



Capítulo

Anestesiología bariátrica y del paciente con obesidad

Sugammadex, ciclodextrinas y su riesgo-beneficio

Sugammadex, cyclodextrins and their risk-benefit

Dra. Marissa Minutti-Palacios*

Citar como: Minutti-Palacios M. Sugammadex, ciclodextrinas y su riesgo-beneficio. Rev Mex Anesthesiol. 2026; 49 (Supl. 1): s46-s49.

Abreviaturas:

AChE = acetilcolinesterasa
AOS = apnea obstructiva del sueño
ASA = American Society of Anesthesiologists (Sociedad Estadounidense de Anestesiólogos)
BNM = bloqueadores neuromusculares
CPP = complicaciones pulmonares postoperatorias
CPT = conteo post-tetánico
CRF = capacidad residual funcional
FDA = Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y medicamentos)
IMC = índice de masa corporal
Ka = constante de asociación
MPOG = Multicenter Perioperative Outcomes Group (Grupo Multicéntrico de Resultados Perioperatorios)
NDA = New Drug Application (Solicitud de Nuevo Medicamento)
NMPA = National Medical Products Administration (Administración Nacional de Productos Médicos de China)
PCI = peso corporal ideal
PNR = parálisis neuromuscular residual
TOFc = Train-Of-Four count (conteo de tren de cuatro)
TOFr = Train-Of-Four ratio (razón de tren de cuatro)
TP = tiempo de protrombina
TTP = tiempo de tromboplastina parcial activada
UCPA = Unidad de Cuidados Postanestésicos

CICLODEXTRINAS: QUÍMICA Y MECANISMO DE ACCIÓN

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos obtenidos por degradación enzimática del almidón, formados por unidades de glucosa en configuración α -1,4 que conforman un tronco cónico truncado con interior hidrofóbico y exterior hidrofílico. Esta arquitectura les confiere capacidad de encapsulación molecular mediante la formación de complejos huésped-hospedero en proporción 1:1, sustentados en interacciones hidrofóbicas, fuerzas de van der Waals y puentes de hidrógeno —sin reacciones covalentes, pero termodinámicamente muy favorables.

α -Ciclodextrina (6 glucosas; $\emptyset$ 4.7-5.3 Å): encapsulación limitada a moléculas pequeñas; uso como excipiente farmacéutico.

β -Ciclodextrina (7 glucosas; $\emptyset$ 6.0-6.5 Å): la más estudiada, pero su baja solubilidad y potencial nefrotoxicidad restringen su uso clínico directo; la hidroxipropil- β -CD mejora estos inconvenientes.

γ -Ciclodextrina (8 glucosas; $\emptyset$ 7.5-8.3 Å): mayor solubilidad acuosa, menor toxicidad renal y base estructural del sugammadex —el primer fármaco derivado de ciclodextrina clínicamente aprobado para revertir bloqueo neuromuscular.

SUGAMMADEX: FARMACOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y SEGURIDAD

El sugammadex ($C_{72}H_{104}O_{48}S_8Na_8$) es una γ -ciclodextrina modificada con ocho cadenas laterales de ácido 3-mercaptopropiónico en posición 6, que extienden la cavidad y le confieren carga electronegativa, aumentando la afinidad y selectividad por el rocuronio y el vecuronio (bloqueadores neuromusculares [BNM] aminoesteroides). La constante de asociación (Ka) del complejo sugammadex-rocuronio es $\sim 10^7 M^{-1}$, garantizando una unión prácticamente irreversible bajo condiciones fisiológicas. El mecanismo es puramente encapsulatorio: atrapa el BNM libre en plasma, genera un gradiente de difusión que lo desplaza de la unión neuromuscular y el complejo inactivo se excreta sin metabolismo hepático por vía renal.

A diferencia de los inhibidores de acetilcolinesterasa (AChE), el sugammadex no actúa

* Colegio Mexicano de Anestesiología.



sobre receptores nicotínicos ni muscarínicos, eliminando la necesidad de anticolinérgicos y los efectos adversos sistémicos asociados (bradicardia, sialorrea, broncoespasmo).

Dosificación en el paciente con obesidad

Bloqueo moderado (T2 presente): 2 mg/kg de peso corporal ideal (PCI). Recuperación a TOFr (*Train-Of-Four ratio*) $\geq$ 0.9: ~2 min.

