

Uso de sugammadex en el Hospital Carlos Andrade Marín Periodo de octubre 2011 - diciembre 2012

Dra. Ana Mena López (1), Dra. Natali Moyón Constante (1), Dra. Gabriela Barnuevo Cruz (1)

1. Hospital Carlos Andrade Marín, Universidad San Francisco de Quito – Médicos Posgradistas de Anestesiología

Correspondencia:

Dra. Ana Mena – annvmena@hotmail.com

Recibido: 16/11/2013

Aceptado: 19/01/2014

RESUMEN

El 38% de los pacientes sometidos a anestesia general con relajación neuromuscular (RNM) presentan parálisis residual. Por este motivo la reversión adecuada de la RNM es un elemento básico de seguridad que hasta hace pocos años podía ser realizado únicamente con neostigmina con precaución por la probabilidad de eventos adversos. Desde el 2008 un nuevo fármaco Sugammadex ha cambiado trascendentamente el manejo de la RNM. A pesar de que su aprobación por la FDA está en trámite, es utilizado en países europeos, asiáticos y latinoamericanos con alta eficacia y seguridad. En el Hospital Carlos Andrade Marín se aplicó un protocolo para regular su uso ya que por su elevado costo y su efecto beneficioso único podría ser utilizado indiscriminadamente. En este estudio observacional descriptivo se siguieron 284 pacientes en los que se utilizó RNM con rocuronio y se revirtió con sugammadex, encontrando resultados comparables a los descritos mundialmente con una reversión de la RNM en más del 97% de pacientes que fueron extubados sin complicaciones inmediatas, sin reportes de relajación residual con una sola dosis y no se reportaron efectos adversos. Mediante estos hallazgos se establecerá las indicaciones de uso de sugammadex en el HCAM.

Palabras claves: bloqueo Neuromuscular (BNM), sugammadex, indicaciones.

INTRODUCCIÓN

El bloqueo neuromuscular (BNM) en el manejo anestésico, permite parámetros óptimos para la intubación, facilita la exposición del campo quirúrgico, disminuye complicaciones del procedimiento quirúrgico y favorece la ventilación mecánica.(1).

La parálisis residual se presenta a dosis altas, manejo con bolos, infusión continua de relajantes musculares o procedimientos cortos que ameritan BNM. Esto aumenta la morbi-mortalidad,(2) por disfagia, hipoventilación, reflejo de tos disminuido, disfunción laringea que desprotegen la vía aérea y ponen al paciente en riesgo de hipoxemia, broncoaspiración y paro respiratorio.(3-5).

El 38 % de los pacientes que llegan a la unidad de cuidados postoperatorios presentan bloqueo residual, por lo que existe la necesidad de reintubación y prolongación de estancia hospitalaria. (3-5).

SUMMARY

38% of patients with neuromuscular block (NMB) present residual paralysis after general anesthesia. For this reason the reversion of NMB is a basic element for patient safety, which only recently could have been done with neostigmine that acts indirectly and has dangerous side effects. Since 2008 sugammadex completely changed the management of NMB, although it has not yet been approved by FDA, it is been used by European, Asian and Latinamerican countries with reliable effects and safety. At the Carlos Andrade Marin Hospital (HCAM) in Quito, a guideline was designed to control the use of sugammadex. In this observational descriptive study, 284 patients received NMB with rocuronium and reversed with sugammadex were analysed. The results are equivalent with other studies worldwide, 97% of patients were extubated without complications and side effects. With these findings the anesthesia department will establish indications for the use of sugammadex in this hospital.

Keywords: neuromuscular block (NMB), sugammadex, indications.

Los inhibidores de colinesterasas eran los únicos medicamentos utilizados para la reversión neuromuscular (descurarización), la acción de la neostigmina al ser indirecta está asociada con efectos adversos mayores,(2) como: ataxia, convulsiones, depresión respiratoria, coma, bradicardia, broncoconstricción y crisis colinérgica.(6). En el año 2008 se introdujo este medicamento que actúa directamente encapsulando a los RNM esteroideos (rocuronio y vecuronio) a nivel del receptor nicotínico.

