



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Monitorización Intraoperatoria del Bloqueo Neuromuscular
y la Presión Arterial con un solo Dispositivo (Tof-Cuff):
Estudio Comparativo con la Mecanomiografía
y la Presión Arterial Invasiva.

D^a. Gloria María Veiga Ruiz

2015



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Luis Fernando Carballo Álvarez, Profesor Titular de Universidad del Área de Medicina Interna y Presidente de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada "**MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR Y LA PRESIÓN ARTERIAL CON UN SOLO DISPOSITIVO (TOF-CUFF): ESTUDIO COMPARATIVO CON LA MECANOMIOGRAFÍA Y LA PRESIÓN ARTERIAL INVASIVA.**", realizada por **D^a. Gloria María Veiga Ruiz**, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. José Luis Aguayo Albasini y D. Blas García Rojo, esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 16 de abril de 2015, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 26 de abril de 2015



Doctorando: D^a. Gloria María Veiga Ruiz

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

**Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. BLAS GARCÍA ROJO, Profesor asociado, Doctor de Universidad del Área de CIENCIAS DE LA SALUD, en el Departamento de CIRÚGÍA, OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA Y PEDIATRÍA, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR Y LA PRESIÓN ARTERIAL CON UN SOLO DISPOSITIVO (TOF-CUFF): ESTUDIO COMPARATIVO CON LA MECANOMIOGRAFÍA Y LA PRESIÓN ARTERIAL INVASIVA", realizada por D. GLORIA MARÍA VEIGA RUIZ, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de MARZO de 2015

Fdo: Blas García Rojo



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. José Luis Aguayo Albasini, Profesor Titular de Universidad del Área de Cirugía en el Departamento de Cirugía, Pediatría Obstetricia y Ginecología, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada " MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR Y LA PRESIÓN ARTERIAL CON UN SOLO DISPOSITIVO (TOF-CUFF): ESTUDIO COMPARATIVO CON LA MECANOGRAFÍA Y LA PRESIÓN ARTERIAL INVASIVA", realizada por D^a. Gloria María Veiga Ruiz, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 25 de Marzo de 2015

Dr. José Luis Aguayo Albasini
Prof. Titular de Cirugía
Jefe de Servicio de Cirugía General

**MONITORIZACIÓN INTRAOPERATORIA DEL BLOQUEO
NEUROMUSCULAR Y LA PRESIÓN ARTERIAL CON UN SOLO
DISPOSITIVO (TOF-CUFF): ESTUDIO COMPARATIVO CON LA
MECANOGRAFÍA Y LA PRESIÓN ARTERIAL INVASIVA.**

Gloria María Veiga Ruiz

A Juan y a mis padres

AGRADECIMIENTOS

La realización de una Tesis Doctoral supone un gran trabajo y dedicación, y para su elaboración he contado con la ayuda y colaboración de un grupo de personas a quienes agradezco su ayuda y dedico este trabajo.

Quiero manifestarle mi gratitud a los Directores de esta tesis y Profesores, Don Blas García Rojo y Don José Luis Aguayo Albasini, por compartir conmigo sus conocimientos, y por su interés, dedicación, motivación y apoyo. Ha sido un privilegio poder contar con su guía y ayuda.

Mi sincero agradecimiento para el Doctor Don José Antonio Álvarez-Gómez, siendo una modelo en el ámbito de la investigación, me siento muy afortunada de que despertara en mí el interés por la investigación, y haberme brindado muchas oportunidades a lo largo de mi carrera.

Un destacado agradecimiento es para las Doctoras Doña María Elena Estellés Montesinos, María Encarnación Morales y Nuria Domínguez, por su buena disposición para apoyar mi trabajo, pero sobre todo, quiero dedicarles esta tesis por su cariño y su amistad.

Quiero agradecerle al Dr. Josep Rodiera que confiara en mi para desarrollar este estudio, a Javier Corral y Ricardo Ruiz de RGB Medical Devices, por facilitarme el uso del prototipo TOF-Cuff, y al Dr. Guillermo Porta Vila por permitirme utilizar sus esquemas y dibujos en esta tesis doctoral.

También dedico esta tesis a los doctores Javier Orozco, Javier García Cayuela, Mario Parreño Caparrós y Natalia Navarro por su colaboración en la recogida de datos, ya que sin su ayuda no podría haberlo llevado a cabo. Por esa razón quiero expresarles aquí mi agradecimiento sincero.

Y por encima de todo, y con todo mi cariño a Juan, a mis padres y a mi abuela por su amor, confianza, paciencia y su apoyo incondicional todo este tiempo. Y, por último, se lo dedico a quien vendrá.

ÍNDICE GENERAL

Agradecimientos.....	3
Índice.....	5
Lista de abreviaturas.....	10
Índice de figuras.....	13
Índice de tablas.....	16
1. Justificación del estudio Objetivos	18
2. Introducción.....	23
2.1. Anatomía de la unión neuromuscular.....	25
2.2. Fisiología de la unión neuromuscular.....	27
2.3. Agentes bloqueantes neuromusculares.....	29
2.3.1. Clasificación.....	31
2.3.1.1. Agentes bloqueantes neuromusculares despolarizantes.....	32
2.3.1.2. Agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes.....	34
2.3.1.2.1. Bencilisoquinolínicos.....	36
2.3.1.2.1.1. Atracurio.....	37
2.3.1.2.1.2. Cisatracurio.....	37
2.3.1.2.2. Aminoesteroides.....	38
2.3.1.2.2.1. Vecuronio.....	38
2.3.1.2.2.2. Rocuronio.....	40
2.4. Monitorización de la relajación neuromuscular.....	41
2.4.1 Ventajas del uso rutinario de un estimulador nervioso.....	42
2.4.2. Principios de la estimulación nerviosa periférica.....	43

2.4.3. Patrones de estimulación nerviosa.....	45
2.4.3.1. Estímulo sencillo o único (“ <i>single twitch</i> ”).....	46
2.4.3.2. Tren de cuatro (“ <i>train of four</i> ”).....	47
2.4.3.3. Estimulación tetánica.....	49
2.4.3.4. Contaje postetánico (“ <i>post-tetanic count</i> ”).....	50
2.4.3.5. Doble ráfaga (“ <i>double burst</i> ”).....	53
2.4.4. Métodos de registro.....	54
2.4.4.1. Mecanomiografía	55
2.4.4.2. Electromiografía	56
2.4.4.3. Aceleromiografía	59
2.4.4.4. Kinemiografía	60
2.4.4.5. Fonomiografía	61
2.4.5. Lugares de estimulación nerviosa.....	61
2.5. Monitorización de la transmisión neuromuscular en la práctica clínica.....	65
2.5.1. Inducción e intubación.....	65
2.5.2. Relajación quirúrgica intraoperatoria.....	65
2.5.3. Recuperación y extubación.....	66
2.6. Grados de bloqueo neuromuscular.....	67
2.6.1. Bloqueo intenso.....	68
2.6.2. Bloqueo profundo.....	68
2.6.3. Bloqueo moderado.....	68
2.6.4. Fase de recuperación.....	69
2.7. Bloqueo neuromuscular residual.....	69

2.7.1. Definición.....	70
2.7.2. Incidencia.....	72
2.7.3. Efectos adversos.....	75
2.8. Reversión del bloqueo neuromuscular no despolarizante.....	76
2.8.1. Inhibidores de la acetilcolinesterasa.....	77
2.8.2. Sugammadex.....	79
2.9. Monitorización de la presión arteial.....	82
2.9.1. Monitorización no invasiva.....	83
2.9.1.1. Técnicas automáticas.....	83
2.9.1.2. Auscultación de los ruidos de Korotkoff.....	84
2.9.1.3. Palpación o detección con Doppler de flujo.....	84
2.9.2. Monitorización invasiva	85
3. Material y método.....	86
3.1. Descripción de las variables primarias y secundarias.....	87
3.1.1. Variable principal.....	87
3.1.2. Variables secundarias.....	88
3.2. Sujetos del estudio.....	88
3.2.1. Criterios de inclusión y exclusión.....	89
3.2.1.1. Criterios de inclusión.....	89
3.2.1.2. Criterios de exclusión	89
3.2.2. Retirada de los sujetos.....	91
3.3. Desarrollo del estudio.....	91
3.3.1. Visita preanestésica/selección.....	92
3.3.2. Visita anestésica.....	92