Bloqueo profundo (conteo post-tetánico [CPT] 1-2): 4 mg/kg PCI. Recuperación: ~3 min. Reversión inmediata (3 min post-rocuronio 1.2 mg/kg): 16 mg/kg. La dosificación por PCI es preferible a la del peso real en índice de masa corporal (IMC) $\geq$ 40 kg/m², evitando sobredosis sin beneficio adicional. Estos datos surgen de estudios farmacocinéticos específicos en pacientes bariátricos.

Perfil de seguridad

Anafilaxia: incidencia 0.01-0.10% (registros postcomercialización; advertencia de la *Food and Drug Administration* [FDA]). Principal riesgo documentado.

Interferencia con coagulación: prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activada (TTP) y el tiempo de protrombina (TP) *in vitro* sin relevancia clínica hemorrágica demostrada.

Bradicardia/asistolia: casos aislados, incidencia en series críticas hasta 9.9%; vigilar en cardiopatía preexistente.

Recurarización: si la dosis relativa al BNM presente es insuficiente, especialmente al revertir bloqueo profundo con 2 mg/kg.

PARÁLISIS NEUROMUSCULAR RESIDUAL EN EL PACIENTE CON OBESIDAD

La parálisis neuromuscular residual (PNR) se define como TOFr < 0.9 al ingreso a la Unidad de Cuidados Postanestésicos (UCPA). Con neostigmina se reporta en 30-60% de los casos; sin reversor, hasta en 80%. En el paciente obeso, las consecuencias son especialmente graves por múltiples mecanismos fisiopatológicos convergentes:

Reducción de capacidad residual funcional (CRF): el tejido adiposo toracoabdominal comprime el diafragma en decúbito, reduciéndola hasta 50%. Cualquier grado de paresia diafragmática residual precipita atelectasias, hipoxemia y obstrucción de vía aérea superior.

Apnea obstructiva del sueño (AOS): presente en 71-86% de candidatos a cirugía bariátrica. Grados mínimos de PNR (TOFr 0.70-0.89) producen colapso orofaríngeo, clínicamente relevante por vulnerabilidad aumentada de la musculatura faríngea.

Farmacocinética alterada: el mayor Vd de fármacos lipofílicos y la fracción libre plasmática modificada prolongan el bloqueo neuromuscular más allá de lo predicho por modelos estándar.

Complicaciones pulmonares postoperatorias (CPP): en cirugía bariátrica se asocian con un incremento de 50 veces en la mortalidad a 30 días.

La monitorización cuantitativa del bloqueo neuromuscular (aceleromiografía, electromiografía) es obligatoria en el paciente obeso. La evaluación clínica subjetiva –incluyendo el TOFc (*Train-Of-Four count*) táctil o visual– es insuficiente para detectar PNR con TOFr 0.70-0.90, rango en el que ya existen alteraciones funcionales de musculatura faríngea, laríngea y ventilatoria.

ESTUDIOS STRONGER Y STIL-STRONGER

STRONGER⁽¹⁾

Cohorte observacional emparejada multicéntrica (12 hospitales del *Multicenter Perioperative Outcomes Group* [MPOG], Estados Unidos, enero de 2014-agosto de 2018). Tras emparejamiento exacto por institución, sexo, edad, comorbilidades –incluyendo obesidad– y tipo de BNM: 45,712 pacientes (22,856 sugammadex versus 22,856 neostigmina). Objetivo primario: CPP mayores compuestas (neumonía, insuficiencia respiratoria).

Resultado: incidencia 3.5% vs 4.8% (razón de momios [OR] ajustada 0.70; intervalo de confianza de 95% [IC95%]: 0.63-0.77); reducción relativa del 37% en CPP; insuficiencia respiratoria reducida en 55%; NNT = 77. El análisis E-value demostró que sería necesaria una variable confusora no medida con efecto > 3 para anular las diferencias –considerado improbable.

STIL-STRONGER⁽²⁾

Análisis secundario de la misma base de datos MPOG, restringido a pacientes de alto riesgo (ASA [*American Society of Anesthesiologists*] III-IV, edad $\geq$ 50 años, procedimientos > 120 min, cirugía abdominal alta o torácica, comorbilidades cardiopulmonares y metabólicas, incluyendo obesidad).

