscopy was performed observing a Cormack I visualization, and an oral tracheal intubation with a 6.5 mm tube was done, and its balloon filled with 2 mL of air and fixed at 17 cm with prior pulmonary auscultation.

The mechanical ventilation was started in a volume control mode with a Vt 7 mL/kg, RR 14, PEEP 5 cmH₂O, an I:E ratio of 1:2, and an FiO₂ of 50 % with air.

Surgery began at 9 AM maintaining hemodynamic stability. At 9:30 AM at 10 mg bolus of rocuronium was provided to improve the conditions for laparoscopy obtaining a response of only one twitch out of four, for the rest of the surgical procedure which ended at 11:20 AM.

Thereafter, 3 mg of IV morphine for analgesia were administered, and the train of four still showed only one response. A moderate depth block was diagnosed, for which 100 mg (2 mg per kg) of IV sugammadex were administered. Continuous neuromuscular monitoring showed 100 % recovery of the four twitches 70 seconds after administration. Then sevoflurane was discontinued, and the FiO₂ increased to 100 % and the patient was extubated fully awake, with a good breathing pattern and without signs of residual neuromuscular block.

She was monitored during her immediate postoperative period in which only analgesic rescue doses were required. No episodes of hyperventilation or desaturation suggestive of neuromuscular block were observed.

tilación ni de desaturación que hicieran sospechar la reaparición de la relajación neuromuscular.

DISCUSIÓN

El uso de los relajantes neuromusculares no despolarizantes exige un conocimiento apropiado de los riesgos potenciales por parte del anestesiólogo. La relajación residual, junto con las reacciones de hipersensibilidad, hacen parte de los efectos adversos más importantes respecto al uso de los mismos (2).

En la literatura aparecen diversas recomendaciones para tratar de reducir el riesgo de relajación residual, entre las que se destacan:

1. Evitar el uso de relajantes de larga acción.
2. Hacer monitoreo rutinario y objetivo de la función neuromuscular.
3. Evitar bloqueos profundos innecesarios.
4. Realizar la reversión del bloqueo con la reaparición de la 2ª o la 3ª respuesta en la secuencia de cuatro.
5. Aplicar los inhibidores de la colinesterasa de forma temprana, 15 a 30 minutos antes de la extubación y no inmediatamente antes de esta como se acostumbra hacer habitualmente.
6. Realizar la reversión rutinaria. Esta es quizá la recomendación más controversial, ya que el antagonismo de los relajantes neuromusculares no está exento de riesgos.

La realización y la ejecución de estrictos protocolos para el manejo adecuado de los relajantes neuromusculares podría reducir el problema de la relajación residual, mas no eliminaría (3).

En vista de lo descrito, es necesario buscar nuevas estrategias para reducir el problema de la relajación residual. El sugammadex parece ser uno de los mayores avances con respecto al manejo de la relajación neuromuscular. Sin embargo, debido al mecanismo de eliminación propuesto para este medicamento, los beneficios derivados de su uso no parecen extenderse a los pacientes con enfermedad renal.

El sugammadex es una γ -ciclodextrina modificada, que actúa como un agente selectivo de unión a bloqueadores neuromusculares esteroideos.

DISCUSSION

The use of non-depolarizing neuromuscular relaxants demands proper knowledge by the anesthesiologist of their potential risks. Residual neuromuscular block along with allergic reactions are the most important adverse effects of their use (2).

The main published recommendations to reduce the risk of residual block are:

1. Avoid the use of long-acting relaxants
2. Use routine objective neuromuscular monitoring.
3. Avoid unnecessary deep paralysis.
4. Reverse the block once the second or third twitch out of four reappear.
5. Administer cholinesterase inhibitors early, 15 to 30 min before extubation instead of immediately before as commonly done.
6. Perform routine reversal. This is probably the most controversial recommendation as this reversal is not without risks.

The design and application of strict protocols of neuromuscular paralysis could reduce the incidence of residual block, although not completely eliminate it (3).

As described, it is necessary to devise new strategies to reduce the problem of residual block. Sugammadex seems to be one of the major advances in the management of neuromuscular relaxation. However, because of the clearance mechanism of the drug, the benefits of its use do not seem to apply to patients with renal diseases.

Sugammadex is a modified γ -cyclodextrin which acts as a selective agent that binds to steroidal neuromuscular blockers.

Cyclodextrins are hydro-soluble cyclic oligosaccharides which have been used in the food and cosmetic industry as solubilizers and stabilizers with high safety profiles and low toxicities. Currently many of the lipophilic

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos hidrosolubles, los cuales han sido utilizados en la industria de alimentos y la de cosméticos como solubilizadores y estabilizadores, y que cuentan con un alto perfil de seguridad y baja toxicidad. Actualmente, muchos de los medicamentos lipofílicos son solubilizados mediante el uso de ciclodextrinas como las prostaglandinas y la dexametasona, entre otros (4).