3.3.2.1. Evaluación preoperatoria en el área de premedicación.....	92
3.3.2.2. Intraoperatorio.....	93
3.3.2.2.1. Monitorización del bloqueo neuromuscular.....	93
3.3.2.2.2. Técnica anestésica.....	96
3.3.2.3. Evaluación postanestésica.....	98
3.4. Especificaciones del dispositivo TOF-Cuff.....	99
3.5. Uso previsto.....	108
3.6. Análisis estadístico.....	109
3.6.1. Objetivo principal.....	109
3.6.2. Objetivos secundarios.....	113
3.6.3. Justificación del tamaño muestral.....	114
3.7. Estudio complementario de validación del dispositivo TOF-Cuff para la monitorización de la presión arterial no invasiva.....	114
3.7.1. Variable principal y variables secundarias	114
3.7.2. Sujetos del estudio.....	115
3.7.3. Desarrollo del estudio.....	116
3.7.4. Análisis estadístico.....	118
4.Resultados.....	119
4.1. Resultados de la monitorización del bloqueo neuromuscular con el dispositivo TOF- Cuff.....	120
4.1.1. Datos poblacionales.....	121
4.1.2. Parámetros de seguridad.....	121
4.1.3. Análisis de datos.....	122

4.2. Resultados de la monitorización de la presión arterial de forma no invasiva con el dispositivo TOF- Cuff.....	134
4.2.1. Datos poblacionales.....	134
4.2.2. Parámetros de seguridad.....	135
4.2.3. Análisis de datos.....	136
5. Discusión.....	138
6. Conclusiones.....	152
7. Anexos.....	154
8. Bibliografía.....	166

LISTA DE ABREVIATURAS

- ABNM: agentes bloqueantes neuromusculares
- ABNMD: agentes bloqueantes neuromusculares despolarizantes
- ABNMND: agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes
- Ach: acetilcolina
- AChasa: acetilcolinesterasa
- ADP: adenosina difosfato
- AMG: aceleromiografía
- AP: aductor del pulgar
- ASA: clasificación de la American Society of Anesthesiology, referente al estado físico de los pacientes en preanestesia
- ATP: adenosina trifosfato
- BNM: bloqueo neuromuscular
- BNMR: bloqueo neuromuscular residual
- CAPE: del inglés, Clinical Anaesthesiology Programme
- CEIC: Comité de Ética e Investigación Clínica
- Cl: *clearance index*, índice de aclaramiento
- CP +: cociente de probabilidad positivo
- CP -: cociente de probabilidad negativo
- CS: músculo corrugator supercilii
- DB: *double burst*, doble ráfaga
- DE: desviación estándar
- EA: efectos adversos
- ECG: electrocardiograma
- EMG: electromiografía
- Esp: especificidad
- ETCO₂: *end tidal CO₂*, carbónico teleespirado
- FC: frecuencia cardiaca
- FGF: flujo de gas fresco
- FMG: fonomiograma
- HGUSL: Hospital General Universitario Santa Lucía

- Hz: hertzios
- IE: índice de exactitud
- IMC: índice de masa corporal
- IOT: intubación orotraqueal
- KMG: kinemiografía
- L: litros
- máx: máximo
- mg: miligramos
- min: minutos
- MMG: mecanomiografía
- mmHg: milímetros de mercurio
- µg: microgramos
- OO: músculo orbicular del ojo
- PA: potencial de acción
- PAD: presión arterial diastólica
- PAM: presión arterial media
- PANI: presión arterial no invasiva
- PAS: presión arterial sistólica
- PIAD: presión intra-arterial directa
- R-Ach: receptor nicotínico de acetilcolina.
- RDHP: receptor de dihidropiridina
- RR: receptor de rianodina.
- s: segundos
- SatO₂: saturación de oxígeno
- Sen: sensibilidad
- ST: *single twitch*, estímulo simple
- t $\frac{1}{2}$ β : vida media
- TCI: *target-controlled infusion*, infusión controlada en función de un objetivo
- TNM: transmisión neuromuscular
- TOF: *train of four*, tren de cuatro
- TOF ratio = relación entre la cuarta y la primera respuesta del TOF
- UNM: unión neuromuscular
- URPA: unidad de recuperación postanestésica
- Vd: volumen de distribución

-VN: verdaderos negativos

-VP: verdaderos positivos

-VPN: valor predictivo negativo

-VPP: valor predictivo positivo

ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1: Anatomía de la UNM.
- Figura 2: Receptor nicotínico de Ach.
- Figura 3: Resumen dinámico de la placa motora.
- Figura 4: Estructura de la molécula de succinilcolina.
- Figura 5: Estructura química de las bencilisoquinolinas.
- Figura 6: Estructura química de los ABNM esteroideos.
- Figura 7: Estímulo sencillo (ST).
- Figura 8: Tren de cuatro (TOF) y TOF-ratio.
- Figura 9: Contaje posttetánico (PTC).
- Figura 10: Ejemplo de BNM profundo (TOF = 0, PTC = 15).
- Figura 11: Doble ráfaga (DBS).
- Figura 12: Colocación del MMG en el AP.
- Figura 13: Electromiógrafo.
- Figura 14: Registro electromiográfico de un BNMND inducido por rocuronio.
- Figura 15: Monitorización del AP mediante AMG.
- Figura 16: Mecanosensor NMT ® General Electric.
- Figura 17: Fonomiografía (PMG).

- Figura 18: Monitorización mediante AMG del nervio tibial posterior.
- Figura 19: Monitorización mediante AMG del músculo corrugator supercilii.
- Figura 20: Utilidad clínica de los patrones de estimulación y los músculos a monitorizar.
- Figura 21: Clasificación según la profundidad del BNM.
- Figura 22: Valor predictivo positivo de los tests clínicos para detectar BNMR.
- Figura 23: Estructura química de la neostigmina.
- Figura 24: Estructura química de sugammadex.
- Figura 25: Mecanismo de acción de neostigmina y sugammadex.
- Figura 26: Reversión con sugammadex de un BNM moderado.
- Figura 27: Reversión con sugammadex de un BNM moderado.
- Figura 28: Colocación de MMG para la monitorización del BNM.
- Figura 29: Cronograma de la técnica anestésica.
- Figura 30: Enrojecimiento de la piel tras retirada de manguito TOF-Cuff.
- Figura 31: Manguito TOF-Cuff.
- Figura 32: Monitor portátil conectado a manguito TOF-Cuff.
- Figura 33: Arquitectura del hardware.
- Figura 34: Monitor con 3 canales de entrada: PANI, monitorización neuromuscular mediante TOF-Cuff y MMG.

- Figura 35: Registro de datos en ordenador de monitorización neuromuscular mediante TOF-Cuff y MMG.
- Figura 36: Ejemplo de diagrama Bland-Altman.
- Figura 37: Ejemplo de gráfico de dispersión.
- Figura 38: Árbol tamaño muestral estudio monitorización neuromuscular.
- Figura 39: Diagrama Bland-Altman de la comparativa entre TOF-Cuff y MMG para la detección de la recuperación TOF-ratio > 0.7.
- Figura 40: Comparación del tiempo de recuperación entre TOF-Cuff y MMG en los pacientes revertidos con neostigmina.
- Figura 41: Comparación del tiempo de recuperación entre TOF-Cuff y MMG en los pacientes revertidos con sugammadex.
- Figura 42: Diagrama de dispersión de los tiempos de recuperación en los pacientes revertidos con neostigmina.
- Figura 43: Diagrama de dispersión de los tiempos de recuperación en los pacientes revertidos con sugammadex.
- Figura 44: Árbol tamaño muestral estudio monitorización PA.
- Figura 45: Diagrama de Bland-Altman de la comparación entre TOF-Cuff y PIAD para presión sistólica.
- Figura 46: Diagrama de Bland-Altman de la comparación entre TOF-Cuff y PIAD para presión diastólica.
- Figura 47: Datos de TOF-Cuff más los obtenidos de Barash et al.