En esta cohorte enriquecida, la asociación protectora del sugammadex se mantuvo y amplificó; los pacientes obesos con comorbilidades asociadas mostraron un beneficio comparativamente mayor. Ambos estudios tienen las limitaciones propias del diseño observacional (sesgo de indicación, confusión residual, diagnóstico por codificación administrativa), pero representan la evidencia de mayor escala disponible sobre CPP y agentes reversores, influyendo directamente en las

Tabla 1: Perfil comparativo de agentes reversores del bloqueo neuromuscular.

Agente	Mecanismo	Dosis (obesidad)	Ventajas	Limitaciones
Sugammadex	γ -ciclodextrina: encapsulación rocuronio/vecuronio	2 mg/kg PCI (mod.) 4 mg/kg PCI (prof.)	Reversión rápida bloqueo profundo; ↓ 37% CPP (STRONGER); sin efectos colinérgicos	Costo; anafilaxia 0.01-0.10%; interferencia coagulación <i>in vitro</i>
Neostigmina	Inhibidor AChE	0.04-0.07 mg/kg PCR	Costo bajo; amplia disponibilidad	Incapaz de revertir bloqueo profundo; PNR 30-60%; efectos colinérgicos; requiere anticolinérgico
Adamgammadex*	γ -ciclodextrina 2ª gen. (cadenas quirales)	En investigación	No inferior a sugammadex en fase III; ↓ anafilaxia y bradicardia ($p = 0.047$)	No aprobado fuera de China; sin datos en obesidad
Calabadión 2*	Cucurbiturilo acíclico ($K_a \sim 10^9 \text{ M}^{-1}$)	Preclínico	Espectro ampliado (esteroidales + bencilisoquinolinas); reversión en 14 s en modelos animales	Sin datos clínicos en humanos; toxicidad desconocida

* En desarrollo.

AChE = acetilcolinesterasa. CPP = complicaciones pulmonares postoperatorias. K_a = constante de asociación. PCI = peso corporal ideal. PNR = parálisis neuromuscular residual.

guías ASA que recomiendan sugammadex con monitorización cuantitativa como estándar de cuidado.

NUEVAS CICLODEXTRINAS Y AGENTES EMERGENTES

Las limitaciones del sugammadex –exclusividad sobre BNM aminoesteroides, riesgo de anafilaxia, costo elevado– han motivado el desarrollo de nuevas moléculas:

Adamgammadex

El adamgammadex es una γ -Ciclodextrina de segunda generación con cadenas laterales quirales (grupos acetilamino en posición α) que incrementan el impedimento estérico, reduciendo la afinidad por tejidos no diana y el potencial anafiláctico.

Resultados clínicos publicados:

Fase II ($n = 56$)⁽⁷⁾: no es inferior al sugammadex para bloqueo moderado.

Fase IIb para bloqueo profundo ($n = 80$)⁽⁴⁾: adamgammadex 9 mg/kg logró reversión en media geométrica de 2.9 min, sin diferencias significativas frente a sugammadex 4 mg/kg.

Fase III para bloqueo moderado ($n = 310$)⁽³⁾: TOFr ≥ 0.9 a los 5 min: 98.7% versus 100% (diferencia -1.3%; IC95%: -4.6%, +1.3%; supera margen de no inferioridad del -10%); menor incidencia de reacciones adversas ($p = 0.047$).

Fase III para bloqueo profundo⁽⁵⁾ ($n = 321$): no inferior a sugammadex 4 mg/kg. Solicitud de Nuevo Medicamento (NDA, por sus siglas en inglés) presentada ante la Administración Nacional de Productos Médicos de China

(NMPA, por sus siglas en inglés); reunión End-of-Phase II con FDA completada; ensayos multicéntricos internacionales en curso.

Calabadión 2 y otros contenedores moleculares

El calabadión 2 es un cucurbiturilo acíclico de familia diferente a las ciclodextrinas, con $K_a \sim 10^9 \text{ M}^{-1}$ para rocuronio 89 veces superior al sugammadex, capaz de revertir tanto BNM aminoesteroides como bencilisoquinolinas (cisatracurio, atracurio), y con potencial de encapsulación de opioides (fentanilo). En modelos animales logra reversión completa en ~14 segundos. Aún en fase preclínica; sin datos clínicos en humanos. El Pillar[6]MaxQ (pilar-areno) comparte potencial dual BNM/opioide, con resultados también exclusivamente preclínicos.

