



# Revista Colombiana de Anestesiología

## Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



### Reporte de casos

## Sugammadex en paciente neonatal

Víctor Hugo González Cárdenas<sup>a,c,\*</sup> y Freddy Danilo Munar González<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup> Médico Anestesiólogo, Pontificia Universidad Javeriana; Epidemiólogo Clínico, Universidad del Bosque; Instructor FUCS, Hospital Infantil Universitario San José; Docente Clínico, Universidad de La Sabana; Anestesiólogo, Hospital Universitario Samaritana, Bogotá, Colombia

<sup>b</sup> Médico Anestesiólogo, Universidad del Rosario; Instructor FUCS, Hospital Infantil Universitario San José, Bogotá, Colombia

<sup>c</sup> Grupo de Investigación en Anestesiología «Deorum Opus» – Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud (FUCS), Bogotá, Colombia

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 19 de diciembre de 2011

Aceptado el 31 de enero de 2013

On-line el 11 de abril de 2013

##### Palabras clave:

Recién nacido

Agentes bloqueadores neuromusculares

Anestesia general

Neostigmina

#### R E S U M E N

**Introducción:** La inclusión de drogas que revierten efectivamente el bloqueo de la placa neuromuscular mejora el perfil de uso de los medicamentos que la relajan, y más aún si estos carecen de efectos adversos de importancia clínica y se pueden emplear en neonatos.

**Objetivos:** Este artículo describe el caso de 2 pacientes pediátricos en quienes se aplicó sugammadex para la reversión de la relajación neuromuscular.

**Metodología:** Estudio observacional descriptivo retrospectivo con un diseño de reporte de casos.

**Resultados:** Se describe el uso exitoso de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en 2 pacientes neonatos y la ausencia de eventos adversos.

**Discusión:** La literatura para el uso de sugammadex en pacientes recién nacidos es poca y controvertida, lo cual no apoya su amplia prescripción en neonatología debido a la falta de estudios que aseguren su efectividad y la ausencia de efectos adversos. No existen dosis recomendadas por grupo etario y una lista de efectos adversos esperables que contraindiquen su administración. Aun así, es ideal poder disponer de medicamentos que reviertan la relajación derivada del uso de bloqueadores neuromusculares en cualquier edad, lo cual incluye a los pacientes neonatos.

**Conclusiones:** Tras una dosis de sugammadex se describe la reversión del bloqueo neuromuscular en 2 pacientes neonatos, siendo esta efectiva para la restauración funcional de la placa neuromuscular. Para poder recomendar su amplio uso en recién nacidos es ideal la realización de estudios experimentales controlados.

© 2011 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Sugammadex in the neonatal patient

#### A B S T R A C T

**Introduction:** The inclusion of drugs that effectively reverse the neuromuscular junction blockade enhances the profile of drugs used for relaxation of the neuromuscular junction; better yet if these agents are free from any clinically important adverse effects and amenable to use in neonates.

##### Keywords:

Infant, Newborn

Neuromuscular blocking agents

General, Anesthesia

Neostigmine

\* Autor para correspondencia: Hospital Infantil Universitario de San José, Cra. 52 No. 67A-71, Piso 4, Of. Anestesiología, Teléfono +(571) 437-7540 Extensión 1476, Bogotá, Colombia.

Correos electrónicos: vhgonzalez@fucs.salud.edu.co (V.H. González Cárdenas), fredymunar@gmail.com (F.D. Munar González).

0120-3347/\$ – see front matter © 2011 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rca.2013.02.002>

**Objectives:** This article describes a case of two pediatric patients who received Sugammadex to reverse neuromuscular relaxation.

**Methodology:** Retrospective, descriptive, observational study designed as a case report.

**Results:** This is a description of a Sugammadex successful reversal of Rocuronium-induced neuromuscular blockade in two neonates with no adverse events.

**Discussion:** The literature on the use of Sugammadex in newborn patients is scarce and controversial which does not contribute to a broad prescription of the drug in neonatology settings due to the shortage of studies attesting to its effectiveness and absence of adverse effects. There are no recommended doses per age group and a list of expected adverse effects to contraindicate its administration. However, the idea is to have available drugs that reverse the relaxation resulting from the use of neuromuscular blockers at any age, including neonates.

**Conclusions:** Following the administration of a dose of Sugammadex the reversal of neuromuscular blockade in neonate patients is described with effective functional recovery of the neuromuscular junction. Further experimental controlled trials are needed to recommend the use of Sugammadex in newborn babies.

© 2011 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Históricamente los medicamentos empleados para la reversión de la relajación residual se han caracterizado por poca predictibilidad e importantes efectos adversos. El sugammadex aparece en la escena médico-quirúrgica como una opción que ha demostrado efectividades superiores de reversión con un margen amplio de seguridad comparado con el manejo convencional (neostigmina) en el paciente adulto.