ÍNDICE DE TABLAS

-Tabla 1: Características de los agentes bloqueantes neuromusculares (ABNM).

-Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos de los ABNMND.

-Tabla 3: Incidencia de bloqueo residual.

-Tabla 4: Recomendaciones de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) (2009) para disminuir la incidencia de bloqueo residual.

-Tabla 5: Fármacos que alteran la transmisión neuromuscular.

-Tabla 6: Comparativa entre TOF-Cuff con detección de recuperación TOF-ratio > 0.9 y MMG con detección de recuperación TOF-ratio > 0.7 .

-Tabla 7: Comparativa entre TOF-Cuff y MMG para la detección de la recuperación del BNM (TOF-ratio > 0.7).

-Tabla 8: Variables temporales de la recuperación del BNM. Comparativa entre TOF-Cuff y MMG utilizando sugammadex como reversor del BNM.

-Tabla 9: Variables temporales de la recuperación del BNM. Comparativa entre TOF-Cuff y MMG utilizando neostigmina como reversor del BNM.

-Tabla 10: Variables temporales de la recuperación del BNM. Comparativa entre TOF-Cuff y MMG para todos los pacientes.

-Tabla 11: Comparativa entre TOF-Cuff y MMG para la detección del nivel de BNM profundo y moderado.

-Tabla 12: Datos poblacionales grupo PA.

-Tabla 13: Comparación entre TOF-Cuff y presión intra-arterial directa (PIAD).

1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. OBJETIVOS.

1.- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO. OBJETIVOS.

El empleo de los agentes bloqueantes neuromusculares (ABNM) está ampliamente establecido en la práctica clínica habitual para facilitar la intubación traqueal y la ventilación mecánica, disminuir la incidencia de lesión de las cuerdas vocales, optimizar las condiciones quirúrgicas del paciente anestesiado, y para evitar el más mínimo movimiento del paciente en aquellas cirugías en que podría resultar perjudicial. Sin embargo, su utilización se asocia a una mayor morbilidad y mortalidad postoperatoria¹ por el desarrollo de complicaciones respiratorias debido a bloqueo neuromuscular residual o recurarización, tales como disminución de la respuesta a la hipoxia, hipoventilación y disfunción del esfínter esofágico, con riesgo de broncoaspiración.

El manejo del bloqueo neuromuscular (BNM) ha tenido un importante desarrollo en los últimos cincuenta años, lo cual ha contribuido a una mayor seguridad en la utilización de ABNM durante la anestesia general. Entre las características que presentan los nuevos ABNM que se emplean en la práctica clínica se encuentran una mayor estabilidad hemodinámica, un inicio de acción más rápido, una duración de acción menor, y un patrón de recuperación más predecible. También han contribuido a un mayor conocimiento de las complicaciones de los ABNM los numerosos trabajos publicados sobre todo en las últimas dos décadas describiendo los factores de riesgo para la aparición de bloqueo residual, así como los métodos para reducir su incidencia en el postoperatorio. Por otra parte, el desarrollo de dispositivos para la monitorización objetiva del BNM más sencillos y manejables suponen para los anestesiólogos una herramienta muy útil en su titulación y ajuste de dosis durante la anestesia general, aunque todavía se encuentren infrautilizados en muchos países.

A pesar de estos avances importantes, el bloqueo neuromuscular residual (BNMR) sigue siendo un problema frecuente y muchas veces no

detectado en las unidades de recuperación postanestésica (URPA)², lo cual puede incrementar la morbilidad durante el postoperatorio inmediato³.

La monitorización neuromuscular debería realizarse de rutina en las intervenciones que requieran anestesia general con relajación muscular como guía para la administración segura de ABNM. La función neuromuscular se monitoriza mediante la evaluación de la respuesta del músculo a los estímulos eléctricos supramáximos de un nervio motor periférico.

Se pueden diferenciar dos tipos de monitorización: la subjetiva (también denominada cualitativa o no cuantitativa) y la objetiva o cuantitativa. En la práctica clínica habitual, muchos anestesiólogos trabajan con la monitorización cualitativa, mediante la evaluación táctil y visual del grado del BNM por medio de la estimulación de los nervios periféricos. Es un procedimiento sencillo, pero poco preciso y subjetivo⁴. En cambio, la monitorización cuantitativa es una práctica basada en la evidencia (grado B), y es la que debe recomendarse cuando se utiliza un ABNM. Su uso permite determinar el momento óptimo para la intubación traqueal, ajustar el grado de bloqueo a las necesidades del paciente y de la cirugía, además de evitar el BNMR, y guiar los criterios de utilización de los reversores de los ABNM. Utilizando la monitorización se ha conseguido reducir la incidencia de BNMR de un 88% al 32%⁵.

Entre los dispositivos de monitorización objetiva de los que disponemos en la actualidad están: mecanomiografía (MMG), electromiografía (EMG), kinemiografía (KMG), fonomiografía (PMG), y aceleromiografía (AMG). De entre ellos la estimulación del nervio cubital y registrar la magnitud de la respuesta en el abductor pollicis (AP) mediante AMG es la técnica más frecuentemente empleada por su sencillez, accesibilidad y portabilidad. Aún así, y a pesar de las últimas recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor (SEDAR)⁵ respecto al manejo adecuado de los ABNM (entre las que se encuentra la de monitorizar siempre de manera objetiva el BNM), todos estos dispositivos siguen estando muy infrutilizados en la práctica clínica habitual, debido fundamentalmente a: no disponer de ellos en todos los quirófanos, falta de formación en la utilización óptima de los mismos, porque supone un tiempo

adicional en la monitorización del paciente antes de la inducción anestésica, o porque la posición quirúrgica del paciente (brazos pegados al cuerpo) no lo permite.

Se ha descrito un nuevo dispositivo de monitorización neuromuscular (no comercializado todavía en la actualidad) denominado TOF-Cuff (RGB Medical Devices, Madrid, España). Se trata de un manguito de medición de la arterial no invasiva modificado que incorpora unos electrodos de estimulación. La principal ventaja del método TOF-Cuff es que la monitorización del BNM está incluida en el propio manguito de presión. Así, colocando el manguito de presión automáticamente queda instaurada la monitorización del BNM. Estudios preliminares⁶ han revelado la correlación entre el método TOF-Cuff y la mecanomiografía, tanto en adultos como en población pediátrica, siendo necesarios más estudios de eficacia y seguridad para la utilización rutinaria de este dispositivo en la práctica clínica habitual. Puesto que la monitorización no invasiva de la presión arterial se incluye dentro de la monitorización estándar y es imprescindible para la seguridad del paciente en quirófano, cabe esperar que este nuevo método de monitorización, mucho más sencillo y accesible que los que se disponían hasta ahora, subsane en parte el déficit de monitorización neuromuscular existente hasta ahora.

El objetivo general del estudio es determinar la capacidad del dispositivo TOF-Cuff (manguito de presión modificado, que incluye electrodos de estimulación) de monitorizar con el mismo dispositivo la presión arterial no invasiva y el nivel de BNM inducido farmacológicamente.

Se establecieron los siguientes objetivos específicos para nuestro estudio:

1. Comparar y validar los valores obtenidos de relajación neuromuscular con TOF-Cuff con los obtenidos con mecanomiografía (método control, gold standard) durante la fase de recuperación del BNM, cuando se alcanza TOF-ratio > 0.7 y > 0.9 (variable principal).
2. Comparar y validar las medidas obtenidas con el dispositivo TOF-Cuff con las medidas de presión invasiva a nivel de la arteria radial para comprobar que a pesar de las modificaciones sobre el manguito sigue siendo un método válido de medida de la PA no invasiva.
3. Verificar que la utilización del TOF-Cuff, alternando las monitorizaciones de la presión arterial y de la relajación neuromuscular, no produce lesiones ni efectos secundarios sobre el paciente.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

El principal efecto farmacológico de los ABNM es la interrupción de la transmisión del impulso nervioso en la unión neuromuscular (UNM), provocando una parálisis reversible de los músculos esqueléticos. Su mecanismo de acción es la unión al receptor nicotínico de acetilcolina (Ach), impidiendo que la molécula de Ach se una a él (antagonización).