La estructura tridimensional de las ciclodextrinas es similar a una rosca con una cavidad hidrofóbica, la cual encapsula los bloqueadores neuromusculares esteroideos (rocuronio y vecuronio), y cuya superficie externa es hidrofílica, lo que permite la formación de un complejo hidrosoluble con limitada actividad biológica, evitando los efectos adversos relacionados.

El sugammadex forma complejos 1:1 con los agentes bloqueadores neuromusculares esteroideos, al tiempo que no presenta afinidad por los agentes no esteroideos, y tiene una alta tasa de asociación y una muy baja tasa de disociación (1 de cada 25 millones de complejos se disocian).

La unión del sugammadex al rocuronio o al vecuronio libre del plasma genera un gradiente de concentración que favorece el movimiento hacia el plasma de las moléculas no adheridas de la unión neuromuscular para formar nuevos complejos. Por lo tanto, las acciones de los bloqueadores neuromusculares terminan rápidamente debido a su difusión desde la unión neuromuscular. Esto resulta en un incremento de la concentración plasmática total de rocuronio (tanto libre como unido a sugammadex) o de vecuronio (5).

En ausencia de sugammadex, el rocuronio es eliminado principalmente por excreción biliar (>75 %) y en menor grado por vía renal y fecal. Debido a la naturaleza soluble del complejo sugammadex-rocuronio, la excreción urinaria se constituye en la principal ruta de eliminación (65 % al 97 %). Su metabolismo es muy limitado, eliminándose en un estado inalterado.

La vida media de eliminación es de aproximadamente 1.8 horas. La depuración plasmática estimada en adultos es de 88 ml/min.

La dosis de sugammadex depende del escenario en el cual se planea utilizarlo, puesto que se

medications are solubilized with the use of cyclodextrins as prostaglandins and dexamethasone among others (4).

The tridimensional structure of cyclodextrins is similar to a doughnut with a hydrophobic hole which encapsulates steroidal neuromuscular blockers (rocuronium and vecuronium), with an external hydrophilic surface which allows the formation of a hydro-soluble complex with limited biological activity, avoiding related adverse effects.

Sugammadex forms 1:1 complexes with steroidal neuromuscular blockers and has no affinity for nonsteroidal agents, with a high rate of association and very low rate of dissociation (1/25,000,000 complexes are dissociated).

The binding of sugammadex to free plasmatic rocuronium or vecuronium generates a concentration gradient that favors of movement towards plasma and the formation of new complexes of the molecules not bound to a neuromuscular junction. For this reason, the effect of neuromuscular blockers wears rapidly because of their diffusion from the neuromuscular junction. This results in an increase in the total plasmatic concentration of rocuronium or vecuronium (both free and bound to sugammadex) (5).

In the absence of sugammadex, rocuronium is cleared by biliary excretion (more than 75 %) and in lesser degree by the kidneys and feces. Due to the soluble nature of the sugammadex-rocuronium complex, urinary excretion is the major routes of elimination (65 % to 97 %). Its metabolism is very limited, eliminated in an unaltered state.

Elimination half-life is approximately 1.8 hours. The estimated plasmatic clearance in adults is 88 mL per min.

The dose of sugammadex depends on the scenario to be used, as a relationship between the administered dose and the depth of block has been found and classified as:

ha encontrado una relación entre la dosis a suministrar y la profundidad del bloqueo, que se puede clasificar así:

- Bloqueo moderado (reaparición de la 2a respuesta en el TOF): 2 mg/kg.
- Bloqueo profundo (sin respuesta en el TOF, respuestas 1-2 conteo post tetánico): 4 mg/kg.
- Bloqueos en secuencia de inducción rápida (reversión de rescate o inmediata): 16 mg/kg.

En todos los escenarios se ha observado recuperación del TOF $> 0,9$ en < 3 mins (6).

Ningún estudio ha reportado recurrencia del bloqueo neuromuscular una vez obtenida la reversión inicial.

Los resultados de los estudios demuestran la efectividad del sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por relajantes esteroideos con pocos efectos adversos relacionados. Esto podría tener implicaciones importantes en la práctica anestésica actual, visto no sólo desde el punto de la prevención de la relajación residual y sus complicaciones, sino desde escenarios como la no ventilación/no intubación, o en la secuencia rápida de intubación, mas aún si se tienen en cuenta la ineficacia de los anticolinesterásicos en la reversión de bloqueos profundos y los efectos adversos derivados de su uso. El uso del sugammadex podría eventualmente reemplazar el de la succinilcolina.

Ahora bien, aunque el beneficio demostrado por los estudios favorecería a gran parte de la población, la eliminación renal del complejo sugammadex-relajante esteroideo no permitiría la utilización de este medicamento para la reversión del bloqueo neuromuscular en los pacientes con nefropatía. De esta manera, ellos continuarían sometidos a los riesgos de la relajación residual, la inadecuada relajación neuromuscular durante el procedimiento quirúrgico y los efectos adversos derivados del uso de los inhibidores de la colinesterasa.

