



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br/rba/index.asp



CARTA AL EDITOR

Precipitación en Gallipoli: Sugamadex/Amiodarona & Sugamadex/Dobutamina & Sugamadex/Protamina

Estimado Editor,

El Sugamadex es una gama-ciclodextrina modificada¹⁻³. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos solubles en agua con un núcleo lipofílico. El sugamadex encontró rápidamente un lugar en el uso clínico como un reversor selectivo del bloqueo neuromuscular¹⁻³. Él encapsula rápidamente los agentes bloqueantes neuromusculares esteroides, aumenta la cantidad de esos agentes en el plasma y separa los bloqueantes de los receptores nicotínicos de acetilcolina¹⁻³.

Además de su uso con los agentes bloqueantes neuromusculares esteroidales, se sabe que el sugamadex interactúa con más de 40 fármacos lipofílicos, esteroides y no esteroides, que incluyen el propofol, tiopental, fentanilo, remifentanil, vancomicina, gentamicina, salbutamol, aminofilina, atropina, digoxina, efedrina, fentolamina, verapamil, cortisona y la hidrocortisona⁴.

Una investigación anterior nos indica que, además de los relajantes musculares esteroidales, el sugamadex forma precipitados con la protamina⁵.

Non hay datos clínicos sobre la formación de precipitados de sugamadex con otros medicamentos habitualmente usados en la práctica clínica. La hipótesis de este estudio es la de investigar si las propiedades químicas y físicas del sugamadex contribuyeron para una reacción de precipitación con medicamentos a menudo usados en la práctica clínica.

Con ese objetivo, solamente un 0,1 mL conteniendo sugamadex 100 mg.mL⁻¹ fue mezclado sobre una lámina de vidrio con el mismo volumen de un fármaco y la presencia o la falta de precipitación fue determinada bajo el microscopio. Los fármacos investigados son de uso común en la práctica de la anestesiología incluyendo: adrenalina (1 mg.mL⁻¹), atropina (1 mg.mL⁻¹), amiodarona (50 mg.mL⁻¹), aminofilina (24 mg.mL⁻¹), bital (500 mg.3 mL⁻¹), bupivacaína (5 mg.mL⁻¹), cefazolina sódica (250 mg.mL⁻¹), dexmedetomina (100 µg.mL⁻¹),

dobutamina (12,5 mg.mL⁻¹), dopamina (8 mg.mL⁻¹), efedrina (0,05 g.mL⁻¹), esmolol (10 mg.mL⁻¹), esomeprazol (40 mg.mL⁻¹), etomidato (2 mg.mL⁻¹), fentanilo (50 µg.mL⁻¹), flumazenilo (0,1 mg.mL⁻¹), furosemida (10 mg.mL⁻¹), gentamicina (40 mg.mL⁻¹), glicerol trinitrato (5 mg.mL⁻¹), heparina (1.000 IU.mL⁻¹), hidrocortisona (250 mg.mL⁻¹), insulina cristalizada (100 IU.mL⁻¹), amp-calcio (gluconato de calcio monohidratado 225 mg.10 mL⁻¹ + levulinato de calcio di-hidratado 572 mg.10 mL⁻¹), ketamina (50 mg.mL⁻¹), levobupivacaína (7,5 mg.mL⁻¹), sulfato de magnesio (1,2 mEq.mL⁻¹), metamizol sódico (0,5 g.mL⁻¹), maleato de metilergobasina (0,2 mg.mL⁻¹), metoclopramida (5 mg.mL⁻¹), metoprolol (1 mg.mL⁻¹), morfina (0,01 g.mL⁻¹), midazolam (5 mg.mL⁻¹), n-acetilcisteína (100 mg.mL⁻¹), naloxona (0,4 mg.mL⁻¹), neostigmina (0,5 mg.mL⁻¹), nitroprusiato (12 mg.mL⁻¹), noradrenalina (1 mg.mL⁻¹), oxitocina (5 IU.mL⁻¹), paracetamol (10 mg.mL⁻¹), tiopental sódico (25 mg.mL⁻¹), petidina (50 mg.mL⁻¹), feniramina (22,75 mg.mL⁻¹), fenitoína (50 mg.mL⁻¹), piracetam (1 g.5 mL⁻¹), prednisolona (25 mg), prilocaína (20 mg.mL⁻¹), propafenona (3,5 mg.mL⁻¹), clorhidrato de protamina (1.000 IU.mL⁻¹), potasio (1 mEq.mL⁻¹), remifentanil (5 mg.mL⁻¹), cefuroxima axetilo (125 mg.mL⁻¹), ampicilina/sulbactam (200 mg.mL⁻¹), succinilcolina (20 mg.mL⁻¹), tenoxicam (10 mg.mL⁻¹), teofilina (24 mg.mL⁻¹), tramadol (50 mg.mL⁻¹) y vitamina K (10 mg.mL⁻¹). Una escala de 0 a 4 se usó para evaluar el test, siendo 0 = sin precipitación y 4+ = fuerte precipitación.

