



ARTÍCULO DE REVISIÓN
 Vol. 31. No. 2 Abril-Junio 2008
 pp 139-145

Sugammadex Nueva alternativa para la reversión de la relajación neuromuscular

Dr. Raúl Carrillo-Esper,* Dr. Rogelio Sánchez-García,** Dra. Elsa Elisa Jiménez-Morales***

- * Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía. Coordinador del Consejo Consultivo del Colegio Mexicano de Anestesiología.
 ** Residente Primer Año Medicina del Enfermo en Estado Crítico Fundación Clínica Médica Sur.
 *** Residente Primer Año Anestesiología Fundación Clínica Médica Sur.

Solicitud de sobretiros:

Colegio Mexicano de Anestesiología, A.C.
 Nueva York No. 32 despacho 803
 Col. Nápoles C.P. 03810 Deleg. Benito Juárez
 México, D.F.
 Tel. 5669-4659, 5669-1457
 E-mail: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

Recibido para publicación: 13-01-08
 Aceptado para publicación: 05-02-08

RESUMEN

Las ciclodextrinas son moléculas formadas por varias moléculas de glucosa cuya estructura semeja un anillo, con una capa externa hidrofílica y una porción interna lipofílica, que tridimensionalmente adopta la forma de una dona. El sugammadex es una ciclodextrina modificada diseñada para encapsular agentes relajantes musculares no despolarizantes aminoesteroides. Ha sido estudiada en modelos animales y estudios clínicos en donde se ha demostrado su efectividad y margen de seguridad. El sugammadex se une al agente bloqueador neuromuscular y lo encapsula, haciendo innecesario el uso de inhibidores de colinesterasa. Por su innovador mecanismo de acción y relativa carencia de efectos colaterales su inclusión en el armamentario terapéutico del anestesiólogo impactará en la práctica cotidiana de la anestesiología. El objetivo de este trabajo es revisar los conceptos actuales sobre el sugammadex.

Palabras clave: Ciclodextrinas, sugammadex, bloqueadores neuromusculares, rocuronio.

SUMMARY

Cyclodextrins are large molecules of various numbers of glucose molecules bound in a ring-like structure. This creates a hydrophilic outer layer with a lipophilic inner core. Sugammadex is a modified cyclodextrin designed to encapsulate aminosteroid nondepolarizing muscle relaxing agents. It has been successfully tested in animals and humans. It has been shown to be well tolerated and effective in humans. Sugammadex binds neuromuscular blocking agents and encapsulates them, making cholinesterase inhibitors unnecessary. Due to its rapid onset of action and relative lack of side effects, this drug promises to change the method of anesthesia delivery. This review summarizes the literature of the drug.

Key words: Cyclodextrins, sugammadex, neuromuscular blockers, rocuronium.

El sugammadex es una nueva clase de ciclodextrina que funciona como encapsulador específico de relajantes musculares aminoesteroides. El descubrimiento del efecto encapsulador de estos medicamentos es resultado del trabajo del Dr. Anton Bom y colaboradores al estudiar las moléculas de ciclodextrina como transportadoras y encapsuladoras del rocuronio^(1,2).

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos con anillos D-glucosil alfa-1,4, que pueden contener 6 (α -ciclodextrinas), 7 (β -ciclodextrinas) u 8 (γ -ciclodextrinas) anillos D-Glucosil⁽³⁾. Su estructura tridimensional consiste de una cavidad hidrofóbica y un exterior hidrofílico debido a la presencia de grupos polares hidroxilo, por lo que son hidrosolubles y biológicamente estables. Por esta razón las ciclodextrinas se han

utilizado y son aprobadas por la FDA (Food and Drug Administration) como solventes de diferentes anestésicos como el propofol, midazolam, bupivacaína y sulfentanil. Las γ -ciclodextrinas semejan una dona en donde el orificio es la cavidad lipofílica con un diámetro de 7.5 -8.3Å⁽⁴⁾. Esta cavidad atrae y une moléculas formando complejos.

Se ha demostrado una gran afinidad del rocuronio por la molécula de ciclodextrina modificada denominada Org 25969 a la que se denominó sugammadex (Su, por sugar, gammadex, por su estructura molecular γ -ciclodextrin). Esta molécula encapsula y antagoniza el bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio⁽⁵⁾ (Figura 1).

