



Cambios hemodinámicos por sugammadex en el paciente cardíopata.

¹Javier Ángel Estrada-Cortinas, ²Vicente Fuentes-Puga, ³Juan Francisco Camarena-Ruiz.

¹Médico Residente del departamento de Anestesiología. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey. ²Médico Anestesiólogo del departamento de Cardiocirugía. Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey. ³Jefe de departamento de quirófano del hospital de Alta especialidad del IMSS, UMAE 25. Monterrey N.L. México.

tumlolo@hotmail.com

Los autores Vicente Fuentes Puga y Juan Francisco Camarena Ruiz, declaran tener conflicto de intereses con producto de Sugammadex.

Resumen.

Los bloqueadores neuromusculares son indispensables para los procedimientos quirúrgicos cardíacos, su administración no es inocua y pueden aumentar la morbimortalidad en pacientes con alguna cardiopatía. En la actualidad Sugammadex revierte los efectos residuales del rocuronio y vecuronio, pero no existe suficiente literatura científica que nos muestre los efectos cardiovasculares después de su administración. **Objetivo:** Evaluar los cambios hemodinámicos después de la reversión del bloqueo neuromuscular con sugammadex en pacientes sometidos a revascularización cardíaca. **Material y métodos:** Se estudiaron 10 pacientes entre 51 y 68 años de edad. Estado Físico de la *American Society of Anesthesiologists* (ASA), II-IV. Sometidos a revascularización cardíaca. Se registraron los parámetros hemodinámicos y tren de cuatro; antes y después de la administración de sugammadex, durante los primeros 30 minutos. **Resultados:** No existe diferencia estadísticamente significativa en los parámetros hemodinámicos. **Conclusiones:** sugammadex puede ser administrado con relativa seguridad y efectividad en el paciente sometido a revascularización coronaria en cirugía de corazón abierto.

Palabras clave: cambios hemodinámicos, cardiopatía, sugammadex.

Abstract

Neuromuscular blockers are indispensable for the heart surgical procedures, their administration is not safe and can increase the morbidity and mortality in patients with any heart disease. Currently sugammadex reverses the residual effects of rocuronium and vecuronium, but there is no sufficient scientific literature that shows the cardiovascular effects after their administration. **Objective:** Evaluate the hemodynamic changes after the reversion of the neuromuscular blockage with Sugammadex, in patients to heart revascularization. **Material and methods:** We studied 10 patients between ages 51 to 68. Physical state from the American Society of Anesthesiologists (ASA) II-IV, undergoing heart bypass, were recorded hemodynamic parameters and train of four; before and after the administration of sugammadex during the first 30 minutes. **Results:** There is not difference statistically significant in those hemodynamic parameters. **Conclusions:** sugammadex can be managed with relative safety and effectiveness in the patient subjected to bypass heart in surgery of open heart.

Key words: Hemodynamic changes, heart disease, sugammadex.



Introducción:

Los bloqueadores neuromusculares continúan siendo un eslabón importante en la anestesia general para el paciente que será sometido a cirugía cardiovascular, la administración de estos no es inocua ya que puede producir por si mismos alteraciones cardiovasculares (1) (tales como taquicardia, hipotensión, reacciones anafilácticas, liberación de histamina, etc.) que en este tipo de pacientes puede resultar no benéfico, otra complicación por el uso de bloqueadores neuromusculares es la parálisis residual la cual suele presentarse desde un 20% hasta un 45%, (2,3) debido a la falta de reversión o a la reversión incompleta del efecto de los bloqueadores neuromusculares. Actualmente los fármacos que se usan de rutina (neostigmina, prostigmina), (4-7) para revertir los efectos de los bloqueadores neuromusculares inhiben a la enzima *colinesterasa* que además de no revertir adecuadamente, de hacerlo de manera lenta, producen una serie de efectos secundarios a nivel de aparato cardiovascular como son, bradicardia e hipotensión (8) que, para contrarrestar dichos efectos secundarios es necesario la administración concomitante de fármacos anticolinérgicos (atropina, glicopirrolato) lo que puede producir taquicardia o hipertensión (9). En un paciente con cardiopatía, esto puede alterar el consumo de oxígeno y producir alteraciones cardiovasculares en el postoperatorio inmediato de cirugía cardiaca. En nuestro país hace pocos años se introdujo *sugammadex* que revierte los efectos de los bloqueadores neuromusculares como *vecuronio* y *rocuronio*, y presenta un mecanismo de acción diferente en el que no interviene la acetilcolinesterasa, sino que encapsula al bloqueador neuromuscular a nivel plasmático disminuyendo su concentración permitiendo la restauración de la función neuromuscular sin efectos cardiovasculares importantes (10-12). El objetivo de este estudio fue evaluar los cambios hemodinámicos después de la reversión del bloqueo neuromuscular con

sugammadex en el paciente cardiópata sometido a una cirugía de revascularización coronaria.