En pocos segundos, el sugamadex (100 mg.mL⁻¹) alcanzó la puntuación de 4+ para precipitación con amiodarona (50 mg.mL⁻¹), dobutamina (12,5 mg.mL⁻¹) y clorhidrato de protamina (1.000 IU.mL⁻¹).

Existen relatos sobre la incompatibilidad y la precipitación de fármacos anestésicos⁵⁻⁷. El Tiopental, con un pH básico, reacciona con los relajantes musculares ácidos, como

el suxametonio, mivacurio, vecuronio y el rocuronio y causa la precipitación⁸. Igualmente, el tiopental causa la precipitación con anestésicos locales a causa de las diferencias en el pH⁹. Estudios experimentales anteriores han indicado que el tiopental en una reacción con varios fármacos puede formar cristales de ácido a causa de la precipitación, pudiendo causar embolia pulmonar¹⁰. El Sugamadex tiene un pH de 7,5 y la reacción de precipitación con protamina puede estar relacionada con el peso de las moléculas iónicas¹⁻⁵.

Nuestro estudio muestra que el sugamadex reacciona con la amiodarona, dobutamina y protamina bajo condiciones in vitro y causa precipitación. Remarcamos que el sugamadex no debe ser administrado por vía intravenosa en concomitancia con esos fármacos. Estudios futuros caracterizarán su reacción de precipitación, lo que parece ser el empezar. Además, los estudios futuros deberán estar centrados en investigar la compatibilidad del sugamadex con otros fármacos con el uso del dispositivo de cromatografía gaseosa con la espectrometría de masa. Creemos que los efectos de esa precipitación en la eficacia y circulación de los fármacos justifican las investigaciones posteriores.

**Volkan Hanci, MD, Profesor Asociado*

***Hasan Ali Kiraz, MD, Profesor Asistente*

***Dilek Ömür, MD, Profesor Asistente*

***Serpil Ekin, MD, Doctor Asistente*

***Berna Uyan, MD, Doctor Asistente*

****Bulent Serhan Yurtlu, MD, Profesor Asistente*

Departamento de Anestesiología y Resucitación,

** Dokuz Eylul University*

(formerly Canakkale Onsekiz Mart University)

*** Canakkale Onsekiz Mart University*

**** Dokuz Eylul University (formerly Bulent Ecevit University), Turquía*

Referencias

1. Naguib M - Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg*, 2007;104:575-581.
2. Brull SJ, Naguib M - Selective reversal of muscle relaxation in general anesthesia: focus on sugammadex. *Drug Des Devel Ther*, 2009;3:119-129.
3. Rex C, Bergner UA, Pühringer FK - Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010;23:461-465.
4. Zhang M-Q - Drug-specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal? *Drugs Future*. 2003;28:347-354.
5. Alston TA - Precipitation of sugammadex by protamine. *J Clin Anesth*, 2011;23:593.
6. Smith RP, Jones M - Precipitation in Manchester: ketorolac/cyclizine. *Anaesthesia*, 2001;56:494-495.
7. Ackland G - Physical incompatibility between atracurium and intravenous diclofenac. *Anaesthesia*, 2001;56:294.
8. Khan S, Stannard N, Greijn J - Precipitation of thiopental with muscle relaxants: a potential hazard. *JRSM Short Rep*, 2011;2:58.
9. Waters JH, Rizzo VL, Ramanathan S - A re-evaluation of the ability of thiopental to identify cerebrospinal fluid in epidural catheter aspirate. *J Clin Anesth*, 1995;7:224-227.
10. Taniguchi T, Yamamoto K, Kobayashi T - Precipitate formed by thiopentone and vecuronium causes pulmonary embolism. *Can J Anaesth*, 1998;45:347-351.