El descubrimiento de esta nueva ciclodextrina, dio lugar al desarrollo de protocolos de investigación básicos y clínicos para evaluar las propiedades de encapsulación con el objetivo de revertir el efecto de los relajantes musculares no despolarizantes, en especial del rocuronio.

FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Epemolu y colaboradores encontraron que la rápida inactivación de los relajantes musculares por el Org 25969 se llevaba a cabo en el compartimiento extracelular a través de un gradiente de concentración⁽⁶⁾.

El sugammadex disminuye rápidamente la concentración de relajante muscular en el plasma, no unido al receptor neuromuscular, y esto permite establecer un gradiente y flujo de relajante hacia el torrente sanguíneo, donde es rápidamente encapsulado. Las moléculas de sugammadex tienen la capacidad de penetrar al tejido y formar complejos con el rocuronio. El complejo formado es de alta afinidad, tiene una muy baja tasa de disociación y no interactúa con el receptor de acetilcolina ni con la acetilcolinesterasa. La elevada afinidad del sugammadex por el rocuronio y vecuronio ha sido comparada con la de otras moléculas esteroideas y no esteroideas como la cortisona, hidrocortisona, aldosterona, atropina y verapamil con las que forma complejos, pero éstos son 120 a

700 veces más débiles debido a que no existen interacciones electrostáticas con los grupos carboxílicos de sus moléculas⁽⁷⁾. La interacción del sugammadex con otros relajantes neuromusculares como la succinilcolina y los derivados benzilquinolínicos (atracurio, cis-atracurio y mivacuronio) y anestésicos como propofol y sevoflurano es mucho más baja o inexistente respecto a los relajantes musculares no despolarizantes aminoesteroides. La excreción de las ciclodextrinas es por vía renal en las primeras 8 horas de administrado y va en paralelo a la eliminación renal del rocuronio.

Estudios específicos sobre la acción del sugammadex en presencia de anomalías en la perfusión renal y alteraciones ácido-base han demostrado que no interfieren con su actividad⁽⁸⁾.

ENCAPSULACIÓN POR SUGAMMADEX

El mecanismo de interacción del sugammadex con el rocuronio es a través de la encapsulación por medio de fuerzas de van der Waals e interacciones hidrofóbicas, lo que mantiene al relajante muscular dentro de la cavidad del sugammadex (Figura 2). El sitio activo de unión del relajante muscular es el grupo amino, el cual se une termodinámicamente con los grupos carboxilos de la molécula de sugammadex, lo que evita cualquier otra unión activa de ambas moléculas⁽⁵⁾.

Aunque los relajantes amino-esteroides tienen un cuarto a un tercio del tamaño de las ciclodextrinas, su encapsulación es incompleta⁽⁹⁾.

La modificación de las ciclodextrinas, como la realizada con el sugammadex permite mejorar la encapsulación y la unión entre ambas moléculas. Los sitios modificados son los grupos hidroxilo en el segundo, tercero y sexto carbonos de los átomos de glucosa de base (Figura 3).

Para incrementar el tamaño de la cavidad de las ciclodextrinas, se modificó la estructura molecular sustituyendo cada sexto carbono de un grupo hidroxilo por un carboxilo tioether. (CH₂SCH₂CH₂CO₂Na) (Figura 4).

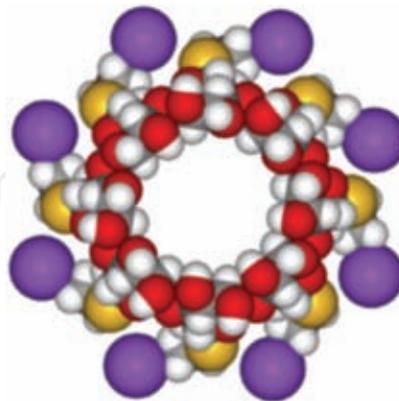
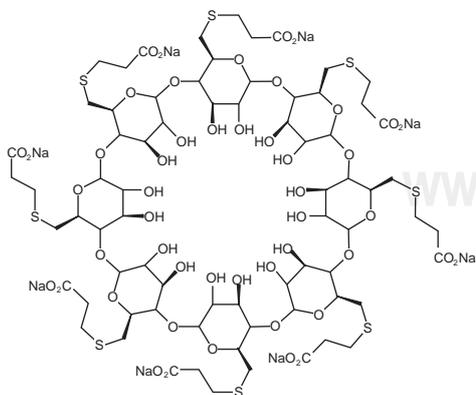


Figura 1. Estructura del Org 25969 (Sugammadex).