Material y método:

Se trata de un estudio de corte longitudinal prospectivo descriptivo. Un solo grupo de 10 pacientes, no aleatorizados, con los siguientes criterios de inclusión. Pacientes programados para revascularización cardiaca, entre 51 y 68 años de edad. Con estado físico ASA (*American Society of Anesthesiology*) II-IV, bajo circulación extracorpórea. En el manejo anestésico se administró como bloqueador neuromuscular *rocuronio* para facilitar la relajación neuromuscular y *sugammadex* para la reversión neuromuscular. La relajación muscular se monitorizo con *TOF Watch*.

Los pacientes recibieron inducción anestésica con fentanilo 3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ más *etomidato* 6-10 mg como dosis total más 0.6 mg/kg de *rocuronio*. La intubación orotraqueal se realizó cuando el tren de cuatro indicaba cero según el monitor de relajación neuromuscular. Previa asepsia y antisepsia de cuello se coloca catéter central en acceso yugular derecho y posteriormente se colocó el balón de flotación *Swan Ganz* para monitorización de la presión venosa central, presión de la arteria pulmonar, presión en cuña de la arteria pulmonar. Además se colocó sonda vesical para vigilancia de diuresis y se monitorizó la temperatura mediante dos termómetros, uno esofágico y otro vesical. Los pacientes fueron valorados un día previo a cirugía de acuerdo a estándares establecidos y una vez cumplidos los criterios de selección, se revisó el cateterismo cardiaco para identificar el número de ramas ocluidas, el nivel de oclusión y verificar el número de puentes a realizar.

En el área de prequirúrgicos se administró cefalotina 1 g, ranitidina 50 mg, midazolam de 1 a 3 mg I.V. como medicación preanestésica. El manejo anestésico se realizó con infusión de sulfentanilo 0.012 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$, bolos de



rocuronio de 10 mg/h más sevoflurano a concentración alveolar máxima (CAM) de 2. Durante la circulación extracorpórea se continuó con infusión de sufentanilo 0.012 µg/kg/h.

Se monitoriza el TOF manualmente cada 20 minutos y se administró 10 mg de *rocuronio* cada vez que se tenía una respuesta en el TOF WATCH de 1 o 2 respuestas.

Se registraron las variables de frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica, presión arterial media, presión venosa central, presión de la arteria pulmonar, presión en cuña de la arteria pulmonar y el TOF al minuto 0 (previo a la administración del sugammadex), al minuto 1,3, 5, 10, 15, 20, 25, y 30. Gasometrías arteriales y gasometría venosa mixta al minuto 0 y al minuto 15.

Se determinó el gasto cardíaco por principio de Fick ($SC \times 130 / (Hb \times 1.34) (SaO_2 - SvO_2)$) obtuvimos el gasto cardíaco; la resistencias vasculares sistémicas se obtuvieron por medio de la fórmula: $((PAM-PVC)/GC) \times 80$; y las resistencias vasculares pulmonares se obtuvieron por medio de la fórmula: $80 \times ((PAP - PCPC) / GC)$.

Al finalizar el procedimiento quirúrgico se realiza medición de la relajación muscular y se revirtió la parálisis residual con sugammadex de acuerdo a las dosis recomendadas por el fabricante. La dosis dependió de la profundidad del bloqueo neuromuscular, para bloqueo profundo (TOF=0; PTC \geq 1) 4 mg/kg; y para un bloqueo moderado (TOF=1-3) 2 mg/kg.

El análisis estadístico se utilizó la prueba de t pareada (student), se consideró significancia estadística de $p < 0.05$. Los pacientes firmaron su consentimiento informado para participar en el estudio.