El sugammadex ha causado controversia, porque aún no ha sido aprobado por la FDA; sin embargo si está autorizado en la Unión Europea y se lo usa en Asia y América Latina. Hasta el momento se ha reportado una baja incidencia de eventos adversos y alta eficacia. Suy K y sus colaboradores en su investigación reportan baja incidencia de efectos adversos como: taquicardia, despertar prolongado, eritema y malestar abdominal; sin embargo no se asociaron a efectos adversos mayores.(7).

El uso de Sugammadex ha cambiado trascendentamente el manejo de los pacientes con relajación neuromuscular (RNM).

Debido al alto costo y relación costo-beneficio; en el Servicio de anestesia se desarrolló un Protocolo de Uso de Sugammadex con el objetivo de regular y evitar el uso indiscriminado.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio: observacional descriptivo.

Universo: todos los pacientes que recibieron anestesia general durante el periodo de estudio.

Muestra: 284 pacientes sometidos a anestesia general con relajación neuromuscular a base de rocuronio y revertidos con sugammadex desde octubre 2011 a diciembre 2012.

Criterios de inclusión: pacientes con relajación neuromuscular con rocuronio en los que se utilizó sugammadex.

Criterios de exclusión: pacientes en los que la hoja de recolección de datos fue incompleta.

Recolección de datos: se diseñó una hoja de recolección de datos que era entregada a cada médico responsable de la administración del fármaco.

RESULTADOS

Se analizaron 316 casos, excluyendo 32 pacientes cuya hoja de recolección de datos fue incompleta. El mayor porcentaje de uso de sugammadex fue en Cirugía General con un 38.7% y Cirugía Cardiotorácica con un 20%, esto se correlaciona con la necesidad más frecuente de RNM profunda, intensa y continua en estas áreas quirúrgicas; sin embargo se debe tomar en cuenta que Cirugía General tiene la mayor demanda quirúrgica del Hospital y este factor incrementa el porcentaje. El menor porcentaje de 9.2% de sugammadex se utilizó en Terapia Electroconvulsiva (TEC) y Gastrostomías porque ameritan RNM para proveer las condiciones adecuadas para el procedimiento y son de corta duración, (Gráfico 1), por lo que al finalizar el mismo, el paciente presenta RNM profunda e incluso intensa no susceptibles de reversión con neostigmina y que previamente se hubiese tenido que esperar largos períodos consumiendo tiempo quirúrgico y poniendo en riesgo la seguridad del paciente que podría presentar relajación residual. Otra circunstancia en la que se utilizó sugammadex fue en pacientes embarazadas sometidas a anestesia general en un 7% con inducción de secuencia rápida (ISR), incluyendo un caso de Distrofia miotónica de Steinert. A nivel mundial con mayor frecuencia se utiliza succinilcolina para ISR en embarazadas, sin embargo, existe una tendencia a utilizar rocuronio a cuatro dosis efectivas con condiciones de seguridad equiparables a la succinilcolina debido a la aparición del sugammadex. En el HCAM el rocuronio es el único RNM disponible y en los casos que se utilizó a 1.2 mg/kg no se reportan complicaciones en la intubación y fueron adecuadamente revertidos con sugammadex. En una serie de casos de 18 embarazadas en Reino Unido, en donde se utiliza rocuronio a 1.2mg/kg, se utilizó sugammadex a 4mg/kg cuando presentaron TOF de <1 con un tiempo de reversión del TOF 0.9 de 77+/- 33seg.(8).

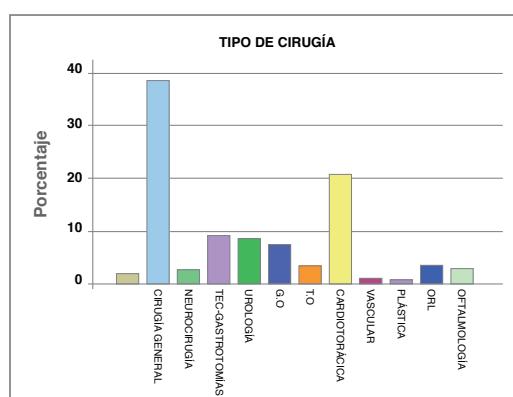


Gráfico 1. Uso de sugammadex según la especialidad quirúrgica

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.

