



## ARTÍCULOS DE REVISIÓN

**Adamgammadex**

Porto Soto A, Vilardell Ortiz E, Abad-Torrent A

Hospital Universitari Vall d'Hebron – Barcelona

**Resumen**

El adamgammadex es un nuevo agente reversor del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio. Debido a su mayor peso molecular, requiere una dosis más alta que el sugammadex. Estudios clínicos llevados a cabo en China sugieren que es bien tolerado y equiparable al sugammadex en la recuperación del TOF ratio  $\geq 0,9$  en 5 minutos, con menos efectos adversos como anafilaxis, recurarización, bradicardia y laringoespasmos. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar su eficacia y seguridad.

**Introducción**

El adamgammadex es un nuevo agente reversor del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio o vecuronio. Debido a su mayor peso molecular, requiere una dosis más alta que el sugammadex. Estudios clínicos llevados a cabo en China sugieren que es bien tolerado y equiparable al sugammadex en la recuperación del TOF ratio  $\geq 0,9$  en 5 minutos, con menos efectos adversos como anafilaxis, recurarización, bradicardia y laringoespasmos. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar su eficacia y seguridad.

Los relajantes neuromusculares bloquean selectivamente la transmisión neuromuscular del receptor nicotínico-

N2 de acetilcolina de las neuronas motoras, lo que provoca una parálisis temporal de los músculos esqueléticos. Dependiendo del mecanismo de acción, pueden clasificarse como despolarizantes (que imitan la acción de la acetilcolina en el receptor de acetilcolina) y no despolarizantes (que se unen al receptor de acetilcolina, pero sin provocar un potencial de acción).

Su uso facilita la intubación traqueal, la ventilación mecánica y ayuda a mejorar las condiciones de las intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, el bloqueo neuromuscular residual, que ocurre con los bloqueantes no despolarizantes, más allá del final de la cirugía (curarización residual) pone a los pacientes en riesgo de complicaciones pulmonares como deterioro de la función de las vías respiratorias superiores, obstrucción, insuficiencia respiratoria, episodios hipoxémicos y/o disfunción faríngea y esofágica superior.

La monitorización cuantitativa es esencial para detectar la curarización residual, debiendo recuperarse los cocientes TOF (tren de cuatro) hasta valores superiores a 0,9 antes de la extubación para garantizar la seguridad óptima del paciente. Si se requiere la

reversión del bloqueo neuromuscular, es importante monitorizar sus efectos farmacológicos, intentando conseguir una reversión rápida para evitar el bloqueo profundo y reducir el tiempo de recuperación.

### **Reversores del bloqueo neuromuscular**

Los antagonistas tradicionales del bloqueo neuromuscular son la **neostigmina** y el **edrofonio** considerados fármacos anticolinesterásicos, que inhiben la colinesterasa para reducir la degradación de la acetilcolina. Sin embargo, pueden causar efectos secundarios debido a su acción sobre los receptores muscarínicos de acetilcolina y los receptores nicotínicos en otros tejidos como bradicardia, salivación, broncoespasmo y vómitos. Para evitarlos, suelen administrarse combinados con atropina, aunque también se asocia a eventos adversos como taquicardia, sequedad bucal y visión borrosa.

Una desventaja importante que tienen es que no pueden revertir el bloqueo profundo, ya que es necesaria una recuperación espontánea parcial (se requiere tener entre 2-3 respuestas en el TOF) para desplazar el relajante del receptor nicotínico de acetilcolina. La recuperación neuromuscular completa es más probable cuando los anticolinesterásicos se administran pronto (15-20 min antes de la extubación) y a una profundidad de bloqueo menor (recuento de TOF de 4)<sup>1</sup>.

Otra opción para restablecer la transmisión neuromuscular es el **sugammadex**, el primer agente aglutinante relajante selectivo del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio (o vecuronio y pancuronio, pero con menor afinidad) introducido en

Europa en septiembre de 2008. Está basado en la  $\gamma$ -ciclodextrina y forma un complejo en una proporción 1:1 con las moléculas aminoesteroides del rocuronio. Tiene la propiedad de revertir rápida y completamente el bloqueo neuromuscular tras la administración de rocuronio. Su capacidad para antagonizar eficazmente cualquier profundidad de bloqueo neuromuscular ayuda a prevenir las complicaciones pulmonares postoperatorias.