Este nuevo arreglo no sólo incrementa el tamaño y profundidad de la cavidad sino también el área de interacciones lipófilicas con la molécula de rocuronio (Figura 5).

Los grupos aniónicos carboxilo proveen afinidad adicional para la molécula de rocuronio, sobre todo hacia el grupo amino cargado positivamente⁽⁹⁾.

Dada la afinidad confirmada entre el sugammadex y el rocuronio, Ploeger y colaboradores, desarrollaron un modelo farmacocinético y farmacodinámico de tres fases que expresa la interacción entre sugammadex y rocuronio: (Figura 6).

1. Sugammadex libre
2. Rocuronio libre
3. Complejo rocuronio-sugammadex.

El modelo de Ploeger y colaboradores fue validado para simular las interacciones del sugammadex y el rocuronio^(10,11).

ESTUDIOS EN ANIMALES

En modelos animales se ha confirmado la eficacia del sugammadex como agente revertidor de la relajación muscular. Miller y Bom, utilizaron preparaciones de hemidiafragmas de ratones con el nervio frénico intacto, en las que se registraban las contracciones isométricas producidas por estimulación eléctrica. Se administraron diferentes relajantes musculares (vecuronio, rocuronio, rapacuronio y pancuronio) hasta alcanzar bloqueo de 90% del tren de cuatro y confirmarse la parálisis, posteriormente se aplicaron dosis ascendentes de sugammadex y se registró el tiempo en el que desaparecía la parálisis. Los hallazgos indicaron que los relajantes musculares amino-esteroides rocuronio, rapacuronio, vecuronio y pancuronio fueron revertidos efectivamente. El mejor efecto se presentó con el rocuronio, seguido del rapacuronio, vecuronio y pancuronio respectivamente. Los relajantes

musculares, succinilcolina, atracurio y mivacurio no se revirtieron⁽¹²⁾.

En un modelo que utilizó cerdos de Guinea, en una primera fase se administraron dosis de relajantes musculares en infusión hasta alcanzar un bloqueo de 90% del tren de cuatro, monitorizándolo en el nervio ciático. Posteriormente se permitió la recuperación espontánea y se determinó el tiempo en la que ocurría. En la segunda fase, se repetía la infusión del relajante muscular y se administraba un bolo intravenoso de sugammadex de 1 mg/kg observándose que todos los relajantes amino-esteroides fueron revertidos en menos de 1 minuto a 90% del tren de cuatro⁽¹³⁾.

En otro estudio en donde su utilizó un modelo felino, se observó que posterior a la inducción de parálisis con un bolo inicial e infusión continua de rocuronio al 10% usando tren de cuatro en el nervio tibial para monitorizar la relajación, la recuperación espontánea del 90% del bloqueo

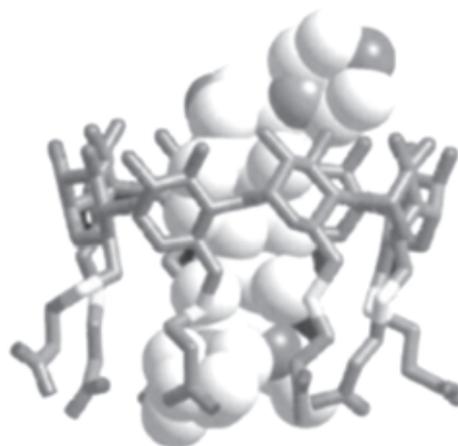


Figura 2. Molécula de rocuronio encapsulada por una molécula de sugammadex (Org 25969).