A. Mena/N. Moyón).

La Tabla 1 muestra que el promedio de edad en la que se utilizó sugammadex es de 45.99 años (DE 19.8) con una edad mínima de 2 años y máxima de 96. Esta variabilidad de edades se debe a que en el HCAM se atienden pacientes en edad laboral, hijos de afiliados, jubilados y seguro campesino. Existe publicado un caso de un niño de 7 meses con Pierre Robin con RNM con vecuronio en el que se presentó una de las situaciones más complicadas en el manejo anestésico: un paciente no ventilable, no intubable, por lo que los autores decidieron administrar sugammadex con respuesta favorable y sin eventos adversos.(9). Sin embargo, en las recomendaciones de administración de sugammadex no se incluyen a menores de dos años,(10) al no existir evidencia suficiente que soporte esta práctica por el momento.

Tabla 1. Edad de los pacientes.

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desviación |
|------|-----|--------|--------|-------|------------|
| EDAD | 284 | 2 | 96 | 45,99 | 19,802 |

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.

A. Mena/N. Moyón).

El 44.7% de los pacientes en los que se utilizó sugammadex tuvieron una clasificación de ASA II, seguidos por un 39.8% de pacientes con ASA III. Esto se debe a que el mayor porcentaje de pacientes de esta institución son adultos mayores que presentan comorbilidades, tomando en cuenta además que el HCAM es un hospital de tercer nivel y de referencia nacional (Gráfico 2).

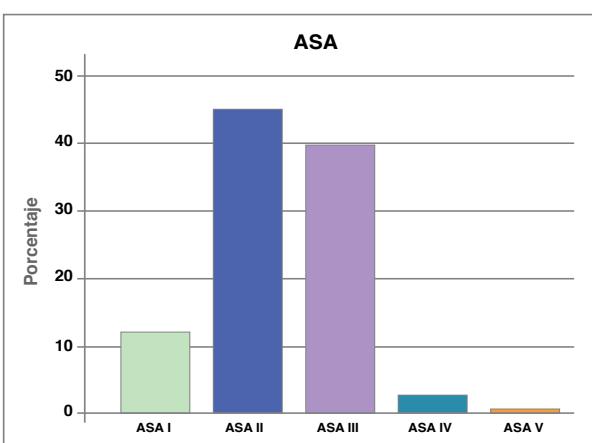


Gráfico 2. Porcentaje de clasificación de asa

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.

A. Mena/N. Moyón).

El 89.8% de los pacientes en los que se utilizó sugammadex estuvieron dentro del protocolo del servicio, mientras que el 10.2% se utilizó en situaciones como bradicardia, vía aérea difícil (VAD), que no estuvieron enmarcados en el protocolo. Aún no existe suficiente evidencia para incluir disritmias sin compromiso hemodinámico como parte del protocolo, sin embargo los casos de VAD como la situación de un paciente no ventilable no intubable son emergencias que justifican su uso.(11-12). (Gráfico 3).

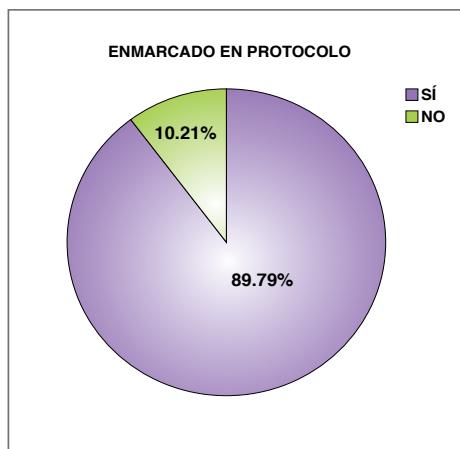


Gráfico 3. Pacientes en que se utilizó sugammadex según el protocolo.

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.
A. Mena/N. Moyón).