La primera vez que un relajante muscular fue utilizado de forma controlada durante una anestesia fue el 23 de enero de 1942, cuando Harold Griffith y Enid Johnson sugirieron que la d-tubocurarina (Intocostrín) podía ser útil para la relajación muscular durante la práctica de la cirugía, y administraron curare al paciente B. Townsend para facilitar la relajación muscular durante una apendicectomía. Posteriormente lo utilizaron en Montreal en 25 pacientes más y no tuvieron problemas respiratorios ni cardiovasculares, utilizando la d-tubocurarina a pequeñas dosis⁷.

Desde entonces el manejo del BNM ha tenido un importante desarrollo, siendo actualmente muy frecuente su utilización durante la anestesia general, sobre todo para permitir la intubación traqueal y la ventilación mecánica, y para favorecer unas condiciones quirúrgicas aceptables. La monitorización neuromuscular tiene un papel fundamental en la utilización de forma segura de los ABNM durante el periodo perioperatorio, y la disminución de las complicaciones respiratorias asociadas. En nuestro hospital (Hospital Universitario Santa Lucia, Cartagena) se tiene una gran experiencia en la monitorización neuromuscular en el área quirúrgica, y se han impartido cursos específicos teórico-prácticos sobre manejo de la función neuromuscular para anestesiólogos de toda España.

2.1. Anatomía de la unión neuromuscular (UNM).

La UNM está formada por el axón de una segunda motoneurona del asta anterior de la médula espinal y una fibra muscular⁸.

El axón está recubierto por la vaina de mielina, finalizando en la célula de Schwann (Figura 1) que es la responsable de la formación de la UNM. En el terminal presináptico de la UNM se encuentran las vesículas sinápticas de Ach, el 80-90% en la zona de reserva y el 10-20% en una zona de la membrana presináptica que está diferenciada microscópicamente y que se denomina zona activa o de liberación inmediata, donde se encuentran también los canales del calcio.

El espacio existente entre el terminal presináptico y la membrana muscular postsináptica se denomina hendidura sináptica, y se mantiene abierto por los puentes de colágeno que emite la membrana basal o “teloglía de couteau”, y es a su vez donde se encuentra anclada la enzima acetilcolinesterasa (AChasa)^{8,9}.

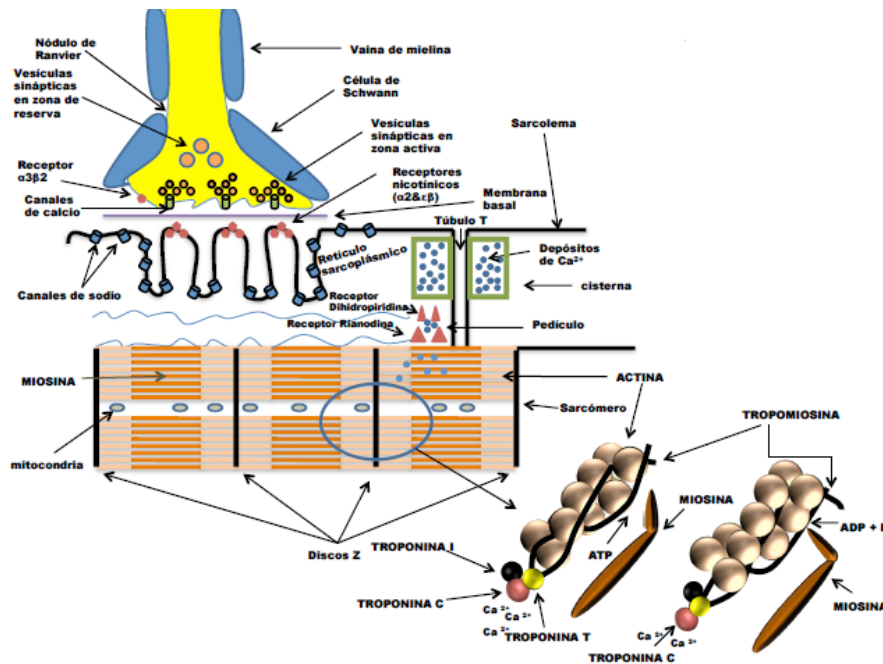


Figura 1. Anatomía de la UNM. Porta Vila G©. Dossier Clinical Anaesthesiology Programme (CAPE). Cartagena 2012.

Una misma motoneurona puede inervar hasta 500 fibras musculares, sin embargo cuanto más fino es el movimiento del músculo, menor es el tamaño de la unidad motora, llegando a haber unidades motoras compuestas por una única fibra muscular.

En el terminal postsináptico se encuentran los receptores nicotínicos de Ach (Figura 2), compuestos por dos subunidades α , una subunidad β , una subunidad δ y una subunidad γ . La membrana muscular o sarcolema presenta invaginaciones, donde las crestas son ocupadas por receptores nicotínicos (enfrentados a las zonas activas) y los valles son ocupados por los canales de sodio. Cuando dos moléculas de Ach se unen a las dos subunidades α se produce un cambio conformacional en el receptor que produce la apertura del canal iónico de sodio, y la despolarización de la fibra muscular y la consiguiente contracción.

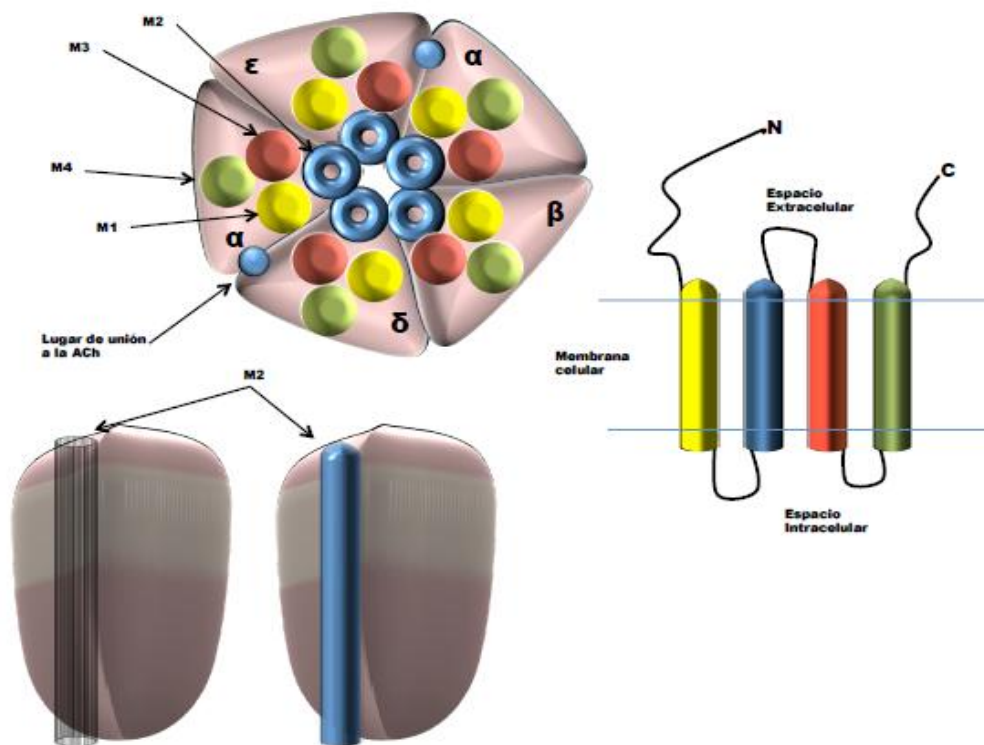


Figura 2. Receptor nicotínico de Ach (R-Ach) Porta Vila G©. Dossier Clinical Anaesthesiology Programme (CAPE). Cartagena 2012.