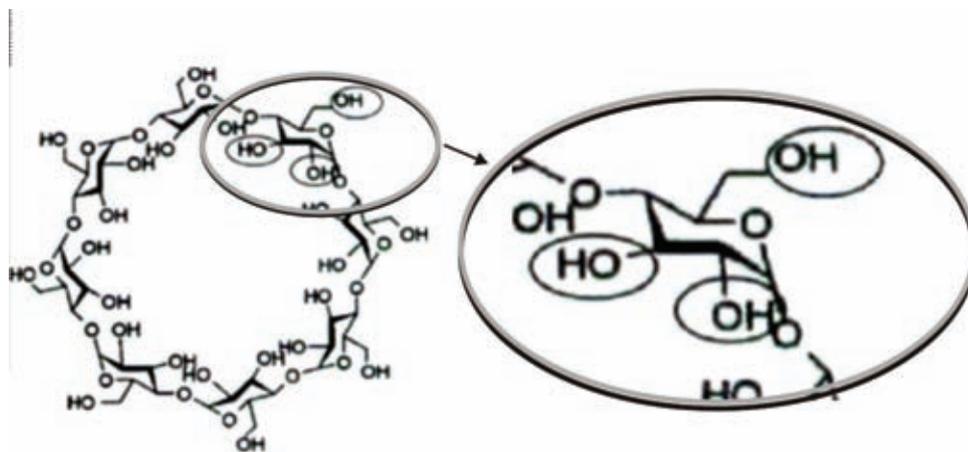


Figura 3. Ciclodextrina gamma en forma natural, en donde se muestran los grupos hidroxilo que pueden ser modificados.

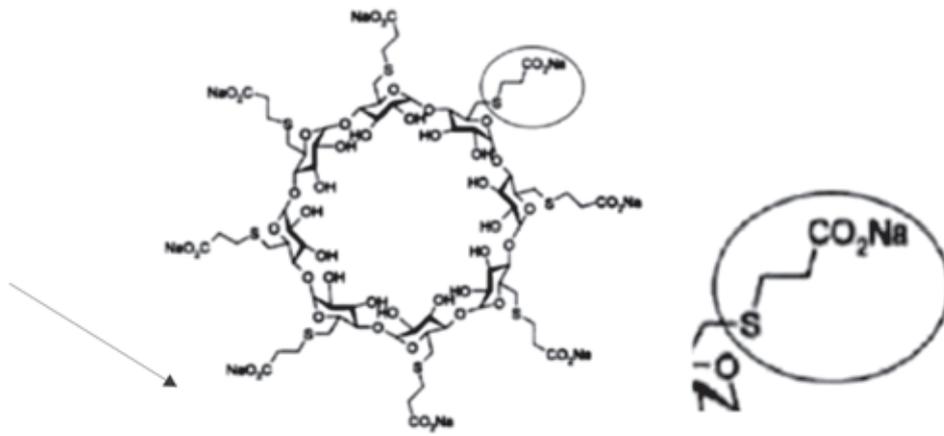


Figura 4. Molécula de ciclo-dextrina en donde se ha sustituido cada sexto carbono de un grupo hidroxilo por un grupo carboxil tiether para obtener el sugammadex.

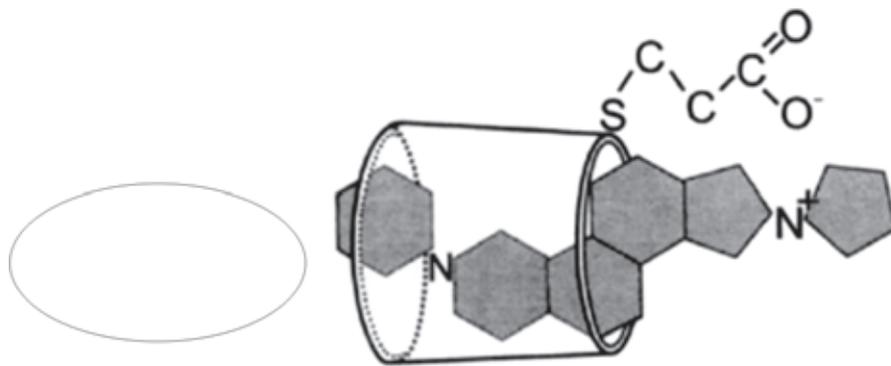


Figura 5. Encapsulación del rocuronio por una molécula de sugammadex, en donde se observa la extensión carboxil tiether de la ciclodextrina.