El estándar de oro para valorar RNM es la electromiografía pero al ser un método de monitorización invasiva y prácticamente equivalente a la aceleromiografía, es este el elemento de monitorización aplicable y de uso generalizado a nivel mundial, con alta confiabilidad para determinar el nivel de BNM. Al utilizar rocuronio, el tren de cuatro (TOF) y el conteo postetáxico (PTC) nos permiten valorar el grado de RNM y por este motivo se utilizó estas dos aplicaciones.(10,13). El 17% de los pacientes presentaron un bloqueo intenso previo a la utilización de sugammadex y el 83% corresponde a bloqueo profundo (Gráfico 4). Esclareciendo términos, el bloqueo intenso es aquel que se produce una vez administrado el RNM y completado su tiempo de latencia, en la monitorización se lo evidencia por la ausencia de respuesta al TOF y al PTC. El bloqueo profundo se lo considera como la fase que sigue después de un bloqueo intenso en el proceso de recuperación de la función NM. No existe respuesta al TOF, empieza con respuestas a estímulos simples sucesivos a un estímulo tetáxico (PTC) y termina con la aparición de la primera respuesta al TOF. Finalmente, el BNM moderado o quirúrgico es aquel sucesivo al profundo en el que se presenta 1-2 respuestas al TOF.(10-13).

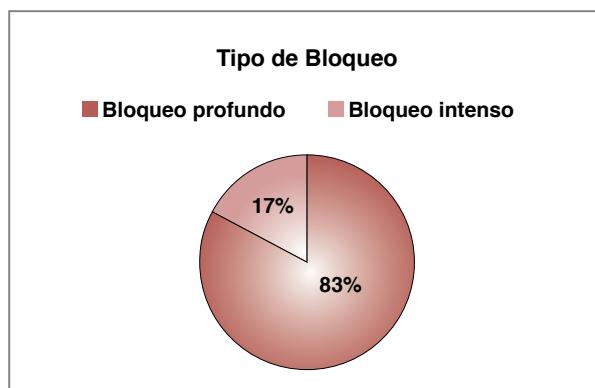


Gráfico 4. Grado de bloqueo previo a la reversión de la relajación muscular.

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.
A. Mena/N. Moyón).

Posterior al uso de sugammadex el 87,32% presentaron una reversión neuromuscular adecuada con ventilación espontánea, por ende fueron extubados y no se reportaron complicaciones, recordando que un TOF mayor a 0.9 es un requisito para extubación confiable ya que los músculos laríngeos recuperan sus reflejos.(9).

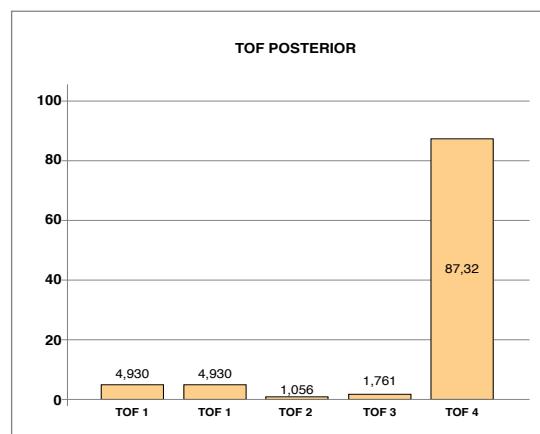


Gráfico 5. TOF posterior al uso de sugammadex

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.
A. Mena/N. Moyón).

Al administrar el primer bolo de sugammadex para la reversión de la relajación neuromuscular su dosis promedio fue de 175,47 mg/dl, con una media y moda de 200 mg/dl. El valor de la media y moda es compatible con la dosis de presentación de este fármaco (Tabla 2). Al inicio de la comercialización de este fármaco se sugirió que la dosis para reversión de la relajación muscular en bloqueo intenso es de 16 mg/dl, profundo: 4 mg/kg y moderado: 2 mg/kg. (14). Concordando con otros estudios de Llauroadó y Bart, existe una tendencia a disminuir la dosis pero aún no hay evidencia suficiente. En este estudio, una limitación importante fue la falta del registro del peso, sin embargo analizando la estadística del promedio (moda) de la primera dosis 175,47 mg/dl (200 mg/dl), nos da una orientación de que dosis menores podrían ser eficaces (1,25) y debe ser estudiado en futuro.

Tabla 2. Estadística del primer bolo de sugammadex.

| | |
|---------------------|----------|
| Media | 175,47 |
| Mediana | 200,00 |
| Moda | 200 |
| Desviación Estándar | 78,109 |
| Varianza | 6101,006 |
| Mínimo | 40 |
| Máximo | 400 |

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.
A. Mena/N. Moyón).

El 12.3% de los pacientes requirieron una dosis adicional de sugammadex. (Tabla 3), que en promedio fue de 100 mg/dl (Tabla 3-4). Lamentablemente en este estudio no se puede definir si la necesidad de una dosis complementaria se debe a que la dosis utilizada fue no adecuada para el grado de bloqueo ya que no contamos con la dosis de sugammadex mg/kg peso.