La densidad de receptores nicotínicos en las fibras musculares y su madurez es lo que va a determinar la sensibilidad a los ABNM.

El sarcolema conecta con el interior de la célula muscular mediante los túbulos T, y en su recorrido se encuentra con las cisternas laterales, donde se almacena el calcio necesario para la contracción, el receptor de dihidropiridina (RDHP) y el receptor de rianodina (RR), responsables de la entrada de calcio a la zona de contracción¹⁰. En el sarcómero se encuentran las proteínas contráctiles actina y miosina, así como la troponina y la tropomiosina, reguladores de la unión entre ambas proteínas¹¹.

2.2. Fisiología de la unión neuromuscular (UNM).

Cuando la corteza motora envía un estímulo para realizar una contracción voluntaria, dicho estímulo activa la segunda motoneurona del asta anterior de la médula espinal, y posteriormente se transmite a través del axón de la motoneurona de forma “saltatoria” desde el cuerpo neuronal hasta la UNM. Cuando el estímulo llega al terminal presináptico, el voltaje abre los canales de calcio, penetrando el calcio al interior del axón e interactuando con la sinaptotagmina, que a su vez activa el complejo SNARE (formado por sinapsina, sinaptobrevina, VAMP y SNAP25). El complejo SNARE es el encargado de anclar la vesícula sináptica a la membrana presináptica para su posterior exocitosis¹¹. Una vez que las moléculas de Ach son liberadas en la hendidura sináptica, la enzima AChasa hidrolizan el 50%, y el resto atraviesa la hendidura y llega a la membrana postsináptica para unirse a las subunidades α del receptor nicotínico. Al producirse el acoplamiento, los dominios M2 de las cinco subunidades de las que se compone el receptor sufren una rotación de 15°, lo que produce la apertura del canal del receptor nicotínico y la entrada de sodio al interior de la fibra muscular. Esto supone la formación de un micropotencial de placa terminal, que se suman a los miles de micropotenciales de todos los receptores nicotínicos que se ponen a disposición en cada

estímulo contráctil y dan lugar a un potencial responsable de la apertura de los canales de sodio y la despolarización de la fibra muscular¹². La transmisión del voltaje de despolarización a través de la membrana es debido a la apertura de los canales de sodio que se van abriendo a medida que el estímulo pasa. A continuación se produce su entrada por los túbulos T y la activación de los RDPH, que a su vez activan al RR, permiten y regulan la entrada del calcio al interior del sarcómero y, tras la contracción, su recuperación y almacenamiento de nuevo en las cisternas laterales, lo que supone una reserva de calcio que le da autonomía en la contracción.

El calcio liberado, en el interior del sarcómero, se une a la cabeza C de la troponina, lo que produce un movimiento de tracción sobre la cabeza T de la troponina, unida a la tropomiosina, que tracciona a la tropomiosina, encargada de ocultar a la miosina la zona activa de la actina. Este movimiento desplaza a la tropomiosina y al dejar libre la zona activa de la actina la miosina es atraída por esta zona, donde se encuentra una molécula de ATP¹¹. Cuando se unen la actina y la miosina se produce una desfosforilación de ATP a ADP. Esta liberación de energía es la que produce la contracción (Figura 3).

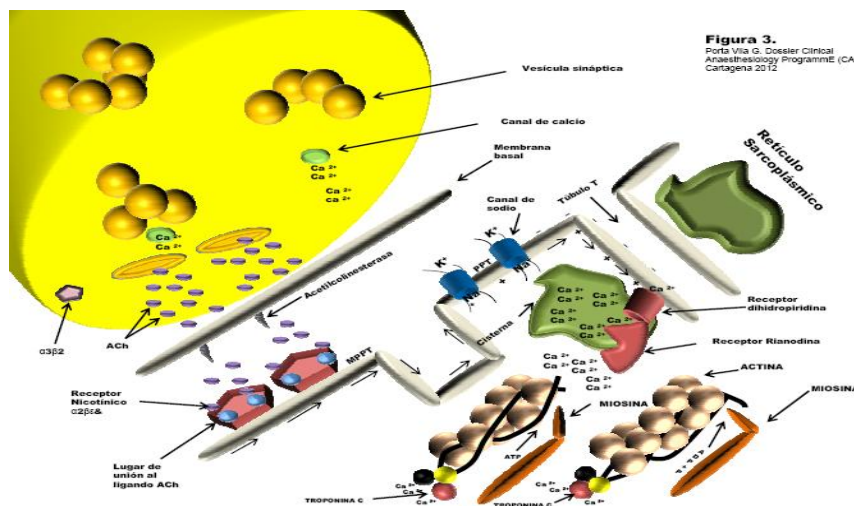


Figura 3.
Porta Vila G. Dossier Clinical Anaesthesiology ProgrammE (CAPE). Cartagena 2012.

Figura 3. Resumen dinámico de la placa motora. Porta Vila G©. Dossier Clinical Anaesthesiology ProgrammE (CAPE). Cartagena 2012.

2.3. Agentes bloqueantes neuromusculares (ABNM).

El efecto farmacológico principal de los ABNM es la interrupción de la transmisión del potencial de acción (PA) a nivel de la placa motora, por un mecanismo competitivo con las moléculas de Ach a nivel de los receptores nicotínicos. Este bloqueo se produce a nivel de los receptores postsinápticos, ya que los demás receptores deben considerarse como moduladores.

Los ABNM son fármacos utilizados en la práctica clínica principalmente con tres propósitos: favorecer la intubación endotraqueal, producir parálisis muscular durante la anestesia para una cirugía, y facilitar la ventilación mecánica del paciente así como determinados procedimientos en la Unidad de cuidados críticos¹³.

La elección del relajante muscular que se emplea para una cirugía dependerá de varios factores:

- Situación en que se produce la intervención quirúrgica: si se trata de una urgencia o una cirugía programada, si requiere o no intubación traqueal y ventilación mecánica, si el paciente no lleva al menos ocho horas en ayunas o la lesión afecta al tránsito del aparato digestivo, lo que se considera por definición un “estómago lleno” (en este caso debe realizarse una inducción anestésica de secuencia rápida, sin ventilar de manera asistida al paciente, para disminuir el riesgo de broncoaspiración), y la duración prevista del procedimiento.

- Antecedentes personales del paciente: si está diagnosticado de alguna enfermedad neuromuscular (miastenia gravis, enfermedad de Steinert, etc), insuficiencia hepática o insuficiencia renal.

- Características del relajante muscular: efectos adversos y metabolismo del fármaco (Tabla 1). El conocimiento de las vías de eliminación de los ABNM

nos permite su uso racional ante un paciente con un probable déficit del órgano encargado de la metabolización o excreción de ese relajante muscular, y anticipar posibles modificaciones farmacocinéticas.

Aunque el margen de seguridad en el empleo de ABNM ha mejorado mucho en los últimos años ya que la mayoría de moléculas que se utilizan actualmente son derivados sintéticos con efectos secundarios reducidos, todavía hay que tener una serie de consideraciones al utilizarlos.

El empleo de los ABNM se limita a la anestesia y cuidados críticos, siendo indispensable disponer de todo lo necesario para la intubación y asistencia ventilatoria antes de proceder a su administración.

Tabla 1. Características de los agentes bloqueantes neuromusculares (ABNM).

