

FORMACIÓN MÉDICA**Calabadion, el nuevo Reversor Muscular**

Blasco Mariño R, Abad Torrent A.

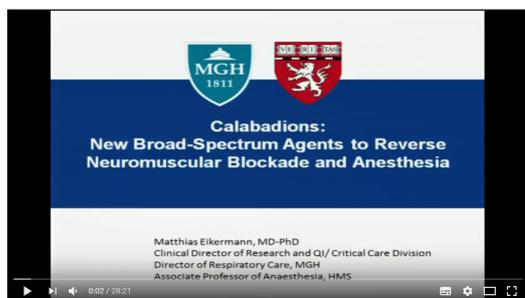
Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona

Resumen

Todavía no comercializado, Calabadion 2; un nuevo reversor de los bloqueantes neuromusculares. Se une al rocuronio con una afinidad 89 veces mayor que el Sugammadex.

Introducción

Todavía no comercializado, Calabadion 2; un nuevo reversor de los bloqueantes neuromusculares. Se une al rocuronio con una afinidad 89 veces mayor que el Sugammadex.

Calabadion

<https://www.youtube.com/watch?v=62MS9ShMYCg&feature=youtu.be>

La introducción de los **bloqueantes neuromusculares (BNM)** revolucionó la práctica de la anestesia. Permitted ajustar el grado de relajación muscular independientemente de la hipnosis o la analgesia favoreciendo la intubación orotraqueal y ventilación mecánica; evitó la necesidad de mantener planos anestésicos demasiado profundos que contribuían a aumentar la morbi-mortalidad de los pacientes y

facilitó la realización de determinadas técnicas quirúrgicas.



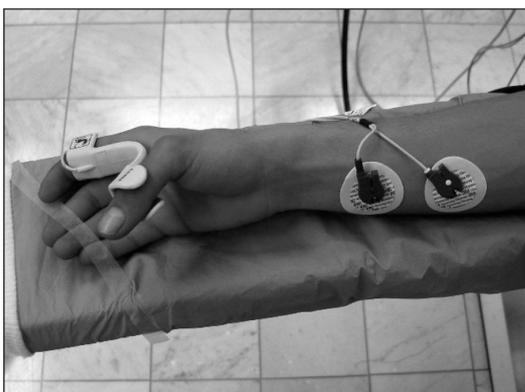
Del curare a nuestro días.

En sus inicios, la utilización de **D-tubocurarina** incrementó la tasa de mortalidad seis veces debido a la relajación residual de los músculos respiratorios en el periodo postoperatorio, pero la ventilación mecánica y la reversión del bloqueo neuromuscular con anticolinesterásicos redujo considerablemente dicha complicación. La introducción de nuevos **BNM** ha permitido el uso racional de estos medicamentos de acuerdo a las necesidades quirúrgicas y a las indicaciones del paciente. Sin embargo, siguen teniendo sus limitaciones para acercarnos al fármaco ideal que actúe rápidamente, no se acumule en el tiempo, sea independiente de la función renal o hepática, fácilmente reversible y libre de efectos secundarios.

Hoy en día disponemos de dos **grupos de relajantes musculares**: los

despolarizantes como la succinilcolina y los no despolarizantes. Entre estos últimos, se encuentran los ésteres (rocuronio, vecuronio, pancuronio...) y las benzilisoquinolonas (atracurio, cisatracurio...). Un efecto de estos fármacos, es la posibilidad de presentar un bloqueo neuromuscular residual que incrementa el riesgo de broncoaspiración y de debilidad o incluso imposibilidad para hablar, tragar o respirar.

Monitorización neuromuscular



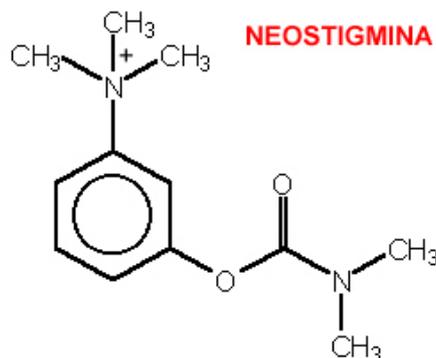
La Monitorización Neuromuscular es de gran utilidad para mantener un bloqueo neuromuscular adecuado o diagnosticar una parálisis residual, aunque el fármaco administrado sea un bloqueante neuromuscular no despolarizante de duración intermedia. Solo la monitorización mediante un método objetivo puede eliminar o reducir esta complicación que sucede con una incidencia no despreciable.

Una herramienta extendida en este campo es el TOF. Unos valores >0.9 sugieren una posibilidad de bloqueo residual baja y con una recuperación neuromuscular suficiente para afrontar la extubación y el periodo postoperatorio inmediato. Sin embargo, existen situaciones en las que no podemos esperar a tener unos valores adecuados de TOF para la toma de decisiones. Necesitamos de reversores farmacológicos.