Tabla 3. Requerimiento de dosis complementaria de sugammadex

| | Frecuencia | % | % Acumulativo |
|-------|------------|------|---------------|
| SI | 35 | 12,3 | 12,3 |
| NO | 249 | 87,7 | 100,0 |
| Total | 284 | 100 | |

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.
A. Mena/N. Moyón).

Tabla 4. Segundo bolo de sugammadex

| | |
|---------------------|--------|
| Media | 124,57 |
| Mediana | 100,00 |
| Moda | 100 |
| Desviación Standard | 63,401 |

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.
A. Mena/N. Moyón).

Ante la administración de sugammadex se observó que su respuesta a la reversión de la relajación neuromuscular fue inmediata (menor a 5 minutos) en un 92.3%, mientras que una respuesta lenta se presentó en un 7,8% (mayor a 5 minutos). (Gráfico 6).

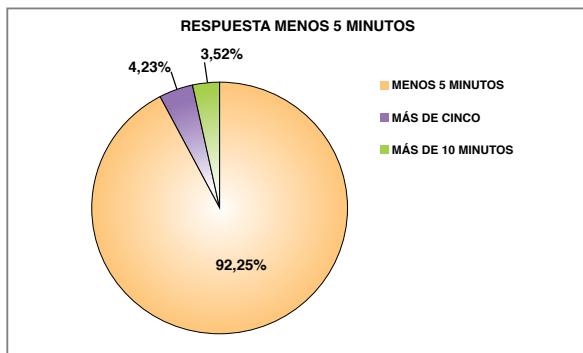


Gráfico 6. Tiempo de respuesta al sugammadex
(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.
A. Mena/N. Moyón).

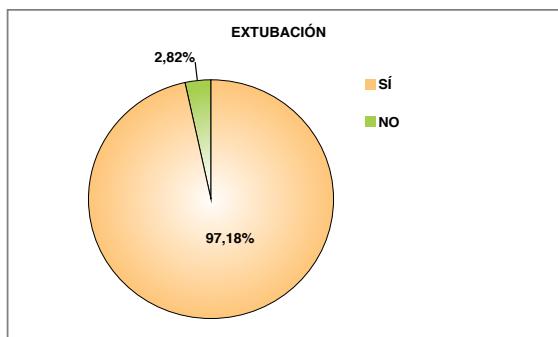
En la mayoría de estudios se ha encontrado que la reversión de la relación del TOF T4-T1 a 0.9 se alcanza en promedio a los 3 minutos con una correlación directa dosis dependiente, (15-17) en este estudio después de la administración de sugammadex el tiempo de reversión promedio fue a los 2,16 minutos (Tabla 5).

Tabla 5. Estadística de tiempo de respuesta al sugammadex

| | |
|------------|-------|
| Media | 2,16 |
| Mediana | 2,00 |
| Moda | 2 |
| Desviación | 2,293 |
| Varianza | 5,257 |

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.
A. Mena/N. Moyón).

De toda la muestra que fueron sometidos a relajación muscular con rocuronio el 97.18% de los pacientes presentaron ventilación espontánea tras el uso de sugammadex, se extubó sin complicaciones inmediatas y no se reportó relajación residual.

**Gráfico 7. Pacientes extubados posterior a la administración de sugammadex**

(Fuente: base de datos HCAM- Anestesiología 2011-2012.
A. Mena/N. Moyón).

DISCUSIÓN

El bloqueo neuromuscular es usado rutinariamente para permitir el acceso quirúrgico a las cavidades del cuerpo, especialmente en abdomen y tórax;(18) en este estudio el 38.7% de la muestra la relajación neuromuscular profunda e intensa fue utilizada en Cirugía General, seguido por Cardiotorácica con un 20.8%. Por otro lado el 9.2% de los procedimientos fueron Terapias Electroconvulsivas y Gastrostomías, que a pesar de que no son procedimientos quirúrgicos que se favorezcan de la RNM para mejorar el campo quirúrgico en si, la requieren para disminuir el traumatismo músculoesquelético y el dolor postoperatorio,(19) y al ser de corta duración presentan bloqueo intenso o profundo al finalizar el mismo. Además en pacientes embarazadas por su condición de estómago lleno requieren inducción de secuencia rápida que puede ser realizada adecuadamente con rocuronio pero a 4DE.