Resultados:

Los datos demográficos fueron: Pacientes masculinos 9 (90%), sexo femenino 1 (10%). La edad fue 59.7 años \pm 6.05, talla 167.5 centímetros \pm 8.19, peso 76.2 kg \pm 11.52, superficie corporal 1.84 \pm 0.19. La fracción de

expulsión del ventrículo izquierdo (FEVI) fue de 48.5 ± 9.14 . Un paciente ASA II con una (FEVI 60%), ocho pacientes ASA III con una (FEVI) entre 40-55% y un paciente ASA IV con una (FEVI de 30%).

En el (Cuadro 1) se muestran los resultados de la frecuencia cardíaca antes y después de la administración de sugammadex. El minuto cero corresponde al valor promedio de base de todos los pacientes y el minuto 30 corresponde al valor promedio de todos los pacientes, después de la administración del medicamento. No hay diferencias significativas en ambos grupos.

En el (Cuadro 2) se muestran los cambios observados en las variables de presión arterial media, presión sistólica y presión diastólica, antes y después de la administración de sugammadex. El minuto cero corresponde al valor promedio de base y el minuto treinta corresponde al valor promedio de los 10 pacientes después de la administración del medicamento. Se observa un ligero aumento de la presión sistólica de 105 mm Hg al minuto cero (valor de base), y de 123 mm Hg al minuto treinta, sin repercusión clínica. De la misma manera la presión diastólica al minuto cero, de 62 (valor base) mm Hg, aumentando a 70 mm Hg en el minuto treinta. No hay diferencias significativas.

En el (Cuadro 3) se muestran los resultados observados en la presión venosa central, presión de la arteria pulmonar, presión capilar pulmonar en cuña, antes y después de la administración del sugammadex. Tampoco se encontraron diferencias significativas.

En el (Cuadro 4) se muestran los cambios observados en las resistencias sistémicas totales y resistencia pulmonar total. No se observan diferencias estadísticas.

En el (Cuadro 5) se muestran los cambios observados en el gasto cardíaco. Este valor es ligeramente más alto en los minutos cero, uno y tres, después baja moderadamente, pero finalmente ningún valor es significativo.

El (Cuadro 6) muestra los resultados observados en el tren de cuatro (TOF), dos

pacientes tuvieron relajación profunda por lo que la dosis de sugammadex fue de (TOF=0; PTC \geq 1) 4 mg/kg. El tiempo de recuperación fue de 3.5 ± 1 minuto al 100%. Ocho pacientes presentaron bloqueo moderado por lo que la dosis de sugammadex (TOF=1-3) fue de 2 mg/kg, con un tiempo de recuperación del de 2.5 ± 1 minuto al 100%. En todas las mediciones de estos valores hay diferencias significativas. ($P < 0.05$).

Cuadro 1: Cambios en la frecuencia cardiaca antes y después de la administración de sugamadex:

Tiempo	Frecuencia cardiaca latido/minuto	Valor de P
Minuto cero	90 \pm 8	
Minuto 1	90 \pm 7	NS
Minuto 3	87 \pm 10	NS
Minuto 5	88 \pm 10	NS
Minuto 10	89 \pm 10	NS
Minuto 15	90 \pm 10	NS
Minuto 20	88 \pm 10	NS
Minuto 30	91 \pm 10	NS
Valores en media aritmética \pm DE		

Cuadro 2: presión arterial media, sistólica y diastólica antes y después de la administración de sugamadex.

Tiempo	Presión arterial media (mm Hg)	Presión sistólica (mmHg)	Presión diastólica (mm Hg)	Valor de P
Minuto cero	81 \pm 8	105 \pm 29	62 \pm 5	NS
Minuto 1	81 \pm 11	121 \pm 21	66 \pm 7	NS
Minuto 3	80 \pm 10	116 \pm 18	63 \pm 6	NS
Minuto 5	79 \pm 10	117 \pm 16	62 \pm 5	NS
Minuto 10	80 \pm 10	118 \pm 15	63 \pm 6	NS
Minuto 15	81 \pm 9	115 \pm 17	66 \pm 6	NS
Minuto 20	81 \pm 13	117 \pm 19	65 \pm 7	NS
Minuto 30	85 \pm 10	123 \pm 17	70 \pm 12	NS
Valores en media aritmética \pm DE				

Cuadro 4: Resistencias sistémicas totales (RST) y resistencias pulmonares totales antes y después de la administración de sugamadex.

