



ARTÍCULO CIENTÍFICO

Evaluación *in vitro* de las características antimicrobianas del sugammadex[☆]

Volkan Hanci^{a,*}, Ahmet Vural^b, Sevgi Yılmaz Hanci^c, Hasan Ali Kiraz^d,
Dilek Ömür^d y Ahmet Ünver^b

^a Departamento de Anestesiología y Reanimación, Facultad de Medicina, Dokuz Eylül University, İzmir, Turquía

^b Departamento de Microbiología, Facultad de Medicina, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale, Turquía

^c Clínica de Microbiología, Çanakkale State Hospital, Çanakkale, Turquía

^d Departamento de Anestesiología y Reanimación, Facultad de Medicina, Çanakkale Onsekiz Mart University, Çanakkale, Turquía

Recibido el 10 de septiembre de 2012; aceptado el 10 de junio de 2013

Disponible en Internet el 1 de abril de 2014

PALABRAS CLAVE

Sugammadex;
Efecto
antimicrobiano;
Staphylococcus aureus;
Enterococcus faecalis;
Escherichia coli;
Pseudomonas aeruginosa

Resumen

Justificación y objetivo: Los medicamentos administrados por vía intravenosa pueden ser contaminados durante las diversas fases de producción o preparación. El sugammadex es una gamaciclodextrina modificada. Aunque estén disponibles muchas investigaciones sobre los efectos antibacterianos de una variedad de ciclodextrinas, no existen estudios de los efectos antibacterianos del sugammadex. Este estudio investigó la actividad antimicrobiana *in vitro* del sugammadex.

Materiales y métodos: La actividad antimicrobiana *in vitro* del sugammadex fue investigada por el método de microdilución en medio de cultivo. El pH de la solución de ensayo fue determinado usando un medidor de pH. Los microorganismos testados incluyeron *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (ATCC 29213), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (ATCC 29212), *Escherichia coli* (*E. coli*) (ATCC 25922) y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (ATCC 27853). En la segunda fase del estudio, se contaminaron 100 mg/mL de sugammadex (50 µg) con microorganismos testados (50 µg), incluyendo *S. aureus* (ATCC 29213), *E. faecalis* (ATCC 29212), *E. coli* (ATCC 25922) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853), incubados durante 24 h e inmediatamente se calculó la producción bacteriana.

Resultados: El pH de las soluciones del análisis varió entre 7,25 y 6,97. Usando el método de microdilución, el sugammadex no tuvo ningún efecto antibacteriano contra *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* y *P. aeruginosa* en ninguna concentración. En la segunda fase del estudio, la producción bacteriana fue observada después de 24 h en 100 mg/mL de sugammadex contaminados con los microorganismos testados *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* y *P. aeruginosa*.

Conclusiones: El sugammadex no presentó ningún efecto antimicrobiano sobre los microorganismos testados *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* y *P. aeruginosa*. Se debe tener cuidado de que las

[☆] Parte de este manuscrito se expuso en una presentación de un cartel en el 46.º congreso anual TARK, Chipre, 7-11 de noviembre de 2012.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vhanci@gmail.com (V. Hanci).

condiciones estériles se mantengan en la preparación del sugammadex, de que la misma preparación de sugammadex no se use en más de un paciente y de que las condiciones de almacenaje se respeten después de la colocación del sugammadex en un inyector.

© 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos los derechos reservados.

Introducción

Algunos agentes anestésicos como el propofol son conocidos por propiciar el crecimiento de microorganismos¹⁻⁵, mientras que otros, como el sulfato de morfina, el tiopental sódico, el citrato de fentanilo, la dexmedetomidina y el midazolam, inhiben el crecimiento microbiano³⁻⁷. Los agentes anestésicos pueden ser contaminados por microorganismos en varias fases durante la preparación para su uso². Por tanto, es importante que las propiedades antibacterianas o la capacidad de que los agentes anestésicos aumenten la producción de bacterias en una situación contaminada se conozcan⁸.