El sugammadex se utilizó en 284 pacientes con edades entre 2 años y máxima de 96 años, evidenciado la seguridad del fármaco ya que no se reportaron efectos adversos del mismo, considerando que no hay seguridad soportada con evidencia en menores de 2 años.(20,21).

El 89.8% de los pacientes en que se utilizó sugammadex estuvieron dentro del protocolo del servicio, mientras que el 10.2% se utilizó en situaciones como bradicardia, vía aérea difícil (VAD),(22) inducción de secuencia rápida, contraindicaciones de la neostigmina como la Distrofia Muscular de Steinert; que no estuvieron enmarcados en el protocolo. Aún no existe suficiente evidencia para incluir disritmias sin compromiso hemodinámico como parte del protocolo, sin embargo los casos de VAD como la situación de un paciente no ventilable no intubable o el caso de imposibilidad para intubar a un paciente al realizar ISR, son emergencias que justifican su uso.

A diferencia del tiempo de acción de la neostigmina, el sugammadex presenta un inicio de acción en un 92.3% menor a 5 minutos, este resultado es de mucha utilidad ya que en casos de vía aérea difícil o pacientes que fueron sometidos a procedimientos cortos como terapia electroconvulsiva y gastrostomías donde la relajación muscular es intensa o profunda, la reversión de la relajación muscular es rápida y segura para los pacientes.(23, 24, 25).

Aún no se ha determinado con estudios de suficiente nivel de evidencia que casos de enfermedades neuromusculares ameritan el uso de sugammadex, al momento existen reportes de casos de Enfermedad de Duchene, Miastenia Gravis, Distrofia Miotónica, entre otras; por lo que se debe analizar cada caso particularmente y esperar nuevas investigaciones que den los lineamientos apropiados.(27, 28).

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Al analizar la hoja de recolección de datos del uso del sugammadex se encontró deficiencias que se deben tomar en cuenta para la recolección de datos futuro como peso del paciente y adecuado registro de TOF y PTC.

CONCLUSIONES

Sugammadex es un fármaco con eficacia elevada para la reversión de la relajación NM dependiendo del grado del mismo y la dosis, ha demostrado alta seguridad. Como todo fármaco sus indicaciones son específicas y deben ser reguladas más estrictamente por su alto costo y baja disponibilidad.

En conclusión la Tabla 6 resume las indicaciones recomendadas para el Protocolo de uso de Sugammadex del HCAM, basadas en los resultados de este estudio y la evidencia disponible hasta el momento.

Tabla 6. Indicaciones de uso de sugammadex para la reversión de relajación neuromuscular con rocuronio

| Bloqueo Neuromuscular Residual que no responde a neostigmina y atropina |
|---|
| Bloqueo Neuromuscular Profundo* |
| Bloqueo Neuromuscular Intenso* |
| Contraindicación de Uso de atropina o neostigmina** |
| Condición de paciente: "no ventilable, no intubable" |
| Inducción de Secuencia rápida con imposibilidad para intubación |
| Reacciones alérgicas y anafilaxia al rocuronio. ⁽²⁸⁾ |

* Incluye procedimientos en los que se ha utilizado relajación con bolos, infusión continua, inducción de secuencia rápida a 4DE, procedimientos cortos que se requiera relajación muscular.

** Reacciones alérgicas, enfermedades cardiovasculares con compromiso del estado hemodinámico, distrofia miotónica de Steinert.

RECOMENDACIONES

Es importante y necesario mantener vigente el Protocolo de uso de sugammadex en el HCAM para regular el uso de este fármaco por su alto costo que aún limita su accesibilidad no debe ser suministrado innecesariamente.