[Formación gratuita online previo registro. Certificado CME](#)

Reversores de los relajantes neuromusculares

INHIBIDOR DE LA ENZIMA COLINESTERESA

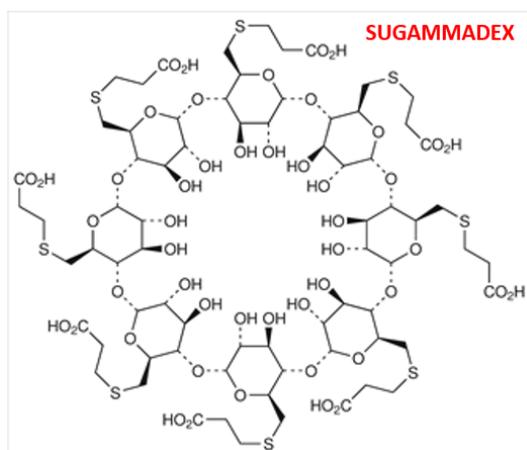


En 1939, la FDA aprobó el uso de la neostigmina, uno de los primeros fármacos junto con la fisostigmina que permitía la reversión del bloqueo neuromuscular. Es un agonista indirecto que inhibe la enzima acetilcolinesterasa (ACh) incrementando la cantidad de acetilcolina disponible en la unión neuromuscular, lo que genera un agonismo competitivo entre la ACh y el relajante.

La inhibición de la ACh no solo se produce en la unión neuromuscular sino también en el resto de receptores muscarínicos conduciendo a efectos como miosis, hipersalivación, broncoespasmo, náuseas y vómitos, incidencia aumentada de atelectasias o edema pulmonar entre otros. Para la

administración de neostigmina se necesita un TOF superior a 2 ya que valores inferiores podrían incurrir en un bloqueo muscular despolarizante.

AGENTES ENCAPSULANTES O ENVOLVENTES



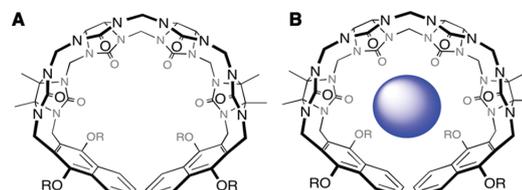
El primer avance en estos fármacos fue realizado por Merck con la aparición de [Sugammadex](#) (**Bridion®**), una gamma ciclodextrina que inactiva a los RNM tipo éster por encapsulación en una ratio 1:1; es decir, cada molécula de Sugammadex captura una molécula de rocuronio o vecuronio. El efecto de captación se produce por un gradiente de difusión que se genera entre el Sugammadex presente en los vasos y el relajante en la placa neuromuscular.

Reduce la recuperación de los RNM un 975% más rápido que la neostigmina (para un TOF >0.9) sin la presencia de los indeseados efectos colinérgicos. Su uso se ha extendido de forma más amplia en Europa que en EEUU por las restricciones de la FDA, dadas las reacciones de [hipersensibilidad](#) y una posible acción [anticoagulante dosis dependiente](#) ([TTPA](#) y [TP](#) alargados aunque no ha demostrado incrementar el riesgo de sangrado).

Sin embargo y pese al gran avance que ha supuesto el Sugammadex, no existe

un reversor para los RNM tipo benzilisoquinolonas y de ahí las buenas expectativas ante la aparición de los cucurbitiles.

Calabadión



Calabadión 2: R = (CH₂)₃SO₃Na
Molecular Formula: C₆₂H₈₈N₁₆Na₄O₂₄S₄
Molecular Weight: 1641.51

Calabadión 2·rocuronio

Fig. 1. Fuente: Expert Opin Pharmacother. 2016;17(6):819-33.

Los cucurbitiles son sintetizados mediante una reacción de condensación en medio ácido entre el glicolurilo y el formaldehído. Existen cucurbitiles cíclicos y acíclicos, entre ellos los calabadiónes, que son más flexibles y permiten envolver moléculas con mayor facilidad. Presentan una estequiometría entre fármaco y reversor de 1:1.

La **primera generación de los calabadiónes (Calabadión-1)** facilita la reversión de los RNM tanto ésteres como benzilisoquinolonas, sin afectación hemodinámica, ni del pH, ni tampoco de gases según estudios in vivo en ratas. La afinidad para el rocuronio parece ser ligeramente menor en comparación con el Sugammadex.

Según estudios in vivo en ratas, la **segunda generación (Calabadión-2)** respecto al Calabadión-1 a mitad de dosis, es capaz de producir una reversión de los RNM (TOF>0.9) un 98% más rápido (87s vs 14s). Para cisatracurio, Calabadión-2 es 5 veces más afín que calabadión-1. La afinidad del Calabadión-2 por el rocuronio es elevada y 89 veces mayor que la del Sugammadex debido a las uniones ion-dipolo que se generan en la cámara hidrofóbica.

El Calabacion-2 presenta una selectividad 18.900 veces mayor por el rocuronio que por una molécula de acetilcolina, reduciendo el riesgo de unión a otras moléculas.