Perspectivas en el paciente con obesidad

Ningún agente emergente ha sido estudiado específicamente en población obesa. Sin embargo, la mayor potencia de unión del adamgammadex podría permitir dosis absolutas menores en pacientes con IMC muy elevado ($> 50 \text{ kg/m}^2$), y su menor riesgo anafiláctico sería valioso en pacientes con historia previa de reacción al sugammadex. La capacidad del calabadión 2 de revertir bencilisoquinolinas abriría opciones para el paciente obeso en quien el cisatracurio –metabolismo de Hofmann independiente de órganos– puede ser preferido. Hasta disponer de ensayos farmacocinéticos específicos en esta población, el sugammadex con monitorización cuantitativa permanece como estándar de cuidado basado en evidencia.

REFERENCIAS

1. Kheterpal S, Vaughn MT, Dubovoy TZ, Shah NJ, Bash LD, Colquhoun DA, et al. Sugammadex versus neostigmine for reversal of neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications (STRONGER): a multicenter matched cohort analysis. *Anesthesiology*. 2020;132:1371-1381.
2. Colquhoun DA, Vaughn MT, Bash LD, Janda A, Shah N, Ghafei A, et al. Association between choice of reversal agent for neuromuscular block and postoperative pulmonary complications (STIL-STRONGER): a multicentre matched cohort study. *Br J Anaesth*. 2023;130:e148-e159.
3. 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*. 2024;132:45-52.
4. 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*. 2024;17:e13691.
5. Zhao Y, Ren Y, Xie W, Wang Y, Lei Y, Zhu Y, et al. Efficacy and safety of adamgammadex for reversing rocuronium-induced deep neuromuscular block: a multicentre, randomised, double-blind, positive-controlled phase III trial. *Br J Anaesth*. 2025;135:331-339.
6. Hunter JM, Sneyd JR. Is adamgammadex the brother of sugammadex or the next generation of reversal agent? *Br J Anaesth*. 2024;132:15-17.
7. Qi YM, Qi YB, Yu BC, 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. *Drug Des Devel Ther*. 2022;16:4029-4036.
8. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD012763.
9. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: Definitions, incidence, and adverse physiologic effects. *Anesth Analg*. 2010;111:120-128.
10. Carron M, Veronese S, Foletto M, Ori C. Sugammadex allows fast-track bariatric surgery. *Obes Surg*. 2013;23:1558-1563.
11. Badaoui R, Cabaret A, Alami Y, et al. Reversal of neuromuscular blockade by sugammadex in laparoscopic bariatric surgery: in support of dose reduction. *Anaesth Crit Care Pain Med*. 2016;35:25-29.
12. Wong J, Farber A, Abreu M, et al. Impact of sugammadex versus neostigmine reversal on postoperative recovery time in patients with obstructive sleep apnea undergoing bariatric surgery. *Anesth Analg*. 2025;140:568-576.
13. Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2019;7:129-140.
14. Stauble CG, Blobner M. The future of neuromuscular blocking agents. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2020;33:490-498.
15. Blobner M, Hunter JM, Meistelman C, et al. Use of a train-of-four ratio of 0.95 versus 0.9 for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular block: analysis of pooled data from four phase III clinical trials. *Br J Anaesth*. 2020;124:33-40.
16. Hoffmann U, Grosse-Sundrup M, Eikermann-Haerter K, et al. Calabadion: a new agent to reverse the effects of benzyloisoquinoline and steroidal neuromuscular-blocking agents. *Anesthesiology*. 2013;119:317-325.
17. Errando CL, Garutti I, Mazzinari G, et al. Residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: observational cross-sectional study of a multicenter cohort. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82:1267-1277.
18. Leslie K, Chan MTV, Darvall JN, et al. Sugammadex, neostigmine and postoperative pulmonary complications: an international randomised feasibility and pilot trial. *Pilot Feasibility Stud*. 2021;7:200.
19. Mulier JP, Dillemans B. Anaesthetic factors affecting outcomes after bariatric surgery, a retrospective levelled regression analysis. *Obes Surg*. 2019;29:1841-1850.
20. Lott C, Truhlar A, Alfonzo A, et al. Actual versus ideal body weight dosing of sugammadex in morbidly obese patients. *BMC Anesthesiol*. 2021;21:55.