Sin embargo, el sugammadex es susceptible de aumentar el riesgo de hemorragia postoperatoria, al ejercer una acción anticoagulante por su unión inespecífica al factor X activado de la coagulación y a otros esteroides. No obstante, las pruebas de estas interacciones en la práctica clínica aún no son concluyentes<sup>2</sup>. También se ha descrito el riesgo de revascularización y anafilaxia, aunque estos efectos secundarios son poco frecuentes. Se ha calculado que la anafilaxia inducida por sugammadex se produce en 1 de cada 2500 administraciones (0,039%). Al ser un fármaco que puede provocar bradicardia en pocos minutos, es esencial realizar una monitorización cuidadosa para detectar cualquier cambio hemodinámico durante y después de la reversión del bloqueo neuromuscular. Si fuera necesario, se iniciaría el tratamiento con agentes anticolinérgicos. En aquellas mujeres que utilizan anticonceptivos hormonales debe advertirse que el sugammadex puede reducir temporalmente el efecto anticonceptivo<sup>3</sup> al unirse al progestágeno. En este caso sería recomendable el uso de un método anticonceptivo no hormonal adicional o de respaldo como preservativos y/o espermicidas durante los 7 días siguientes<sup>4</sup>.

Posterior al sugammadex se desarrolló un nuevo agente de reversión que fuera

eficaz tanto para las benzilisoquinolonas como para los aminoesteroides, lo que dio lugar a un grupo de compuestos que también encapsulan agentes bloqueantes neuromusculares

denominados **calabadiones**. A pesar de todo, estos compuestos no han estado disponibles en la práctica clínica, a sabiendas de que tienen una mayor afinidad de unión y selectividad para todos los fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en comparación con el sugammadex. Asimismo, no presentan ninguna unión específica al factor X de coagulación activado ni a otros esteroides. Finalmente, se necesitan dosis mucho más bajas de calabadiones para revertir el bloqueo inducido tanto para el rocuronio como el cisatracurio.

### Adamgammadex

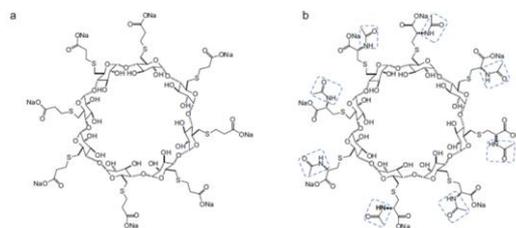
Cabe señalar que el sugammadex fue rechazado tres veces por la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) en 2008, 2013 y 2015, debido a sus posibles reacciones alérgicas, y también por su riesgo de hemorragia postoperatoria. Finalmente se aprobó con una advertencia para estas reacciones. Así pues, se justifica el desarrollo de un nuevo aglutinante selectivo a base de ciclodextrina con menos efectos secundarios para su uso clínico.

Diversos estudios sobre la anafilaxia inducida por la penicilina demostraron que el grupo carboxilo de las cadenas laterales de la penicilina es un determinante antigénico importante y que se producen reacciones alérgicas cruzadas en fármacos de estructura similar. Por lo tanto, los riesgos de alergia al sugammadex, e incluso otros efectos secundarios, pueden resultar de las reacciones entre los grupos carboxilo del sugammadex con algunos

de los tejidos o sustancias, como las proteínas intrínsecas.

El Adamgammadex sódico, un nuevo aglutinante relajante selectivo a base de  $\gamma$ -ciclodextrina (Hangzhou Adamerck Phamlabs Inc.), fue aprobado por la Administración Nacional de Productos Médicos de China para ensayos clínicos. El Adamgammadex se sintetizó añadiendo a los grupos carboxilo de las cadenas laterales del sugammadex un grupo acetilamino. Forma así complejos hidrosolubles en una proporción 1:1 con el rocuronio para reducir las concentraciones libres del mismo en plasma.

**FIGURA 1.** Estructuras químicas de Sugammadex (a) y Adamgammadex (b).



Zhang Y, Jiang Y, Lei Q, Li C, Jin S, Wang Q, Huang Y, Li Y, Hong Y, Wang S, Lin H, Li H, Du Y, Zou X, Sun Q, Guo Q, Chen Z, Min S, Qi Y, Jie Q, Liu J, Liu B, Zhang W. Phase III clinical trial comparing the efficacy and safety of adamgammadex with sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth*. 2024 Jan;132:45-52.

En un estudio preclínico llevado a cabo por Qi et al<sup>5</sup>, se demostró que el adamgammadex podía revertir el efecto del rocuronio en una relación dosis-dependiente en perros *beagle*<sup>6</sup>. El riesgo de posibles efectos secundarios, como hipersensibilidad, hemorragia y toxicidad cardiovascular, era menor que el del sugammadex en el pez cebra<sup>7</sup> (*Danio rerio*)<sup>bl</sup>.