## Casos

### Caso 1

Masculino eutócico, de 2.650 g de peso y 48 cm de talla, llevado a piloroplastia por hipertrofia pilórica congénita en julio del 2011 (edad: 20 días).

Inducción anestésica con propofol y rocuronio (3 mg), balanceada con sevoflurano y remifentanilo. Mantenimiento con remifentanilo y sevoflurano. Ventilación mecánica en modo controlado por presión, protección térmica y ocular, analgesia con dipirona y tramadol, tiempo quirúrgico de 35 min.

Neuroestimulación de nervio periférico en *tren de cuatro* (TOF) al final del procedimiento con una respuesta de 4, se administraron 12 mg de sugammadex; por recuperación del 100% de relación T4/T1 a los 2 min se extuba, manteniendo saturaciones de oxígeno > 98%, sin signos de dificultad respiratoria y con estabilidad hemodinámica; se traslada a la unidad de cuidados intensivos pediátricos para monitorización, donde permanece 3 días, y se le da el alta al domicilio.

### Caso 2

Femenina pretérmino de 34 semanas (43 semanas posconcepcionales a la cirugía), 3.200 g de peso; múltiples hospitalizaciones por síndromes bronco-obstructivos y apneas;

manejada con salbutamol y oxígeno domiciliario; en la actual hospitalización presentó bronquiolitis, neumonía multilobar y shock mixto (séptico y cardiogénico) que requirió 10 días de ventilación mecánica y múltiples soportes (incluso paro cardíaco con respuesta temprana y favorable). Se le diagnosticó reflujo gastroesofágico grado IV, razón por la cual se programó para cirugía antirreflujo y piloroplastia (agosto de 2011).

Monitorización con pulsooximetría, electrocardiograma en DII y termómetro, además de la presión arterial invasiva radial derecha. Inducción endovenosa con fentanilo, ketamina y rocuronio (1,8 mg). Se realizó protección térmica y ocular. Técnica anestésica combinada (caudal y general). En el transoperatorio requirió dosis adicionales de rocuronio (0,4 mg a los 20 min con relación T4/T1 > 25% y a los 70 min con T4/T1 > 25%). Al terminar el procedimiento (90 min), la última medición por TOF mostró una relación T4/T1 < 25%.

Debido a que no presentaba trastornos de la oxigenación, de la ventilación o de la perfusión, se decidió extubar. Pero se observó una relación T4/T1 < 25%, por lo que se indicaron 6 mg de sugammadex, obteniendo el 100% de la relación T4/T1 a los 2 min; se extubó con adecuado patrón respiratorio, se trasladó a la unidad de cuidados intensivos, donde permaneció en monitorización y control durante 4 días, con posterior alta al domicilio.

## Discusión

El empleo de relajantes neuromusculares bajo anestesia general (parte de la técnica balanceada)<sup>1</sup> facilita la ventilación mecánica y el procedimiento quirúrgico<sup>2,3</sup>.

Uno de los problemas más importantes del uso de bloqueantes neuromusculares es la relajación residual<sup>4</sup>, lo cual refleja una insuficiente recuperación de la placa neuromuscular y mayor morbilidad<sup>5</sup>. El uso rutinario de monitorización de la relajación ha demostrado disminuir la presentación de eventos adversos<sup>6</sup>; de hecho, la reversión de la relajación neuromuscular de manera protocolizada se correlacionó con una menor morbimortalidad (OR = 0,1)<sup>7</sup>.

Inicialmente el sugammadex se probó en la reversión de relajantes aminoesteroides, razón por la cual su uso se avaló para la reversión del rocuronio<sup>8</sup>.

Las dosis empleadas (2 y 4 mg/kg) se han descrito en varios estudios realizados en población adulta para la reversión del bloqueo profundo; en este caso, su aplicación en un ex pre-maturo de alto riesgo y en un infante sano presentó similar efectividad.

Las dosis se estandarizaron según la profundidad del bloqueo medido en TOF y se han protocolizado diversas fórmulas que recuperan la actividad neuromuscular en una media de 1,3 a 2,9 min (versus 50,4 min con neostigmina)<sup>9</sup> con dosis de rocuronio entre 0,6 y 1,2 mg/kg<sup>10,11</sup> y con valores de relación T4/T1 > 0,9<sup>12</sup>, independientemente de la condición cardiaca, pulmonar u otras<sup>13-15</sup>. Incluso se han usado dosis altas (hasta 96 mg/kg) de dicho producto en población adulta sin que se evidencien efectos adversos propios del medicamento<sup>16</sup>.

Lo anterior no debe inducir al clínico a remplazar las buenas prácticas clínicas y, ante todo, él debe responsabilizarse de la adecuada titulación de relajantes de acuerdo con las necesidades anestésicas y quirúrgicas supervisadas por monitorización en salas de cirugía<sup>17</sup>.

En nuestros casos reportados se podría controvertir las dosis empleadas debido a que no existen ensayos epidemiológicos de peso que estudien las dosis a emplear en dicho grupo etario, e incluso hay autores que no lo recomiendan por falta de datos en esta población<sup>18</sup>.