El sugammadex es una gamaciclodextrina modificada⁹⁻¹¹. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos solubles en agua con un núcleo lipofílico. El sugammadex encontró rápidamente un lugar en el uso clínico por revertir selectivamente el bloqueo neuromuscular⁹⁻¹¹. El sugammadex encapsula rápidamente los bloqueantes neuromusculares esteroides, aumentando su cantidad en el plasma y separándolos de los receptores nicotínicos de acetilcolina⁹⁻¹¹.

Las ciclodextrinas son moléculas utilizadas a menudo en las industrias alimentarias y farmacéuticas. También son muy usadas para convertir medicamentos lipofílicos en formas hidrofílicas, además de su uso en el campo de la microbiología. Algunas ciclodextrinas, como el dimetil-b-ciclodextrina, se usan para aumentar la producción de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)¹², mientras que otras, como la hidroxipropil-b-ciclodextrina, son reportadas por impedir la producción bacteriana cuando se usaron para revestir las prótesis vasculares¹³. Sin embargo, no hay estudios recientes en el campo de la anestesiología que evalúen el efecto de sugammadex, una molécula gamaciclodextrina modificada, sobre la producción bacteriana.

El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos antimicrobianos del sugammadex en el análisis de los siguientes microorganismos (*American Type Culture Collection* [ATCC]): *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) (ATCC 29213), *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) (ATCC 29212), *Escherichia coli* (*E. coli*) (ATCC 25922) y *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*) (ATCC 27853).

Materiales y métodos

La actividad antibacteriana del sugammadex fue investigada por el método de microdilución en medio de cultivo de acuerdo con los procedimientos descritos por el *Clinical and Laboratory Standards Institute*¹⁴.

En resumen, el sugammadex se diluyó en una solución salina estéril al 0,9%, a concentraciones finales de 512 µg/mL, 256 µg/mL, 128 µg/mL, 64 µg/mL,

32 µg/mL, 16 µg/mL, 8 µg/mL, 4 µg/mL, 2 µg/mL, 1 µg/mL y 0,5 µg/mL. Para cada agente bloqueante neuromuscular, los valores del pH de todas las diluciones fueron determinados con un medidor de pH (Sartorius pH Meter PB-11). *S. aureus* (ATCC 29213), *E. faecalis* (ATCC 29212), *E. coli* (ATCC 25922) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853) fueron usados como microorganismos de control. Las bacterias (5×10^5 unidades formadoras de colonias por mililitro, [UFC/mL]), medio de cultivo MHB (Mueller-Hilton broth) y el sugammadex en las concentraciones especificadas fueron incubados en pocillos de microplacas a 35 °C durante 20 h. Las concentraciones inhibitorias mínimas fueron determinadas mediante observación de la concentración más baja del agente que inhibió el crecimiento visible de la bacteria. El oscurecimiento o el color turbio en los pocillos fue un indicador de crecimiento bacteriano.

En la segunda fase del estudio, fueron contaminados 100 mg/mL de sugammadex con los organismos *S. aureus* (ATCC 29213), *E. faecalis* (ATCC 29212), *E. coli* (ATCC 25922) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853). Las bacterias, 50 µL (5×10^5 UFC/mL) y 50 µL de sugammadex (100 mg/mL), fueron incubados a 35 °C durante 24 h. Después de 24 h, se calculó la producción bacteriana en sugammadex.

Resultados

Con la técnica de microdilución, el sugammadex no presentó ningún efecto antibacteriano sobre *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* y *P. aeruginosa*, en ninguna concentración.

En la segunda parte del estudio, después de 24 h de incubación de sugammadex (100 mg/mL) contaminado con *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* y *P. aeruginosa*, sí se observó crecimiento bacteriano.

El pH de las soluciones testadas varió entre 7,25 y 6,97. Los valores del pH están desglosados en la [tabla 1](#).