	DESPOLARIZANTES	NO DESPOLARIZANTES					
		AMINOESTEROIDEOS			BENZILISOQUINOLÍNICOS		
	Succinilcolina Anectine® Mioflex®	Rocuronio Esmeron®	Vecuronio Norcuron®	Pancuronio Pavulon®	Atracurio Tracrium®	Cisatracurio Nimbex®	Mivacurio Mivacron®
Clasificación duración acción	Ultracorta	Intermedia	Intermedia	Larga	Intermedia	Intermedia	Corta
DE 95 (mg·kg ⁻¹)	0,25	0,3	0,06	0,07	0,25	0,05	0,09
Dosis intubación (mg·kg ⁻¹)	1	0,6-1,2	0,1-0,12	0,08-1	0,4-0,5	0,15-0,2	0,15-0,25
Tiempo hasta intubación (min)	1	1-1,5	2-3	3-5	2-3	2-2,5	1,5-2
Tiempo recuperación 25% (min)	5-20	40-150	25-30	80-100	25-30	50-60	16-20
Eliminación	Colinesterasas plasmáticas	Hepática 50-70% Renal 30-45%	Hepática 80% Renal 10-20%	Renal 70-80% Hepática 15-20%	Hidrólisis éster R. Hoffman	R. Hoffman	Colinesterasas Plasmáticas Hepática
Uso en hepatopatía	SI	Duplica vida media	Duplica vida media	Si funcionan riñones	SI	SI	SI
Uso en neuropatía	SI	Acumulación	Acumulación	Acumulación	SI	SI	SI

2.3.1. Clasificación.

Los ABNM actúan fundamentalmente fijándose a los receptores colinérgicos nicotínicos de la UNM, pero pueden inducir el BNM de dos formas diferentes, distinguiéndose así dos tipos de BNM: los que actúan produciendo persistencia de la despolarización (agentes bloqueantes neuromusculares despolarizantes, ABNMD) o por antagonismo de la Ach (agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes, BNMND)¹⁴.

2.3.1.1. Agentes bloqueantes neuromusculares despolarizantes (ABNMD).

En este grupo se incluye la succinilcolina o suxametonio, que presenta como ventajas su rapidez de instauración del BNM y la corta duración de su efecto, pero sus efectos secundarios limitan sus aplicaciones.

El bloqueo despolarizante se produce cuando el fármaco mimetiza la acción de la Ach al ser un agonista del receptor nicotínico colinérgico de la placa motora, se fija a sus 2 subunidades e induce la despolarización de la membrana postsináptica. Mientras la Ach es destruida rápidamente por la acetilcolinesterasa, la succinilcolina permanece varios minutos en la hendidura sináptica, reaccionando repetidamente con los receptores colinérgicos y manteniéndolos abiertos. El potencial de acción inducido por la succinilcolina activa los canales de sodio de la zona periunional, pero este proceso de activación que cuando es inducido por la Ach dura sólo unos milisegundos, permitiendo a la célula recuperar el potencial de reposo, en el caso de la succinilcolina los mantiene inactivados más tiempo. Además de este mecanismo, los BNMD inducen una desensibilización de los receptores colinérgicos, que no pueden activarse aunque se fijen dos moléculas de Ach¹⁵. Es suficiente la activación del 10% de los receptores postsinápticos para desensibilizar y despolarizar la sinapsis, originando así el bloqueo de la transmisión neuromuscular (TNM). Ello explicaría en parte la rapidez de acción que posee.

Las fasciculaciones que producen los ABNMD se deben a su acción a nivel del terminal presináptico, despolarizando los receptores colinérgicos presinápticos.

La succinilcolina tiene un peso molecular de 544 dalton (Da) y está formada por dos moléculas de Ach unidas por sus radicales cuaternarios a través de un enlace éster (Figura 4). Los dos grupos amonio cuaternarios están separados entre sí por una distancia de 14 angström (Å), y son los responsables de su alta ionización a pH fisiológico. Es muy hidrosoluble y se

degrada con el calor, la luz y los pH alcalinos, es por ello que se debe conservar entre 4 y 10°C.

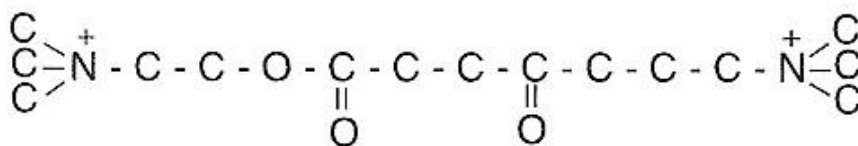


Figura 4. Estructura de la molécula de succinilcolina.

Se estima que la vida media ($T_{1/2}$) de la succinilcolina es de 3-4 minutos. Probablemente no se distribuye al interior de las células ya que se encuentra muy ionizada al pH plasmático. Es hidrolizada rápidamente por las pseudocolinesterasas o butirilcolinesterasas plasmáticas en succinilmonocolina, cuyos efectos mio-relajantes son 40 veces menores, y posteriormente, con mayor lentitud, en ácido succínico y colina¹⁶. La colina y la succinilmonocolina se eliminan por filtración glomerular.

Tras la inyección intravenosa de succinilcolina se alcanza rápidamente un bloqueo de fase I caracterizado por una respuesta muscular sostenida a la estimulación tetánica, ausencia de facilitación posttetánica, un cociente T4/T1 mantenido y una potenciación del BNM por los anticolinesterásicos. Si se administra una dosis de $1 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, al cabo de 60 segundos se paraliza por completo del aductor del pulgar (AP), en 4-8 minutos empieza a descurarizarse, y al cabo de 6-13 minutos ha recuperado el 90% de la fuerza muscular¹⁷.

Si se administran inyecciones repetidas o una infusión continua de succinilcolina (dosis total $>3\text{-}5 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$), puede llegar a producirse un bloqueo de fase II (BNM prolongado), que se caracteriza por una respuesta muscular no sostenida a la estimulación tetánica, una facilitación posttetánica, un cociente T4/T1 inferior al 50% y una inhibición del BNM por los anticolinesterásicos. El tiempo necesario para recuperar la fuerza muscular normal tras un bloqueo de

fase II por término medio es de 15 minutos¹⁸. La duración del efecto de la succinilcolina puede ser potenciado por los agentes anestésicos inhalatorios o aumentar considerablemente si el paciente padece un déficit cualitativo o cuantitativo de las colinesterasas plasmáticas.

El rápido comienzo de acción de la succinilcolina, unido a su corta vida media y su bajo precio han favorecido la permanencia de su uso, a pesar de sus efectos adversos (EA)^{19,20} entre los que se incluyen: fasciculaciones, espasmo masetérico, hiperpotasemia, bradicardia, aumento de la presión intragástrica e intraocular, reacciones anafilactoides e hipertermia maligna. Aún teniendo en cuenta estos efectos, la succinilcolina se sigue empleando para la intubación traqueal en pacientes con estómago lleno²¹ y en la terapia electroconvulsiva²².

2.3.1.2. Agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (ABNMND).

El bloqueo neuromuscular no despolarizante es el producido por los antagonistas competitivos, sin actividad intrínseca, denominados curares²³; actúan al unirse a las subunidades α del receptor colinérgico postsináptico, con lo que impiden la apertura del canal iónico. No son metabolizados en la hendidura sináptica, se separan del receptor y pasan por difusión al compartimento plasmático mediante un gradiente de concentración, que es consecuencia de su distribución, metabolismo y/o excreción²⁴.

Se clasifican en dos grupos: los bencilisoquinoleínicos (atracurio, cisatracurio, doxacurio y mivacurio) y los aminoesteroides (pancuronio, pipecuronio, vecuronio, rocuronio y rapacuronio).

La velocidad de instauración de la curarización depende fundamentalmente de factores circulatorios y de la potencia de la molécula,

mientras que la duración del efecto depende sobre todo de la velocidad de eliminación (Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos de los ABNMND.

Curares	Aclaramiento plasmático (ml·kg·min⁻¹)	Volumen de distribución (ml·kg⁻¹)	Vida media de eliminación (min)
Mivacurio	105	290	1.8
Atracurio	5	87-141	20
Cisatracurio	5.3	144	22-25
Vecuronio	3-5	480	116
Rocuronio	4	270	131
Pancuronio	1.7-1.9	260	110-140

Los ABNMND pueden producir efectos dependientes de dosis sobre el sistema nervioso autónomo, y mediante un mecanismo de acción directa sobre la superficie de los mastocitos y los basófilos pueden inducir una liberación de histamina. Esta liberación de histamina no mediada por anticuerpos suele ser menos intensa que la que se observa durante una reacción inmunológica, y se suele traducir clínicamente en una erupción cutánea pasajera, taquicardia y disminución transitoria de la presión arterial. Los ABNM esteroideos no producen liberación de histamina, y entre los benzilisoquinolínicos el cisatracurio prácticamente carece de efectos histaminoliberadores a las dosis habituales¹³.