En la fase I de un ensayo clínico realizado por Jiang et al<sup>8</sup>, se observó que 38 voluntarios sanos toleraron bien el adamgammadex administrado hasta una dosis de 32 mg/kg, no objetivándose efectos adversos graves relacionados con el fármaco.

En la fase II de otros estudios desarrollados por Zhao et al<sup>9,10</sup>, utilizando el adamgammadex a dosis de

7, 8 y 9 mg/kg produjo un efecto similar en la reversión del bloqueo neuromuscular profundo inducido por rocuronio en comparación con 4 mg/kg de sugammadex en pacientes adultos ASA I-II sometidos a cirugía. La recuperación del TOF ratio a 0,9 en 5 minutos en pacientes que recibieron adamgammadex no fue significativamente diferente en comparación con sugammadex 4 mg/kg.

Asimismo, Jiang et al<sup>11</sup> en un estudio en fase II, mostró que el tiempo medio de recuperación del TOF ratio a 0,9 comparando adamgammadex a 6 mg/kg y sugammadex a 2 mg/kg no fue estadísticamente significativo.

En la fase III del ensayo clínico de Zhang et al<sup>12</sup>, se observó que el adamgammadex (4 mg/kg) no era inferior al sugammadex (2 mg/kg) para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio. Las razones por las que se necesita una dosis diferente para lograr un efecto similar con adamgammadex y sugammadex podrían ser las siguientes:

- La introducción de un grupo acetilamino quiral en el  $\alpha$ -carbono del ácido carboxílico de cada cadena lateral de sugammadex aumenta el peso molecular de adamgammadex.
- El impedimento estérico [c] de la cadena lateral de L-acetilcisteína del adamgammadex dificulta la entrada del rocuronio en la cavidad central.

En fases anteriores se identificaron efectos adversos posiblemente relacionados con adamgammadex, como aumento de cuerpos cetónicos, alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa en sangre; aumento de cuerpos cetónicos, glucosa y albúmina en orina, aumento de la tensión arterial, hipopotasemia y bloqueo

auriculoventricular de primer grado. Por su parte, las cuatro reacciones adversas más relacionadas con el sugammadex fueron la recurarización, el laringoespasma, el broncoespasmo y la bradicardia. En la fase III<sup>12</sup> de dicho ensayo, el tipo, la incidencia y la gravedad de los efectos adversos no fueron significativamente diferentes de los hallazgos previos, aunque el adamgammadex parecía tener una menor incidencia de anafilaxis, recurarización, bradicardia y laringoespasma. Sin embargo, este ensayo no tuvo potencia suficiente para detectar diferencias significativas en las reacciones adversas entre los dos fármacos.

En conclusión, el adamgammadex (4 mg/kg) no fue inferior al sugammadex (2 mg/kg) con respecto a los resultados primarios y secundarios de la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en pacientes quirúrgicos, y ningún sujeto al que se le administró adamgammadex experimentó recurarización, anafilaxia o laringoespasma. Si bien sería preferible un estudio de superioridad, dado que sólo se ha demostrado que la velocidad del efecto del adamgammadex no es inferior a la del sugammadex, actualmente es común utilizar el análisis de no inferioridad al comparar cualquier nuevo medicamento con su predecesor inmediato.

**TABLA 1.** Comparativa entre reversiones de agentes bloqueantes neuromusculares

	Neostigmina	Sugammadex	Calabadión-2	Adamgammadex
<b>Mecanismo de acción</b>	Inhibición de la acetilcolinesterasa	Encapsulación 1:1 aminoesteroide	Encapsulación 1:1 aminoesteroide y/o benzilisoquinolona	Encapsulación 1:1 aminoesteroide
<b>Efecto</b>	Agonismo	Antagonismo	Antagonismo	Antagonismo

	indirecto			
<b>Estudios</b>	Humanos	Humanos	Ratas	Humanos
<b>Comercializado</b>	Sí	Sí	No	No
<b>Selectividad molecular</b>	No	Sí	Sí	Sí
<b>TOF necesario para reversión</b>	$\geq 2$	0	0	0
<b>Principales efectos adversos</b>	Bradycardia, salivación, broncoespasmo y vómitos	Recurarización, laringoespasmo, broncoespasmo y bradicardia	Desconocidos. En ratas, no efectos hemodinámicos ni respiratorios	Aumento de AST en sangre; aumento de albúmina y cuerpos cetónicos en orina, taquipnea, hipertensión arterial, y BAV 1º grado
<b>Tiempo de inicio de acción</b>	Minutos (alrededor de 15 min)	Segundos a minutos. Dependiente de dosis	Pocos segundos (incluso con bloqueo intenso)	Segundos a minutos. Dependiente de dosis
<b>Sitio de efecto</b>	Unión neuromuscular	Vasos sanguíneos	Vasos sanguíneos	Vasos sanguíneos
<b>Eliminación</b>	Hepática y renal	Renal	Renal	Renal

Adaptada y ampliada con el permiso del autor. Blasco Mariño, R., Abad Torrent, A. (2017). Calabation, el nuevo Reversor Muscular. *Revista Electrónica Anestesia R*, 9(12), 3. <https://doi.org/10.30445/rear.v9i12.602>

## Bibliografía

1. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness.