Discusión

En este estudio descubrimos que el sugammadex no tiene propiedades antimicrobianas sobre los organismos testados *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* y *P. aeruginosa*.

Los fármacos producidos para el uso intravenoso deben ser preparados y administrados en condiciones estériles. Los microorganismos infecciosos pueden ser introducidos en el paciente por medio de recipientes contaminados, diafragmas de goma, agujas y conjuntos de infusión.

Los agentes anestésicos pueden ser contaminados por microorganismos durante la preparación. Por ese motivo, los efectos de los agentes antimicrobianos utilizados son importantes⁸. Se sabe que el propofol soporta el crecimiento

Tabla 1 Valores del pH de las diluciones testadas de sugammadex

Diluciones de sugammadex ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	pH
512 $\mu\text{g}/\text{mL}$	7,25
256 $\mu\text{g}/\text{mL}$	7,22
128 $\mu\text{g}/\text{mL}$	7,14
64 $\mu\text{g}/\text{mL}$	7,09
32 $\mu\text{g}/\text{mL}$	7,04
16 $\mu\text{g}/\text{mL}$	7,04
8 $\mu\text{g}/\text{mL}$	7
4 $\mu\text{g}/\text{mL}$	6,99
2 $\mu\text{g}/\text{mL}$	6,98
1 $\mu\text{g}/\text{mL}$	6,97
0,5 $\mu\text{g}/\text{mL}$	6,97
Suero fisiológico al 0,9%	6,8

de microorganismos^{2-4,7,8,15-18}. Por otro lado, el sulfato de morfina, el tiopental sódico, el citrato de fentanilo, la dexmedetomidina, el atracurio, el rocuronio y el midazolam tienen efectos antimicrobianos^{3,5-8}.

El sugammadex es una gamaciclodextrina modificada⁹⁻¹¹. Las ciclodextrinas son moléculas a menudo utilizadas en la industria alimentaria y farmacéutica. También son frecuentemente usadas para convertir medicamentos lipofílicos en formas hidrofílicas. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos solubles en agua con un núcleo lipofílico. Otras aplicaciones de ciclodextrinas incluyen su uso en el campo de la microbiología. Algunas ciclodextrinas, como la dimetil-b-ciclodextrina, se usan para aumentar la producción de *H. pylori*¹². Cuando se añaden a los geles de agar, las ciclodextrinas, como alfa y beta-ciclodextrina/hexadecano, son medios adecuados para el crecimiento de microorganismos, como *Candida lipolytica* y *Candida tropicalis*¹⁹. Las investigaciones muestran que las moléculas de ciclodextrina, como la beta-ciclodextrina, cuando se añaden a cultivos líquidos neutralizan las combinaciones potencialmente tóxicas y aumentan el crecimiento de microorganismos como el *H. pylori*²⁰⁻²². Los cultivos sólidos, que incluyen las ciclodextrinas modificadas, han sido usados para el aislamiento selectivo de microorganismos como la *Bordetella pertussis*²³⁻²⁶.

Sin embargo, se ha reportado que hay otras ciclodextrinas, como hidroxipropil-b-ciclodextrina, que previenen la producción bacteriana cuando se usan para revestir las prótesis vasculares¹³. Estudios previos han informado de la inhibición de tipos de bacilos por metil-beta-ciclodextrinas²⁷. Los investigadores descubrieron que las metil-beta-ciclodextrinas atravesaron las membranas celulares de especies de bacilos y causaron lisis celular; sin embargo, los autores resaltaron que esa actividad no fue observada en otras bacterias gramnegativas y grampositivas²⁷. Otro estudio descubrió que los derivados de la ciclodextrina actuaron como el péptido antimicrobiano polimixina B y lograron inhibir a proliferación bacteriana²⁸.