Entre los fármacos empleados durante una anestesia general, los que presentan una interacción claramente demostrada con los BNMND son los anestésicos halogenados, que potencian su efecto al desplazar la curva dosis/acción hacia la izquierda. De ellos, el enflurano es el que tiene los efectos más marcados, el isoflurano, desflurano y sevoflurano tienen un

efecto intermedio, y el halotano es el de menor interacción. No se conoce bien el mecanismo exacto de esta potenciación, se ha propuesto que podrían tener un efecto presináptico disminuyendo la liberación de Ach en la hendidura sináptica, o bien podrían actuar modificando la configuración alostérica del receptor nicotínico²⁵.

2.3.1.2.1. ABNMND bencilisoquinolínicos.

Son un importante grupo químico en el que se encuentra la tubocurarina, primer fármaco bloqueante neuromuscular introducido en la práctica clínica. Los más empleados de este grupo en España son el atracurio y el cisatracurio (Figura 5).

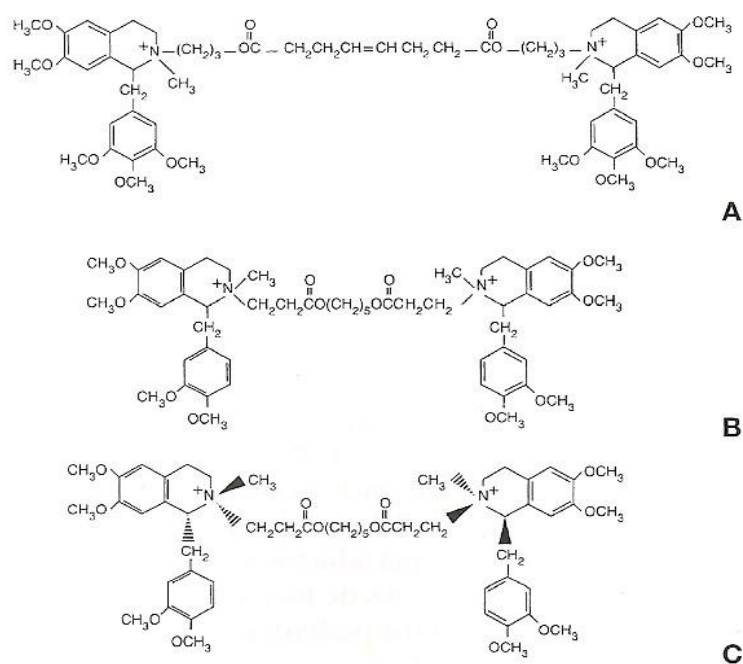


Figura 5. Estructura química de las bencilisoquinolinas.
A. Mivacurio. B. Atracurio. C. Cisatracurio.

2.3.1.2.1.1. Atracurio.

El dibesilato de atracurio es un BNMND de síntesis, del grupo de las bencilisoquinolinas. Tiene dos grupos amonio cuaternario unidos por una cadena de 14 átomos de carbono y representa una mezcla de diez isómeros.

El atracurio se degrada en plasma en laudanosina y monoacrilato por la vía de Hofmann. La velocidad de degradación por esta vía depende del pH y de la temperatura. También puede ser hidrolizado en el hígado y el plasma por mediación de esterasas no específicas, dando origen a un ácido y un alcohol cuaternario, siendo esta hidrólisis independiente de las pseudocolinesterasas plasmáticas. La vía de Hofmann parece predominar cuando el pH es elevado y la hidrólisis cuando desciende el pH. Sólo el 10% se excreta inalterado por bilis y orina. Su metabolismo es independiente de la función renal y hepática, favoreciendo su utilización en presencia de disfunción de estos órganos.

Entre sus constantes farmacocinéticas destacan una $t_{1/2\beta}$ breve de 20 minutos, debido a un aclaramiento plasmático (Cl) de $5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ y un volumen de distribución (Vd) de $162 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$.

La dosis recomendada para la intubación es de $400\text{-}500 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, y para mantener el BNM se pueden administrar bolos de $100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (cuya duración es de aproximadamente 20 minutos), o una infusión continua. Las diferencias interindividuales de sensibilidad obligan a efectuar una monitorización del BNM.

Entre sus efectos secundarios destaca la liberación de histamina, por ello se debe utilizar con prudencia en pacientes atópicos.

2.3.1.2.1.2. Cisatracurio.

El cisatracurio es uno de los 10 esteroisómeros que constituye el atracurio. Su mayor interés radica en que induce menos liberación de histamina que el atracurio, por lo que cabe esperar que provoque también menos efectos

hemodinámicos que el atracurio a dosis elevadas¹⁵. Al igual que el atracurio, es eliminado por degradación de Hoffman, produciendo los mismos metabolitos pero en menor cantidad, con independencia de las funciones hepática y renal. Sin embargo, la vía metabólica de las esterases plasmáticas tiene participación limitada.

Los valores farmacocinéticos del cisatracurio son comparables a los del atracurio: $t_{1/2\beta}$ de 30 minutos, un Cl plasmático de $5,1 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ y un Vd de $145 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$.

Respecto a la farmacodinamia, de acuerdo con su potencia 3-4 veces superior al atracurio, la dosis de intubación es de $100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, aunque se recomienda emplear $150 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ para conseguir unas condiciones adecuadas de intubación en 120 segundos. El efecto clínico de un bolo de $100 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ dura 45 minutos, tiempo comparable al del atracurio en dosis equipotentes. La reversión del BNM por anticolinesterásicos es efectiva siempre que existan las condiciones adecuadas.

2.3.1.2.2. ABNMND aminoesteroideos.

Los ABNMND aminoesteroideos se caracterizan por una alta potencia, mínima toxicidad y una propensión baja a liberar histamina. En este grupo, los más utilizados en la práctica clínica habitual son vecuronio y rocuronio (Figura 6).

2.3.1.2.2.1. Vecuronio.

Es un curare esteroideo cuya estructura deriva del pancuronio. Se une poco a las proteínas plasmáticas: aproximadamente el 30%. Se metaboliza en el hígado por desacetilación en las posiciones 3 y 17. El riñón interviene poco en su eliminación. Debido a la importante captación hepática, la concentración plasmática del vecuronio disminuye rápidamente durante la fase de distribución, teniendo un rápido Cl renal de $5 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, tanto en pacientes

sanos como con insuficiencia renal. Por estas razones cinéticas se asume que la duración de los efectos neuromusculares está gobernada por la distribución más que por la eliminación. El $t_{1/2\beta}$ varía entre 50 y 116 minutos. El Vd en estado de equilibrio es alrededor de $480 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$. Es un modelo similar al de los relajantes de duración intermedia, pero de farmacocinética más rápida que los de larga duración. Su dosis eficaz se encuentra entre $0,04$ y $0,05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, por lo que se emplean dosis de intubación de $0,08$ - $0,10 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Para un bolo de la latencia de acción es de 3.4 minutos. Todos estos parámetros se ven alterados en pacientes quemados por la resistencia a los ABNMND²⁶.