Tiempo	RST (dinas/seg/cm ²)	RPT (dinas/seg/cm ²)	Valor de P
Minuto cero	12 \pm 3	25 \pm 6	NS
Minuto 1	12 \pm 4	25 \pm 6	NS
Minuto 3	11 \pm 3	25 \pm 6	NS
Minuto 5	12 \pm 3	25 \pm 5	NS
Minuto 10	11 \pm 3	25 \pm 6	NS
Minuto 15	11 \pm 4	25 \pm 6	NS
Minuto 20	12 \pm 4	25 \pm 6	NS
Minuto 30	10 \pm 5	25 \pm 6	NS
Valores en media aritmética \pm DE			

Cuadro 3: Presión venosa central (PVC), presión de la arteria pulmonar (PAP), y presión capilar pulmonar en cuña (PCPC), antes y después de la administración de sugamadex.

Tiempo	PVC (mmH ₂ O)	PAP (mm Hg)	PCPC (mm Hg)	Valor de P
Minuto cero	12 \pm 3	25 \pm 6	16 \pm 4	NS
Minuto 1	12 \pm 4	25 \pm 6	17 \pm 5	NS
Minuto 3	11 \pm 3	25 \pm 6	16 \pm 4	NS
Minuto 5	12 \pm 3	25 \pm 5	15 \pm 5	NS
Minuto 10	11 \pm 3	25 \pm 6	17 \pm 4	NS
Minuto 15	11 \pm 4	25 \pm 6	15 \pm 5	NS
Minuto 20	12 \pm 4	25 \pm 6	16 \pm 4	NS
Minuto 30	10 \pm 5	25 \pm 6	15 \pm 5	NS
Valores en media aritmética \pm DE				



Cuadro 5: Gasto cardiaco (GC) antes y después de la administración de sugamadex:

Tiempo	GC (L/min/m2)	Valor de P
Minuto cero	6.23 ± 1.83	
Minuto 1	6.23 ± 1.83	NS
Minuto 3	6.23 ± 1.83	NS
Minuto 5	5.87 ± 1.86	NS
Minuto 10	5.94 ± 1.87	NS
Minuto 15	5.43 ± 1.95	NS
Minuto 20	5.39 ± 1.94	NS
Minuto 30	5.32 ± 1.94	NS
Valores en media aritmética ± DE		

Cuadro 6: Tren de cuatro (TOF) después de la administración de sugamadex:

Tiempo	TOF	Valor de P
Minuto cero	5 ± 13	
Minuto 1	67 ± 39	0.001
Minuto 3	92 ± 17	0.000
Minuto 5	100 ± 0	0.000
Minuto 10	100 ± 0	0.000
Minuto 15	100 ± 0	0.000
Minuto 20	100 ± 0	0.000
Minuto 30	100 ± 0	0.000
Valores en media aritmética ± DE		

Discusión

Los medicamentos usados en anestesia pueden afectar el intervalo QT, lo cual predispone a la presencia de arritmias cardíacas, especialmente en pacientes con algún tipo de cardiopatía, situación que podría incrementar el riesgo anestésico durante cirugía. Es importante seleccionar los medicamentos con menores posibilidades de modificar la esfera cardiovascular. Este daño puede ocurrir con el uso de anticolinérgicos, atropina, fármacos utilizados en el control de la náusea y el vómito, *droperidol*, inhalados, *propofol*, y otros más.

Sugammadex es un nuevo agente específicamente designado para encapsular el relajante neuromuscular esteroideo ya sea rocuronio o vecuronio. Como resultado de

esta encapsulación, la concentración libre de sugammadex en plasma es reducida rápidamente, permitiendo una rápida restauración de la actividad muscular. Como sugammadex no tiene un órgano blanco endógeno es poco probable que causa graves efectos secundarios incluyendo los cardiovasculares (1).

El agente ideal para la reversión neuromuscular debe tener un inicio de acción rápido; debe ser eficiente y capaz de proporcionar reversión completa en cualquier fase del bloqueo neuromuscular; debería tener una vida larga y ser libre de cualquier efecto secundario (2).

Sugammadex produce fisiológicamente un retraso en la repolarización cardíaca lo que puede crear un entorno electrofisiológico que favorece el desarrollo de arritmias cardíacas diversas (3).