No hay estudios recientes en el campo de la anestesiología que evalúen el efecto del sugammadex, una molécula gama-ciclodextrina modificada, sobre la producción bacteriana. En nuestro estudio, descubrimos que el sugammadex

no presentó propiedades antimicrobianas contra el crecimiento de *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* y *E. faecalis*.

La mayoría de las bacterias eligen un rango de pH bastante estrecho (entre 6 y 8) para sobrevivir^{3,17}. El crecimiento de *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25922) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853) no se vio afectado por las condiciones con pH entre 5 y 8²⁹. Se cree que las propiedades bactericidas del tiopental están relacionadas con su pH alto³⁰. Igualmente, se evidenció que la variación del pH del midazolam fue la responsable de su efecto inhibitorio en el crecimiento bacteriano^{5,7,31}. En nuestro estudio, antes de hacer la dilución recomendada, el pH de sugammadex era de aproximadamente 7,5. El pH del sugammadex diluido se situó en un rango bastante estrecho (entre 6,97 y 7,25). Esos valores del pH están dentro del rango de proliferación de los microorganismos testados *S. aureus* (ATCC 25923), *E. coli* (ATCC 25922) y *P. aeruginosa* (ATCC 27853).

En conclusión, el sugammadex no presentó ningún efecto antibacteriano sobre *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli* y *P. aeruginosa*.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Heldmann E, Brown DC, Shofer F. The association of propofol usage with postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. *Vet Surg.* 1999;28:256-9.
- Henry B, Plante-Jenkins C, Ostrowska K. An outbreak of *Serratia marcescens* associated with the anesthetic agent propofol. *Am J Infect Control.* 2001;29:312-5.
- Crowther J, Hrazdil J, Jolly DT, Galbraith JC, Greacen M, Grace M. Growth of microorganisms in propofol, thiopental, and a 1:1 mixture of propofol and thiopental. *Anesth Analg.* 1996;82:475-8.
- Sosis MB, Braverman B, Villaflor E. Propofol, but not thiopental, supports the growth of *Candida albicans*. *Anesth Analg.* 1995;81:132-4.
- Keleş GT, Kurutepe S, Tok D, Gazi H, Dinç G. Comparison of antimicrobial effects of dexmedetomidine and etomidate-lipuro with those of propofol and midazolam. *Eur J Anaesthesiol.* 2006;23:1037-40.
- Ayoglu H, Kulah C, Turan I. Antimicrobial effects of two anaesthetic agents: dexmedetomidine and midazolam. *Anaesth Intensive Care.* 2008;36:681-4.
- Graystone S, Wells MF, Farrell DJ. Do intensive care drug infusions support microbial growth? *Anaesth Intensive Care.* 1997;25:640-2.
- Hanci V, Cömert F, Ayoğlu H, Kulah C, Yurtlu S, Turan IO. Evaluation of the antimicrobial effects of atracurium, rocuronium and mivacurium. Antimicrobial effects of muscle relaxants. *Drugs Ther Stud.* 2011;1:e2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4081/dts.2011.e2>
- Naguib M. Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg.* 2007;104:575-81.
- Brull SJ, Naguib M. Selective reversal of muscle relaxation in general anesthesia: focus on sugammadex. *Drug Des Dev Ther.* 2009;3:119-29.
- Rex C, Bergner UA, Pühringer FK. Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23:461-5.