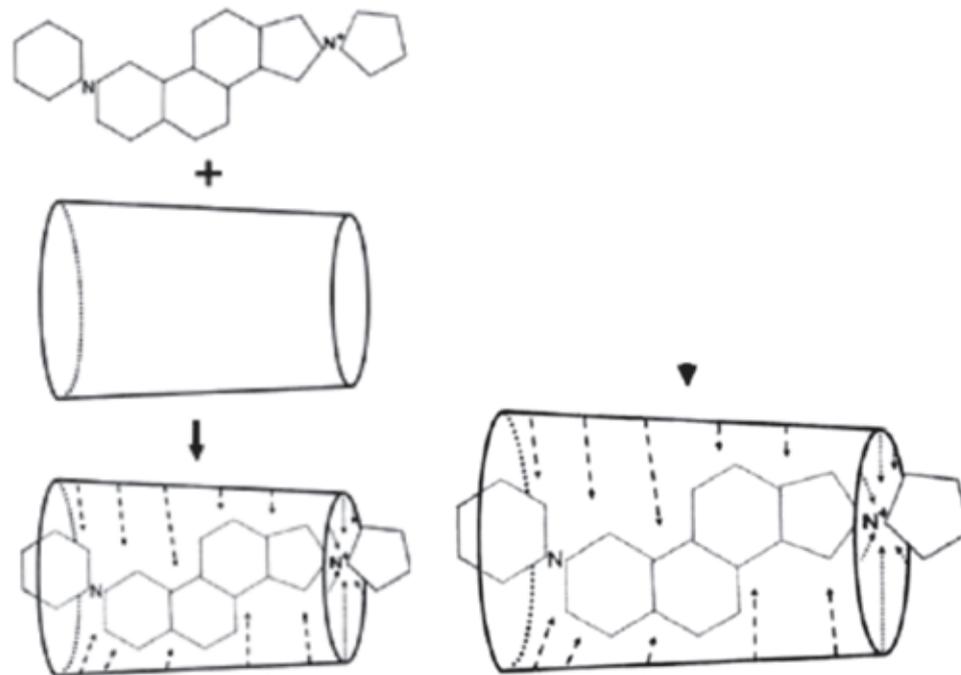


Figura 6. Las flechas interrumpidas representan las atracciones hidrofóbicas y termodinámicas. Las flechas que apuntan hacia el grupo amonio del rocuronio representan las interacciones electrostáticas con el grupo carboxilo de la ciclodextrina del sugammadex.

fue de 6.2 minutos, y posterior a la infusión de sugammadex fue de 1.3 minutos sin repercusiones hemodinámicas importantes⁽¹⁴⁾.

Un estudio con monos Rhesus a los que se les administró anestesia intravenosa con pentobarbital y ketamina, realizándose tren de cuatro basal en el nervio ulnar, se indujo parálisis con rocuronio o vecuronio hasta alcanzar 90% de bloqueo. En una primera fase se monitorizó la recuperación espontánea y en la segunda fase se registró después de 1 mg/kg de sugammadex, considerando la recuperación al 50%, 75% y 90% del tren de cuatro. Los resultados de este estudio se muestran en el cuadro I. Un dato relevante fue la rapidez con la que se obtuvo reversión de la relajación muscular con sugammadex⁽¹⁵⁾.

De Boer y colaboradores utilizaron 2 grupos de gatos como modelo experimental, los cuales fueron anestesiados y posteriormente paralizados con 820 $\mu\text{mol/kg}$ de rocuronio, monitoreando la relajación con tren de cuatro en el nervio tibial. Noventa minutos después, se ocluyeron ambas arterias renales. En el grupo 1 se registró el tiempo de recuperación espontánea y en el grupo 2 el tiempo de recuperación posterior a la administración de sugammadex a dosis de 2,300 nmol/kg. La recuperación espontánea de la relajación muscular en el grupo 1 no presentó modificaciones. En el grupo 2 se observó que la parálisis se revertía 10 veces más rápido. De esta manera los resultados de este estudio demostraron que el efecto del sugammadex no se modificaba al excluirse el flujo sanguíneo y la función renal⁽¹⁶⁾.