Otro de los efectos desagradables frecuentes es el efecto residual de los relajantes musculares no *despolarizantes*. Por supuesto que lo más recomendable es el monitoreo de la relajación muscular antes de la *extubación* del paciente. Sin embargo se recomiendan la reversión neuromuscular con sugammadex en todos aquellos pacientes donde no se lleve a cabo una monitorización objetiva y adecuada y en tiempo (4). Es recomendable que la razón del TOF sea igual o mayor de 0.9 para evitar los efectos de la parálisis residual (5).

La frecuencia de parálisis residual se ha reportado entre 4-50% dependiendo de los criterios diagnósticos, tipo de bloqueador neuromuscular utilizado, la administración de agente de reversión, uso de monitor de relajación (6). Este problema es clínicamente relevante porque se ha asociado con debilidad muscular, hipoxemia, colapso pulmonar, falla respiratoria aguda lo que pudiera producir daño cerebral permanente o muerte (7).

En el presente trabajo se revirtió la parálisis residual con las dosis recomendadas por el fabricante para el uso de sugammadex: 2mg/kg para un bloqueo moderado; 4mg/kg



para un bloqueo profundo; 16 mg/kg para un bloqueo intenso, sin embargo esta última dosis no fue empleada en este trabajo (8).

Al término del procedimiento quirúrgico 5 (50%) se encontró en un nivel de bloqueo neuromuscular moderado por lo que la dosis de sugammadex administrada fue de 2 mg/kg de peso y el resto de los pacientes estudiados 5 (50%) se encontraban en un nivel de bloqueo profundo por lo que la dosis administrada fue de 4 mg/kg, estas dosis han sido utilizadas por diversos autores (9,10). Dosis menores a 2mg/kg deben ser evitadas debido al riesgo de *recurarización* (11). Hay estudios que demostraron una reversión del bloqueo neuromuscular moderado con dosis 4 mg/kg de sugammadex se alcanza un TOF de 90%, en un tiempo de 1.8 minutos (12). Con las dosis utilizadas en este trabajo todos los pacientes alcanzaron un TOF de 90% a los tres minutos. Se utilizó el dispositivo TOF WATCH®SX (*fabricante: Orgánon*), como método de monitorización de la función neuromuscular mismo que es recomendado en la literatura por varios autores (13,14).

De los efectos secundarios por el uso de sugammadex se han reportado desde tos, bradicardia náusea, vomito, hipotensión, QT prolongado, arritmias y niveles elevados de N-Acetil glucosaminidasa en la orina (15,16). Sin embargo podemos observar que no hubo marcadas disminuciones de la frecuencia cardiaca, presión arterial media, sistólica y diastólica, lo cual es compatible con los hallazgos de otros autores, a pesar de tratarse de cirugía cardiaca, la cual puede por sí misma producir cambios hemodinámicos graves (1). Se han realizado estudios con pacientes con insuficiencia renal terminal y paciente con función renal normal en donde se han reportado cambios anormales de la presión arterial con sugammadex (17). Otros estudios en la literatura médica han reportado alteraciones hemodinámicas después de la administración de sugammadex, reportando hipotensión arterial, taquicardia o bradicardia. También han reportado alargamiento del intervalo QT con

sugammadex, *propofol* e inhalados como el sevoflurano, (19-24). De Kam y colaboradores usaron sugammadex en dosis únicas en pacientes no cardíacas y no encontraron prolongación del intervalo QTc en el electrocardiograma (22). Lo mismo ocurrió con Jan-de Kam y colaboradores, quienes tampoco encontraron prolongación del interval QTc en pacientes no cardíacas (3).

Para nosotros sugammadex es un medicamento que no se asoció a efectos cardiovasculares importantes, probablemente porque no hay estimulación de los receptores muscarínicos. Los resultados obtenidos en este estudio demuestran que sugammadex revierte de manera segura, rápida y eficiente el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio sin producir cambios hemodinámicos en los pacientes que recibieron cirugía a corazón abierto, investigaciones realizadas similares hablan de la seguridad del sugammadex (1).