12. Joo JS, Park KC, Song JY, Kim DH, Lee KJ, Kwon YC, et al. A thin-layer liquid culture technique for the growth of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 2010;15:295–302.
13. Jean-Baptiste E, Blanchemain N, Martel B, Neut C, Hildebrand HF, Haulon S. Safety, healing, and efficacy of vascular prostheses coated with hydroxypropyl- β -cyclodextrin polymer: experimental in vitro and animal studies. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2012;43:188–97.
14. Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Document M100-S15. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2005.
15. Langevin PB, Gravenstein N, Doyle TJ, Roberts SA, Skinner S, Langevin SO, et al. Growth of *Staphylococcus aureus* in Diprivan and Intralipid: implications on the pathogenesis of infections. *Anesthesiology*. 1999;91:1394–400.
16. Durak P, Karabiber N, Ayoğlu H, Yılmaz TH, Erdemli Ö. Investigation on antibacterial activities of atracurium, lidocaine, propofol, thiopentone, and midazolam. *Acta Anaesth Ital*. 2001;52:39–43.
17. Arduino MJ, Bland LA, McAllister SK, Aguero SM, Villarino ME, McNeil MM, et al. Microbial growth and endotoxin production in the intravenous anesthetic propofol. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1991;12:535–9.
18. Sosis MB, Braverman B. Growth of *Staphylococcus aureus* in four intravenous anaesthetics. *Anesth Analg*. 1993;77:766–78.
19. Bar R. A new cyclodextrin-agar medium for surface cultivation of microbes on lipophilic substrates. *Appl Microbiol Biotechnol*. 1990;32:470–2.
20. Douraghi M, Kashani SS, Zeraati H, Esmaili M, Oghalaie A, Mohammadi M. Comparative evaluation of three supplements for *Helicobacter pylori* growth in liquid culture. *Curr Microbiol*. 2010;60:254–62.
21. Marchini A, d'Apolito M, Massari P, Atzeni M, Copass M, Olivieri R. Cyclodextrins for growth of *Helicobacter pylori* and production of vacuolating cytotoxin. *Arch Microbiol*. 1995;164:290–3.
22. Olivieri R, Bugnoli M, Armellini D, Bianciardi S, Rappuoli R, Bayeli PF, et al. Growth of *Helicobacter pylori* in media containing cyclodextrins. *J Clin Microbiol*. 1993;31:160–2.
23. Ohtsuka M, Kikuchi K, Shundo K, Okada K, Higashide M, Sunakawa K, et al. Improved selective isolation of *Bordetella pertussis* by use of modified cyclodextrin solid medium. *J Clin Microbiol*. 2009;47:4164–7.
24. Letowska I, Chodorowska M, Kaczurba E, Kuklińska D, Tyski S. Bacterial growth and virulence factors production by different *Bordetella pertussis* strains. *Acta Microbiol Pol*. 1997;46:45–55.
25. Imaizumi A, Suzuki Y, Ono S, Sato H, Sato Y. Heptakis(2,6-O-dimethyl)beta-cyclodextrin: a novel growth stimulant for *Bordetella pertussis* phase I. *J Clin Microbiol*. 1983;17:781–6.
26. Suzuki Y, Imaizumi A, Ginnaga A, Sato H, Sato Y. Effect of heptakis (2,6-O-dimethyl)beta-cyclodextrin on cell growth and the production of pertussis toxin and filamentous hemagglutinin in *Bordetella pertussis*. *Dev Biol Stand*. 1985;61:89–92.
27. Zhang HM, Li Z, Uematsu K, Kobayashi T, Horikoshi K. Antibacterial activity of cyclodextrins against *Bacillus* strains. *Arch Microbiol*. 2008;190:605–9.
28. Yamamura H, Suzuki K, Uchibori K, Miyagawa A, Kawai M, Ohmizo C, et al. Mimicking an antimicrobial peptide polymyxin B by use of cyclodextrin. *Chem Commun (Camb)*. 2012;48:892–4.
29. Gudmundsson A, Erlendsdottir H, Gottfredsson M. Impact of pH and cationic supplementation on in vitro postantibiotic effect. *Antimicrob Agent Chemother*. 1991;35:2617–24.
30. Clinton LW, Warriner CB, McCormack JP, Alison MC. Reconstituted thiopentone retains its alkalinity without bacterial contamination for up to four weeks. *Can J Anaesth*. 1992;39:504–8.
31. Farrington M, McGinnes J, Matthews I, Park GR. Do infusions of midazolam and propofol pose an infection risk to critically ill patients? *Br J Anaesth*. 1994;72:415–7.