Miller y Bom realizaron un estudio para evaluar si las alteraciones ácido-base provocaban cambios en la actividad del sugammadex. Para esto llevaron a cabo un protocolo en el que anestesiaron cerdos de Guinea y los paralizaron con rocuronio hasta llevarlos a 25% del tren de cuatro, registrándolo en el músculo gastrocnemio. Posteriormente se indujo acidosis y alcalosis metabólica inyectando ácido láctico y bicarbonato de sodio respectivamente, y las alteraciones respiratorias (acidosis y alcalosis) se indujeron con modificaciones en la ventilación mecánica. Inicialmente se registró la recuperación espontánea de la relajación muscular, posteriormente se administró sugammadex 1 mg/kg en forma intravenosa a cada grupo. Los resultados mostraron una rápida y completa recuperación del bloqueo neuromuscular tras recibir sugammadex, en comparación con la recuperación espontánea que tomaba de 4 a 9 minutos. Este estudio permitió demostrar la efectividad del sugammadex independientemente del estado ácido-base⁽¹⁷⁾.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Fase I

El primer estudio documentado de sugammadex en humanos fue publicado por Gijzenbergh y colaboradores⁽¹⁸⁾

Cuadro I. Tiempo de recuperación (minutos) en forma espontánea y posterior a la administración de sugammadex.

(Modificado de *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:100).

Tren de cuatro	Tiempo de recuperación espontánea	Tiempo de recuperación después de sugammadex 1 mg/kg
Rocuronio		
0.5	7.4 minutos	0.5 minutos
0.75	10.2 minutos	0.9 minutos
0.9	14.5 minutos	1.9 minutos
Vecuronio		
0.5	12.7 minutos	1.5 minutos
0.75	17.4 minutos	2.4 minutos
0.9	23.1 minutos	4.4 minutos

en 2002. En este estudio se incluyó a 29 sujetos sanos que se asignaron a dos grupos que recibieron placebo o sugammadex en dosis que variaron de 0.8 a 8 mg/kg después de la relajación con rocuronio. No se presentaron efectos adversos en el grupo del sugammadex y el tiempo en revertir el efecto del relajante fue más rápido que con el placebo. El sugammadex a dosis de 0.8 mg/kg revirtió el efecto del relajante en promedio en 1 minuto comparado con 52 minutos del placebo. Este estudio permitió evaluar en sujetos sanos la efectividad, seguridad y tolerancia al sugammadex⁽¹⁹⁾.

Fase II

Los resultados de los estudios de fase II, han sido concordantes con los realizados en animales en cuanto a dosis-efectividad y estabilidad hemodinámica. Los primeros estudios y sus resultados se muestran en el cuadro II.

Estos resultados fueron confirmados por Suy y colaboradores, mediante un protocolo que incluyó a 79 individuos sanos entre 19 y 84 años, asignados a tres grupos, el primero recibió rocuronio y posteriormente sugammadex a dosis de 0.5 mg/kg a 4.0 mg/kg, al segundo se le administró vecuronio, y sugammadex a dosis de 0.5 a 8.0 mg/kg, y al tercero se administró placebo. El sugammadex se administró por vía intravenosa cuando la relajación respondía al 50% del tren de cuatro. Los resultados permitieron concluir que el sugammadex revirtió la relajación inducida por rocuronio y vecuronio en forma dosis-dependiente. La dosis más alta de sugammadex (8 mg/kg) revirtió ambos relajantes en menos de 2 minutos comparado con los 30 a 48 minutos del placebo⁽²⁴⁾.

De Boer y colaboradores desarrollaron un protocolo con la finalidad de confirmar la eficacia y seguridad de la reversión del rocuronio por sugammadex en el que se incluyó a 46 sujetos sanos que se anestesiaron con propofol, remifentanil y oxígeno, posteriormente se administró ro-

Cuadro II. Ensayos clínicos Fase II con sugammadex.

Shields^(20,21)

Diseño

Dosis inicial de rocuronio 0.6 mg/kg

Se infundió rocuronio para mantener tren de cuatro 2/4

Duración de la anestesia 2 horas o más

Dosis aleatoria de sugammadex 0.5-6.0 mg/kg.