Las modificaciones del gasto cardiaco no han sido medidas con sugammadex en la mayoría de los estudios reportados. Nosotros observamos que sus repercusiones son relativamente pocas y por lo tanto no observamos repercusiones hemodinámicas mayores, sin embargo es importante mencionar que este grupo de pacientes reciben inotrópicos con relativa frecuencia. Los hallazgos de Vegard Dahl y colaboradores reportan que sugammadex a dosis de 2 y 4 mg ofrecen resultados de seguridad en pacientes cardíacas diversos, para revertir rocuronio en cirugía no cardiaca (25).

El número reducido de la muestra del estudio ofrece algunas limitantes en los resultados, se requieren de otros estudios con series de pacientes cardíacas que reciben cirugía de corazón abierto, para tener resultados más confiables. Por lo que podemos concluir que sugammadex puede ser administrado con relativa seguridad y efectividad en el paciente sometido a revascularización coronaria en cirugía de corazón abierto.



Referencias

1. Dahi V, Pendeville PE, Hollman MW et al. Safety and efficacy of sugammadex for reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*. 2009;26:874-884.
2. Babita G, Jeetinder KM, Jyotsna W. Neuromuscular monitoring: A review. *J Anaesth Clin Pharmacol* 2006;22 :347-356.
3. Jan de Kam P, Van Kuijk J, Prohn M, Thomsen T, Peeters P. Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation. *Clinical Drugs Investigation* 2010;30:599-611.
4. Eikermann, M, Zarembo, S, Malhorta, A, et al. Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing. *B J Anaesthesia* 2008;101:344-349.
5. Torre AJ, Torre BJ, Zamora GV. Eficacia y seguridad del sugammadex *Revista Mexicana de Anestesiología* 2014;37:77-82.
6. Benoit P, Bertrand D, Francois D, et al. Residual paralysis after emergence from Anesthesia. *Anesthesiology* 2010;112:1013-22.
7. Glenn SM, Josep WS, Jesse HM et al. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008;107:130-137.
8. Torre AJ, Torre BJ, Zamora GV Eficacia y seguridad del sugammadex *Revista Mexicana de Anestesiología* 2014;37:77-82.
9. Sorgenfrei IIF, Norrild K, Larsen PB. Reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2006;104:667-674.
10. Illman HL, Laurila P, Antila H, et al. The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches
11. during train-of-four monitoring. *Anesth Analg*. 2011;112:63-68.
12. Hemmerling TM, Zaouter C, Geldner G, et al. Sugammadex, a short review and clinical recommendations for the cardiac anesthesiologist. *Ann Card Anaesth*. 2010;13::206-216.
13. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, et al. Sugammadex reversal of rocuronium induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine glycopyrrolate and edrophonium atropine. *International Anesthesia Research Society*. 2007;104:569-574.
14. Casper C, Jorgen VM. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice. *Anesthesiology* 2008;109:389-398.
15. Padmaja D, Srinivas M. Monitoring of neuromuscular junction. *Indian J Anaesth*. 2002;46:279-288:
16. Nag K, Singh DR, Shetti AN, et al. Sugammadex: A revolutionary drug in neuromuscular pharmacology. *Anesthesia Essays and Researches* 2013;7:302-306.
17. Shields M, Giovanenelli M, Mirakhor RK. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006;96:201-206.
18. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, et al. Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth* 2008;101:492-497.
19. De Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, et al. Reversal of rocuronium induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology* 2007;107:239-244.
20. Rex C, Bergner UA, Pühringer FK. Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:461-465.
21. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular



- blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology*. 2008;109:188-197.
22. Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007;106:935-943.
De Kam PJ, Van Kuijk J, Smeets J, et al. Sugammadex is not associated with QT/QTc prolongation: methodology aspects of an intravenous moxifloxacin controlled thorough QT study. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2012;50:595-604.
 23. De Kam PJ, Grobara P, Dennie J, et al. Effect of sugammadex on QT/QTc interval prolongation when combined with QTc-prolongated sevoflurane or propofol anaesthesia. *Clin Drug Investig*. 2013;33:545-551.
 24. De Kam PJ, van Kuijk J, Prohn M, et al. Effects of sugammadex doses up to 32 mg/kg alone or in combination with rocuronium or vecuronium on QTc prolongation: a thorough QTc study. *Clin Drug Investig*. 2010;30:599-611.
 25. Vegard D, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EAM, Blobner AM. Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing noncardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2009;26:874-884.