Dentro del Protocolo se debe incluir el uso obligatorio de monitorización con aceleromiografía para definir el grado de bloqueo y el método adecuado de reversión si lo amerita. Considerando que si el TOF es mayor a 1 se puede revertir con atropina y neostigmina, pero si el grado de bloqueo es mayor o si hay contraindicación del uso de estos fármacos se deben seguir las indicaciones descritas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Llaurado Sandra, et al, Sugammadex Ideal Body Weight Dose Adjusted by Level of Neuromuscular Blockade in Laparoscopic Bariatric Surgery, *Anesthesiology*, 2012; 117:1
2. Welliver Mark, Discovery, development, and clinical application of sugammadex sodium, a selective relaxant binding agent. *Drug Design Devel Ther*, 2008; 2:49–59
3. Girish P. New Concepts in Neuromuscular blockade: Emphasis on Postoperative Residual Paralysis, 2012
4. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, et, Posoperative residual Paralysis in outpatients versus inpatients, *Anesthanalg*, 2006; 102: 426-9
5. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH et al: Residual Neuromuscular Blockade and Critical Respiratory events in the post anesthesia care unit, *Anesthanalg*, 2008; 107: 130-7
6. Varios Autores, Perfil farmacológico de la Neostigmina, disponible en <http://www.librosdeanestesia.com/guiafarmacos/Neostigmina.htm>
7. Suy K, Morias K, Cammu G, et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium- induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*, 2007; 106:283–8
8. Williamson C, et. at. Rocuronium and Sugammadex of Rapid Sequence Induction of Obstetric General Anesthesia, *Act Anaesthesiol Scan*, 2011; 55(6):694-699
9. Miller Ronald, et al. *Anesthesia. Neuromuscular Monitoring*. Chapter 47, Ed Churchill Livingstone, 2010.
10. Longnecker David, *Anestesiología, Monitorización y tratamiento del bloqueo neuromuscular*, Capítulo 33, ed. Mc GraHill, 2010.
11. Veiga P. Sugammadex reversal efficacy and security vs neostigmine in the rocuronium- induced neuromuscular blockade in paediatric patients. *Eur J Anaesthesiology*, 2011, 28:153-155
12. Takashi Kawano, Successful management of rocuronium-induced anaphylactic reactions with sugammadex: a case report. *J Clin Anesthesia*, 2011; 33:24-28
13. Morgan Edward, *Clinical Anesthesiology, Neuromuscular Blocking Agents Chapter 9*, 2010
14. Bridion, INN-sugammadex – Europa, www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document.../WC500052310.pdf
15. Arezou Sadighi Akha, Sugammadex: Cyclodextrins, Development of Selective Binding Agents, Pharmacology, Clinical Development, and Future Directions. *Anesthesiology Clin*, 2010 28:691–708
16. Suy K, Morias K, Cammu G, et al. Effective reversal of moderate rocuronium- or vecuronium- induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*, 2007; 106:283–8 David L. McDonagh. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Sugammadex for the Reversal of Rocuronium-induced Neuromuscular Blockade in Elderly Patients. *Anesthesiology*, 2012; 114:2-8
17. Hunter Jennifer, New Neuromuscular Blocking Drugs. *N Engl J Med*, 1995; 332:1691-1699
18. González J. Anestesia en Terapia Electroconvulsivante. *Rev Esp Anest Reanima*, 2007; 54:414-420
19. Veiga, Sugammadex reversal efficacy and security vs neostigmine in the rocuronium- induced neuromuscular blockade in paediatric patients. *Eur J Anaesthesiology*, 2011; 28:153-155
20. Cameron, Case report: sugammadex used to successfully reverse vecuronio-induced neuromuscular blockade in a 7 month old infant. *Pediatric Anesthesia*, 2011, 27:1073-1088
21. Bisschops MMA, Holleman C, Huitink JM. Can sugammadex save a patient in a simulated “cannot intubate, cannot ventilate” situation? *Anaesthesia*, 2010; 65:936–41
22. Calado F. Reversal of neuromuscular blockade with sugammadex.cost-effectiveness analysis. *Anaesthesia*, 2010; 66:996–82
23. Ackerman AG. Availability and storage of sugammadex for emergency use. *Anaesthesia*, 2011; 66:132–143
24. Aaron K. Neostigmine versus Sugammadex: Which, When, and How Much?, *Anesthesiology*, 2010; 113:1010 –11
25. Schaller SJ. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology*, 2010; 113(5):1054-60
26. Bart P. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic Model for the Reversal of Neuromuscular Blockade by Sugammadex. *Anesthesiology*, 2009; 110:95-105
27. Bridion, INN-sugammadex – Europa, www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document.../WC500052310.pdf