A pesar de que existen estudios que informan sobre alteraciones farmacocinéticas del medicamento debidas a la disminución de la depuración del complejo sugammadex-rocuronio en paciente con enfermedad renal en comparación con controles hechos en pacientes sanos, como ocurrió en el caso particular de esta paciente,

- Moderate block (appearance of second twitch with the TOF): 2 mg per kg.
- Deep block (no response in the TOF, one or two post-tetanic counts): 4 mg per kg.
- Blocks in rapid sequence induction (immediate or rescue reversal): 16 mg per kg.

In all of these scenarios, the TOF recovery, greater than 0.9, has been observed to occur in less than 3 min (6).

No study has reported an instance of recurring neuromuscular block after the initial reversal.

The results of these studies have demonstrated the effectiveness of sugammadex for reversal of neuromuscular block induced by steroidal relaxants with few adverse effects. This could have important implications in current anesthetic practice, not only in terms of preventing residual block and its complications, but in scenarios of impossible to ventilate/impossible to intubate, or in rapid sequence intubation; moreover when anti-cholinesterase agents cannot reverse deep blocks and their adverse effects. The use of sugammadex could eventually replace succinylcholine.

Although the benefits shown by studies would apply to most of the population, the renal clearance of the sugammadex-steroidal blocker complex would not allow the use of this medication for the reversal of neuromuscular block in patients with renal disease. For this reason they would still be subject to the risk of residual block, inadequate intraoperative muscle relaxation and the adverse effects of anti-cholinesterase drugs.

Even though there are studies reporting the pharmacokinetic alterations of the medication because of reduced clearance of the sugammadex-rocuronium complex in patients with renal disease compared to healthy patients, it has been shown that reversal was as fast and effective as in the control group without any patient presenting any signs of block reappear-

se demuestra que la reversión fue tan rápida y efectiva con el sugammadex, como en el grupo control, sin que ningún paciente presentara signos de reaparición del bloqueo (7,8).

CONCLUSIONES

El uso de los relajantes neuromusculares exige un conocimiento adecuado de sus propiedades farmacológicas para evitar efectos adversos indeseados, sobre todo en pacientes con comorbilidades que alteren su comportamiento farmacocinético. Aunque el sugammadex se ha propuesto como una de las posibles soluciones para la prevención de la relajación residual, las alteraciones farmacocinéticas que ocurren en los pacientes con enfermedad renal crónica debidas a su mecanismo de eliminación hacen que este beneficio no sea extensivo a este grupo poblacional. Sin embargo, como se demostró con esta paciente y en otros estudios, el tiempo de recuperación sería similar al de los pacientes sin enfermedad renal.

REFERENCES

1. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis. *J. Hepatol.* 1999;29:1003-6.
2. Jones EA, Neuberger J, Bergasa NV. Opiate antagonist therapy for the pruritus of cholestasis: The Avoidance of opioide withdrawal-like reactions. *Q J Med.* 2002;95:547-52.
3. Jones EA, Bergasa NV. The pruritus of cholestasis: potencial pathogenic and therapeutic implications of opioids. *Gastroenterol.* 1995;108:1582-8.
4. Bernstein JE, Swift R. Relief of intractable pruritus with naloxone. *Arch Dermatol.* 1979;115:1366-7.
5. Thornton JR, Losowsky MS. Opioid peptides and primary biliary cirrosis. *Br Med J.* 1988;297:1501-4.

ance, similar to what happened with our patient (7,8).

CONCLUSIONS

The use of neuromuscular blockers demands adequate knowledge of their pharmacological properties to avoid undesired adverse effects, specifically in patients with comorbidities that alter their pharmacokinetic behavior. Even though sugammadex has been proposed as one of the solutions to avoid residual block, the pharmacokinetic alterations occurring in patients with chronic renal disease supposedly decreasing its clearance, this benefit may not be extensive to them. However, as shown in this case and in other studies, recovery time is similar to patients without renal disease.

6. Terg R, Coronel E, Sorda J. Oral naltrexone treatment for cholestatic pruritus: a randomized, double blind, crossover study. *Hepatology.* 2000;32:167.
7. Fariborz MG, Amir T, Hossein F et al. Effect of oral naltrexone on pruritus in cholestatic patients. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1125-8.
8. Bergasa NV, Alling DW, Talbot TL et al. Effects of naloxone infusions in patients with the pruritus of cholestasis: a double-blind, randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995;123:161-7.
9. Jung SI, Cheong HS, Kiun J, et al. Efficacy of naltrexone in the treatment of chronic refractory itching in burn patients: preliminary report of an open trial. *J Burn Care Res.* 2009;30:257-60.
10. Neuberger J, Jones EA. Liver transplantation for intractable pruritus is contraindicated before an adequate trial of opiate antagonist therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001;13:1393-94.

Conflicto de intereses: Ninguno declarado.

Financiación: Ninguna.