Resultados

Tiempo de recuperación relacionada a la dosis (1.59 minutos)

Bien tolerado

Sin efectos adversos

Sin recurrarización

Khunt-Brady⁽²²⁾

Diseño

1 mg/kg de rocuronio (relajación profunda)

3 a 15 minutos después, placebo o sugammadex 2-16 mg/kg

Resultados

Reversión de parálisis profunda, en promedio 2.5 minutos a una dosis de 8 mg/kg

Sin efectos adversos

Vanacker⁽²³⁾

Diseño

Bolo intravenoso de rocuronio después de inducción con propofol

Mantenimiento con sevoflurano o propofol en forma aleatoria

Reversión con sugammadex, 2.0 mg/kg hasta la reaparición de 2/4 del tren de cuatro

Resultados

Tiempo promedio de recuperación de 1 minuto 50 segundos con propofol

Tiempo promedio de recuperación de 1 minuto 48 segundos con sevoflurano

No se presentó recurrarización.

curonio a dosis de 1.2 mg/kg y cinco minutos después se administró sugammadex de 2 a 16 mg/kg o placebo por vía intravenosa. Los resultados mostraron un menor tiempo de recuperación de la relajación neuromuscular inducida por rocuronio tras la administración de sugammadex de

manera dosis-dependiente y no se presentó recurrarización en ningún caso⁽²⁵⁾.

En un estudio multicéntrico se comparó la efectividad de la intubación de secuencia rápida entre succinilcolina a dosis de 1 mg/kg y la combinación de rocuronio a dosis de 1.2 mg/kg con la aplicación tres minutos después de sugammadex a dosis de 16 mg/kg. La secuencia de intubación rápida con rocuronio-sugammadex ofreció mejores condiciones de intubación con una rápida recuperación⁽²⁶⁾.

Los efectos colaterales asociados a sugammadex que se han reportado en estos estudios son: hipotensión, tos, náusea, vómito, boca seca, parosmia, QT prolongado y niveles elevados de N-acetil glucosaminidasa en la orina^(27,28).

Fase III

Actualmente se realizan estudios que evalúan la eficacia y seguridad del sugammadex en una amplia variedad de pacientes y escenarios clínicos de los que aún no se tienen los resultados⁽²⁹⁾.

CONCLUSIÓN

Las ciclodextrinas son moléculas complejas en forma de dona que tienen la capacidad de ser solventes y encapsuladoras de medicamentos. El sugammadex es una ciclodextrina modificada mediante la sustitución de cada sexto carbono del grupo hidroxilo por un carboxilo tioether que tiene la propiedad de encapsular relajantes neuromusculares aminoesteroides con especial afinidad para el rocuronio. Estudios experimentales en animales y clínicos Fase I, II y III han demostrado su eficacia y margen de seguridad como revertidor de relajación neuromuscular profunda y como parte de una nueva técnica de intubación de secuencia rápida a base de rocuronio-sugammadex. La dosis que se ha empleado en los diferentes ensayos clínicos va de 0.5 a 16 mg/kg, pero la dosis estándar es de 4 a 8 mg/kg. La disponibilidad de esta nueva molécula ampliará la gama del armamentario terapéutico del anestesiólogo, lo que de seguro impactará en la seguridad y calidad de la práctica cotidiana de la anestesiología.

REFERENCIAS

1. Bom A, Cameron K, Clark JK. Chemical chelation as a novel method of NMB reversal: discovery of Org 25969 [abstract]. *Eur J Anesthesiol* 2001;18:99.
2. Bom A, Bradley M, Camuron K. A novel concept of reversing neuromuscular block: chemical encapsulation of rocuronium bromide by a cyclodextrin-based synthetic-host. *Angew Chem Int Ed Engl* 2002;41:266-270.
3. Alvarez GJA. Muscle relaxants: novelties and future development. *Anesthesiologie and Reanimation* 2002;12:95-98.
4. Adam M, Bennetl DJ, Bon A. Cyclohextrin-derived host molecules as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide: synthesis and structure-activity. *J Med Chem* 2002;45:1806-1816.
5. Tarver GJ, Grove SJA, Buehanan K. 2-0-Substituted cyclodextrins as reversal agents for the neuromuscular blocker rocuronium bromide. *Bioorg Med Chem* 2002;10:1819-27.
6. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R. Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium

- concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology* 2003;632-637.
7. Zhang MQ. Drug specific cyclodextrins: the future of rapid neuromuscular block reversal. *Drugs Future* 2003;28:347-354.
 8. Bom A, Mason R, McIndewar L. Org 25969 causes rapid reversal of rocuronium-induced neuromuscular block, independent of acid-base status (abstract) *Anesthesiology* 2002:A-1009.
 9. Fielding S, Cameron L. MRI diffusion coefficient study of steroid cyclodextrin complexes. *Magn Reson Chem* 2002;40:S106-S109.
 10. Ploeger BA, Ruigt G, Danhol M. Pk/pd modeling of reversal of neuromuscular blockade by a chemically optimized cyclodextrin (abstract). *Clin Pharmacol Ther* 2004;75:80.
 11. Ploeger BA, Houwiiig H, Bom A, van Lersel T, Zollinger D, Danliof M. The reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the cyclodextrin Org 25069: model development and validation. Poster presented at the Annual Meeting of the Population Approach Group in Europe; June 2004, Upsala, Sweden.
 12. Miller S, Bom AH. Org 25969 causes selective reversal of neuromuscular blockade induced by steroidal NMBs in the mouse hemidiaphragm preparation (abstract). *Eur J Anesthesiol* 2001;18:100.
 13. Mason R, Bom A. Org 25969 causes selective reversal of neuromuscular block induced by steroidal NMBs in anaesthetized guinea pigs (abstract). *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:100.
 14. Hope F, Bom A. Org 25969 reverses rocuronium-induced neuromuscular blockade in the cat without important hemodynamic effects (abstract). *Eur J Anesthesiol* 2001;18:100.
 15. Van Fgmontl J, van de Pol F, Booij L, Bom A. Neuromuscular blockade induced by steroidal NMBs can be rapidly reversed by Org 23969 in anaesthetized monkey and cats (abstract). *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:100.
 16. De Boer HD, Van Egmond J. Reversal of profound rocuronium neuromuscular blockade by sugammadex. *Anesthesiology* 2003;99:632-637.
 17. Miller S, Bom AH. Org 25969 causes selective reversal of neuromuscular blockade induced by steroidal NMBs in the mouse hemidiaphragm preparation (abstract). *Eur J Anesthesiol* 2001;18:100.
 18. Gijsenbergh F, Ramael S, De Bruyn S, Reilbergen H, van Lersel T. Preliminar assessment of Org 25969 as a reversal agent for rocuronium in healthy male volunteers (abstract). *Anesthesiology* 2002:A1008.
 19. Gijsenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Lersel T. First human exposure to Org 25969: a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology* 2005;103:695-703.
 20. Shields M, Giovannelli M, Moppett L, Mahajan RR, Mirakhur RK. Deep neuromuscular block with Org 25969. Poster presented at the European Society of Anesthesia Congress; May 2005; Vienna, Austria.
 21. Shields M, Giovannelli R, Mirakhur RK, Moppeu L, Adams J, Hermens Y. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for the antagonism of prolonged rocuronium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006;96:36-43.
 22. Khunl-Brady K, Rex C, Kjacr CC, Larsen PB, Prins ME, Puhlinger F. Reversal of high dose rocuronium with Org 25969, Poster presented at the European Society of Anesthesia Congress: May 2005; Vienna, Austria.
 23. Vanacker B, Vermeyen K, Struys MRF. Reversal by Org 25969 is not affected by sevoflurane when compared with propofol. Poster presented at the European Society of Anesthesia Congress; May 2005; Vienna, Austria.
 24. Suy K, Morias K, Hans P, Heeringa M, Denmeyer I. Fast, effective and safe reversal of rocuronium and vecuronium-induced moderate neuromuscular block by the selective relaxant binding agent Org 25969, Poster presented at the American Society of Anesthesiologists Annual Meeting; October 2005; Atlanta, Ga.
 25. de Boer H, Marcus M, Schouten I, Heeringa M. Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) neuromuscular block by Org 25969: a multi-center dose finding and safety study. Poster presented at the American Society of Anesthesiologists. Annual Meeting; October 2005; Atlanta, Ga.
 26. Naguib M. Sugammadex: Another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 2007;104: 575-581.
 27. 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.
 28. Shields M, Giovanenelli M, Mirakhur RK. Org 25969 (sugammadex), a selective relaxant binding agent for antagonism of prolonged rocuronium induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 2006;96:201-206.
 29. Organon International, Organon reports positive results from phase III studies with novel agent to reverse muscle relaxation in anesthesia (press release) Available at http://www.organon.com/news/press_release_/2005_05_31_organon_reports_positive_results_from_phase_III_studies_with_novel_agent_o_reverse_muscle_relaxation_in_anesthesia.asp. Accessed May 26, 2005.