La gran mayoría de estudios incluyen individuos mayores de 18 años y una pequeña proporción de pacientes por encima de los 28 días; ese es el caso del estudio de Plaud et al.<sup>15</sup>; aun así, pocas publicaciones lo recomiendan como efectivo en niños y adolescentes<sup>19</sup>.

El sugammadex se ha estudiado bajo condiciones de aclaramiento de creatinina bajas (<30 ml/min) y se ha demostrado la no reaparición de relajación o modificación de los tiempos de latencia; a pesar de esto, aún no se recomienda en la enfermedad renal terminal<sup>20</sup>.

Su perfil farmacodinámico nos garantiza la reversión de la relajación independientemente del pH del paciente<sup>21</sup>; además, la latencia, la duración y la calidad de la relajación no se modifican con la función renal<sup>22</sup>. Por su parte, la neostigmina ha mostrado ser de reversión lenta o ineficaz en varios estudios con bloqueo neuromuscular profundo<sup>21-24</sup>, y con mayor incidencia de hipotensión y bradicardia<sup>23,25</sup>.

## Conclusiones

El uso de sugammadex en la población neonatal carece de amplio sustento clínico, y por ello la experiencia es aún limitada. Sin embargo, en este reporte llama la atención su efectividad en pacientes neonatos y un perfil dinámico de similar comportamiento al descrito en pacientes adultos sanos. Se debe considerar la realización de estudios clínicos experimentales en neonatos que sustenten adecuadamente su prescripción.

## Financiación

Recursos propios de los autores.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Al Departamento de Anestesiología del Hospital Infantil Universitario de San José, a la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud y a nuestras esposas e hijos.

## REFERENCIAS

- Bowman WC. Neuromuscular block. *Br J Pharmacol.* 2006;147 Suppl 1:s277-86.
- De Boer HD, van Egmond J, Driessen JJ, Booij LH. Update on the management of neuromuscular block: Focus on sugammadex. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007;3:539-44.
- Nicholson WT, Sprung J, Jankowski CJ. Sugammadex: A novel agent for the reversal of neuromuscular blockade. *Pharmacotherapy.* 2007;27:1181-8.
- Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM, Gomar C, Mirakhur RK, Aguilera L, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth.* 2008;100:622-30.
- Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg.* 2008;107:130-7.
- Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part II: Methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg.* 2010;111:129-40.
- Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, de Lange JJ, Spoormans HH, Touw P, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology.* 2005;102:257-68.
- Adam JM, Bennett DJ, Bom A, Clark JK, Feilden H, Hutchinson EJ, et al. Cyclodextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: Synthesis and structure-activity relationships. *J Med Chem.* 2002;45:1806-16.
- Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: A randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology.* 2008;109:816-24.
- Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: Efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology.* 2007;106:935-43.
- De Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimmek M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: A multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology.* 2007;107:239-44.
- Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision, 8th International Neuromuscular Meeting. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51:789-808.
- Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blobner M. Safety and efficacy of sugammadex for the

- reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol.* 2009;26:874-84.
14. Amao R, Zornow MH, Cowan RM, Cheng DC, Morte JB, Allard MW. Use of sugammadex in patients with a history of pulmonary disease. *J Clin Anesth.* 2012;24:289-97.
  15. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JH, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology.* 2009;110:284-94.
  16. Peeters PA, van den Heuvel MW, van Heumen E, Passier PC, Smeets JM, van Iersel T, et al. Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg/kg) in healthy adult subjects: A randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre study. *Clin Drug Investig.* 2010;30:867-74.
  17. Hemmerling TMZC, Geldner G, Nauheimer D. Sugammadex—a short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist. *Ann Card Anaesth.* 2010;13:206-16.
  18. European Medicines Agency. Bridion sugammadex, Resumen del EPAR para el público general. Disponible en: [www.emea.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR](http://www.emea.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR) [consultado 5 Dic 2011].
  19. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: A multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg.* 2010;110:64-73.
  20. Yang LP, Keam SJ. Sugammadex: A review of its use in anaesthetic practice. *Drugs.* 2009;69:919-42.
  21. Bom AH, Mason R, McIndewar I. Org 25969 Causes Rapid Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Block, Independent of Acid-Base Status. 2002. Disponible en: [www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract](http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract) [consultado 5 Dic 2011].
  22. Bom AH, van Egmond J, Hope F, van de Pol F. Rapid Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Block by Org 25969 Is Independent of Renal Perfusion. 2003. Disponible en: [www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract](http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract) [consultado 5 Dic 2011].
  23. Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. *J Crit Care.* 2009;24:21-8.
  24. Donati F. Sugammadex: An opportunity for more thinking or more cookbook medicine? *Can J Anaesth.* 2007;54: 689-95.
  25. Miller RD. Sugammadex: An opportunity to change the practice of anesthesiology? *Anesth Analg.* 2007;104:477-8.