Interacciones farmacológicas

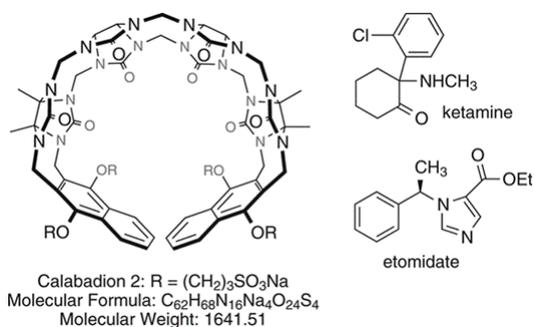


Fig. 2. Fuente: Anesthesiology. 2016, 125(2):333-45.

Se ha estudiado la capacidad de 27 fármacos para desplazar los RNM del complejo Calabacion-RNM, Con la utilización de rocuronio o vecuronio, la mayoría de los moléculas testadas no presentan alteración de la unión Calabacion-RNM, excepto la **ranitidina** que debería estudiarse en ensayos in vivo más a fondo.

Durante el empleo de cisatracurio, la ranitidina y la **imipramina** presentan una fuerza de unión al Calabacion ligeramente menor a los RNM. Esto puede ser debido, a que la afinidad por las benzilisoquinolonas es ligeramente inferior (unas 700 veces menos que para el rocuronio a la misma dosis).

Independientemente del uso del RNM, el calabacion muestra una afinidad importante por la molécula de **cocaína**. Podría estudiarse su uso en caso de toxicidad por cocaína. También resulta eficaz para la reversión de la **ketamina** y el **etomidato**.

La eliminación del Calabacion-2 es eminentemente renal. In vivo, se ha demostrado que para dosis de 40 a 80mg a la primera hora tras su administración, se habría eliminado el

49 ± 37%; mientras que a dosis de 5 a 10mg se eliminaría el 62 ± 17%.

Los datos preliminares in vivo sobre afinidad molecular sugieren que la succinilcolina podría usarse de manera segura y eficaz después de revertir el BNM con Calabacion-2. De igual modo, el **Sugammadex** tampoco afecta el inicio de acción de la **Succinilcolina**.

	Neostigmina	Encapsuladores	
		Sugammadex	Calabacion-2
Mecanismo	Inhibición de la acetilcolinesterasa creando incremento de la cantidad de neurotransmisor	Encapsulación 1:1 molécula aminoesteroidal	Encapsulación 1:1 molécula tanto aminoesteroidal como benzilisoquinolona.
Efecto	Agonismo indirecto	Antagonista	Antagonista
Estudios	Humanos	Humanos	In vivo (ratas)
Selectividad molecular	No	Sí	Sí
TOF necesario	≥2	0	0
Reversión del bloqueo profundo	No	Sí	Sí
Principales efecto adversos	Efectos sistémicos tanto muscarínicos como nicotínicos	Recurarización secundaria, hipersensibilidad, broncoespasmo en asmáticos, alargamiento de los tiempos de coagulación	Desconocidos. In vivo no efectos hemodinámicos ni respiratorios.
Tiempo de efecto	Minutos (15min aproximadamente)	Segundos a pocos minutos. Dependiente de dosis	Pocos segundos, incluso con bloqueo intenso
Selectividad por otras moléculas		Factor Xa	Cocaína Etomidato Ketamina Ranitidina
Sitio efector	Unión neuromuscular	Vasos sanguíneos (gradiente compartimento central – unión neuromuscular)	Vasos sanguíneos (gradiente compartimento central – unión neuromuscular)
Eliminación	Hepática y renal	Renal	Renal

Tabla comparativa revertores relajantes neuromusculares.

Bibliografía

- Haerter F, Eikermann M. Reversing neuromuscular blockade: inhibitors of the acetylcholinesterase versus the encapsulating agents sugammadex and calabacion. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(6):819-33. ([HTML](#))
- Macartney DH. Cucurbit[n]uril type hosts for the reversal of steroidal neuromuscular blocking agents. Future Med Chem. 2013 Nov;5(17):2075-89. ([PubMed](#))
- Diaz-Gil D, Haerter F, Falcinelli S, Ganapati S, Hettiarachchi GK, Simons JC, Zhang B, Grabitz SD, Moreno Duarte I et al. A Novel Strategy to Reverse General Anesthesia by Scavenging with the Acyclic Cucurbit[n]uril-type Molecular Container Calabacion 2. Anesthesiology. 2016 Aug;125(2):333-45. ([Free](#))
- Ganapati S, Zavalij PY, Eikermann M, Isaacs L. In Vitro selectivity of an acyclic cucurbit[n]uril molecular container towards neuromuscular

- blocking agents relative to commonly used drugs. *Org Biomol Chem.* 2016 Jan 28;14(4):1277-87 ([Pubmed](#))
5. Hoffmann U, Grosse-Sundrup M, Eikermann-Haerter K, Zaremba S, Ayata C, Zhang B, Ma D, Isaacs L, Eikermann M. Calabadiol: A new agent to reverse the effects of benzylisoquinoline and steroidal neuromuscular-blocking agents. *Anesthesiology.* 2013 Aug;119(2):317-25. ([Free](#))

Correspondencia al autor

Robert Blasco Mariño
roblasc.rb@gmail.com
Residente de Anestesiología y Reanimación.
Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona.

[Publicado en AnestesiaR el 22 de mayo de 2017](#)

PEARLTREES GATIV

[Gativ](#)