Anesth Analg. julio de 2010;111(1):129-40. ([PubMed](#))

2. Hunter JM, Blobner M. Under-dosing and over-dosing of neuromuscular blocking drugs and reversal agents: beware of the risks. *Br J Anaesth*. marzo de 2024;132(3):461-5. ([PubMed](#))

3. Stäuble CG, Blobner M. The future of neuromuscular blocking agents. *Curr Opin Anaesthesiol*. agosto de 2020;33(4):490-8. ([PubMed](#))

4. FDA approves Bridion to reverse effects of neuromuscular blocking drugs used during surgery. 2015. ([HTML](#))

5. Qi, Y. M., Qi, Y. B., Yu, B. C., Lao, Q. C., Li, C. Q., Zhu, D. F., & Jie, Q. Screened adamgammadex for reversing rocuronium-induced neuromuscular blockade with greater safety. *Chin J Pharmacol Toxicol*. 2018;32:515-26. ([NIH](#))

6. Schulte E, Arlt SP. What Kinds of Dogs Are Used in Clinical and Experimental Research? *Animals (Basel)*. 8 de junio de 2022;12(12):1487. ([PubMed](#))

7. Teame T, Zhang Z, Ran C, Zhang H, Yang Y, Ding Q, et al. The use of zebrafish (*Danio rerio*) as biomedical models. *Anim Front*. julio de 2019;9(3):68-77. ([PubMed](#))

8. Jiang Y, Zhang Y, Xiang S, Zhao W, Liu J, Zhang W. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of adamgammadex sodium, a novel agent to reverse the action of rocuronium and vecuronium, in healthy volunteers. *Eur J Pharm Sci*. 1 de enero de 2020;141:105134. ([BJA](#))

9. Zhao Y, Chen S, Huai X, Yu Z, Qi Y, Qing J, et al. Efficiency and Safety of the Selective Relaxant Binding Agent Adamgammadex Sodium for Reversing Rocuronium-Induced Deep Neuromuscular Block: A Single-Center, Open-Label, Dose-Finding, and Phase IIa Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:697395.

10. Zhao Y, Chen S, Xie W, Zhang X, Chen G, Ji F, et al. Efficacy and safety of adamgammadex for reversing rocuronium-induced deep neuromuscular blockade: A multicenter, randomized, phase IIb study. *Clin Transl Sci*. enero de 2024;17(1):e13691. ([BJA](#))

11. Jiang Y, Zhang Y, Zhu Z, Huang Y, Zhou D, Liu J, et al. Comparison of the Efficacy and Safety of Adamgammadex with Sugammadex for Reversal of Rocuronium-Induced Neuromuscular Block: Results of a Phase II Clinical Trial. *J Clin Med.* 25 de noviembre de 2022;11(23):6951. ([HTML](#))

12. Zhang Y, Jiang Y, Lei Q, Li C, Jin S, Wang Q, et al. Phase III clinical trial comparing the efficacy and safety of adamgammadex with sugammadex for reversal of rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth.* enero de 2024;132(1):45-52. ([HTML](#))

[a] Los perros beagles son de tamaño mediano, pelaje corto y temperamento tranquilo, lo que los hace especialmente adecuados para la investigación, ya que facilita la homogeneización de condiciones y ayuda a mantener un bajo coste.

[b] El pez cebra es un teleosteo que se encuentra en aguas dulces y que ha estado a la vanguardia de varios campos de investigación desde 1980 por su alto rendimiento embrionario, rápida tasa

de reproducción, la transparencia de embriones y bajo mantenimiento económico.

[c] El impedimento estérico hace referencia a la ralentización de la velocidad de una reacción química debido a la interacción de grupos intermoleculares.

---

#### Correspondencia al autor

*Alba Porto Soto*  
[albaporsot@gmail.com](mailto:albaporsot@gmail.com)  
Residente MIR de Anestesiología y Reanimación.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron – Barcelona

*Elena Vilardell Ortiz*  
[elena.vilardell@vallhebron.cat](mailto:elena.vilardell@vallhebron.cat)  
Adjunto de Anestesiología y Reanimación.  
Hospital Universitari Vall d'Hebron - Barcelona

---

Aceptado para el blog en mayo de 2024