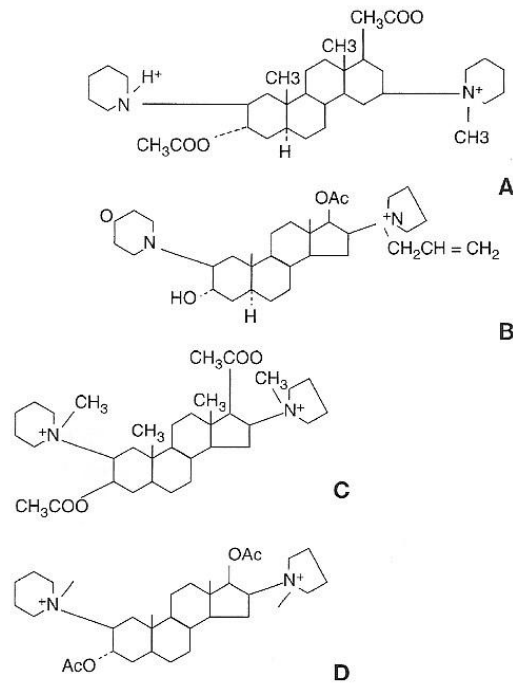


Figura 6. Estructura química de los ABNM esteroideos. A: Vecuronio. B: Rocuronio. C: Pancuronio. D: Rapacuronio.

Este fármaco prácticamente no produce acumulación. Su característica más importante es la estabilidad hemodinámica que proporciona, por lo que es el curare de elección en los pacientes en fallo hemodinámico, trastornos coronarios o hipertensos. Además, no libera histamina. Sin embargo, debe

utilizarse con prudencia y bajo monitorización del BNM en caso de insuficiencia hepática o colestasis.

2.3.1.2.2.2. Rocuronio.

El rocuronio es un derivado del vecuronio, que difiere en tres posiciones del núcleo esteroideo (Figura 6). Su principal diferencia radica en su menor potencia, debida a su reducida afinidad por los receptores colinérgicos nicotínicos, lo cual explica la rapidez de instauración del BNM. Su corto tiempo de latencia permite unas condiciones de intubación similares a las obtenidas con la succinilcolina, lo que unido a su excelente estabilidad cardiovascular, representa una alternativa válida en la inducción de secuencia rápida²⁷.

Tiene unos parámetros farmacocinéticos muy parecidos a los del vecuronio excepto que presenta un menor Vd ($200 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$) y una mayor micro constante de paso al compartimento del efecto, que se traduce en una semivida más rápida que todos los ABNMND, lo que podría explicar, desde el punto de vista cinético, la mayor rapidez de comienzo de acción que posee el rocuronio. Más del 70% se elimina sin metabolizar por la bilis, y algo menos del 30% se recupera en la orina^{28,29,30}.

Respecto a la farmacodinamia, la potencia de rocuronio es 5-6 veces menor que la del vecuronio. Posee un tiempo de latencia y un comienzo de acción dos veces más rápido que los de todos los BNMND. A la dosis de $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ las condiciones de intubación son buenas o excelentes en 90 segundos en todos los pacientes. Al aumentar la dosis, sin efectos de liberación de histamina³¹, disminuye la latencia de acción, que pasa a ser de 75 y 55 segundos tras la administración de 0.9 y $1.2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de rocuronio respectivamente. Por este motivo rocuronio a altas dosis es una alternativa para la inducción de secuencia rápida sin ventilar al paciente, ya que minimiza los riesgos de regurgitación y/o vómito y evita los efectos indeseables que ocurren con el uso de la succinilcolina³².

Con la dosis estándar de $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, el efecto dura de 30-32 minutos. Si se repite la administración, el efecto clínico de cada reinyección ($0.15 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) dura unos 15 minutos. Utilizando dosis más bajas ($0.3\text{-}0.45 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) se acorta su duración hasta 22 minutos, razón entre otras por las que se está utilizando como bloqueante de elección para cirugías de corta duración y/o cirugía ambulatoria.

En pacientes con insuficiencia renal o hepática grave se produce un incremento en la duración del efecto, lo que obliga a utilizar rocuronio con precaución en estos pacientes, siendo necesaria la monitorización neuromuscular^{33,34}.

2.4. Monitorización neuromuscular

Aunque existe un gran interés en monitorizar la función neuromuscular, el uso de un estimulador nervioso durante la anestesia es más una excepción que una regla en muchos servicios de anestesia. En una encuesta realizada en Reino Unido se puso de manifiesto que sólo el 2.4% de los participantes monitorizaban siempre el BNM, y el 62% no lo hacía nunca³⁵. El único método fiable para la monitorización de la función neuromuscular es la estimulación de un nervio periférico accesible y la medición de la respuesta evocada del músculo esquelético que inerva. En contraste a los movimientos voluntarios, las respuestas evocadas no requieren la cooperación del paciente.

Se pueden diferenciar dos tipos de monitorización: la subjetiva (también denominada cualitativa o no cuantitativa) y la objetiva o cuantitativa. En la práctica habitual muchos anestesiistas trabajan con evaluación táctil y visual (monitorización cualitativa) del grado de BNM por medio de la estimulación de los nervios periféricos. Si bien se trata de un procedimiento sencillo, este método es impreciso, ya que la interpretación de las respuestas es subjetiva. Esta evaluación puede ser medida con métodos de registro (monitorización cuantitativa), tales como mecanomiografía (tensión muscular evocada) (MMG),

electromiografía (potencial de acción muscular) (EMG) y aceleromiografía (aceleración del pulgar) (AMG). Aunque la MMG empleada en el adductor pollicis (AP) es el método de referencia, se trata de un dispositivo poco práctico para su utilización de rutina en quirófano³⁶, no está muy extendido y es más frecuentemente empleado con fines docentes o científicos. Todos los métodos de medición cuantitativa del BNM han requerido de su validación comparándolo con la MMG. La AMG y la EMG están disponibles y son mucho más fáciles de usar en quirófano³⁷. Debido a la potencial morbilidad asociada con bloqueos neuromusculares residuales, la monitorización perioperatoria (cualquiera que sea el método empleado) de la función neuromuscular es esencial. La monitorización del AP con la AMG es el método más extendido entre los anestesiólogos^{4,38}.

En la recuperación neuromuscular también es importante la ayuda de los datos clínicos, que incluyen apretar la mano, levantar la cabeza, capacidad de sacar la lengua, y parámetros respiratorios.

2.4.1. Ventajas del uso rutinario de un estimulador nervioso.

Según la sensibilidad individual de cada paciente, ayuda a una relajación óptima, y a reducir la incidencia de BNMR en el postoperatorio, evitando las complicaciones respiratorias causadas por la sobrecurarización³⁹.

1. Durante la inducción, el comienzo de acción (CA) del bloqueo neuromuscular es importante, sin embargo el CA de los ABNM varía en cada paciente. El estimulador hace posible determinar el CA con la dosis de relajante muscular empleado en ese paciente en concreto. También es una guía para indicar el momento oportuno de la intubación.

2. La sensibilidad de los pacientes a los ABNM varía de una forma importante (variabilidad interindividual), de igual forma que el grado de BNM es

diferente según el tipo de intervención. Con el neuroestimulador es posible ajustar el grado de bloqueo exactamente a las necesidades del paciente.

3. Durante el período de cirugía, cuando existe un grado profundo de BNM, puede ser difícil estimar la intensidad de la parálisis, debido a que los agentes halogenados y anestésicos intravenosos utilizados para el mantenimiento de la anestesia pueden interferir con su evaluación clínica.

4. Durante la recuperación de la función neuromuscular el neuroestimulador nos ayuda en la determinación del momento ideal para la reversión farmacológica y la consiguiente extubación traqueal.

5. La monitorización nos permite diagnosticar una posible curarización residual en unidad de recuperación postanestésica (URPA).

2.4.2. Principios de la estimulación nerviosa periférica

La función neuromuscular se monitoriza mediante la evaluación de la respuesta del músculo a los estímulos eléctricos supramáximos de un nervio motor periférico. El axón de una fibra nerviosa responde a la estimulación eléctrica según la ley del todo o nada. Por el contrario, la respuesta de todo el músculo depende del número de fibras musculares activadas. Después de la administración de un relajante muscular la respuesta del músculo disminuye paralelamente con el número de fibras bloqueadas. La reducción de la respuesta durante la estimulación constante refleja el grado de BNM.

Durante una estimulación nerviosa la fuerza muscular aumenta progresivamente conforme se va incrementando la intensidad suministrada,

hasta alcanzarse una meseta en el momento en que quedan estimulados todos los axones. Se alcanza entonces la intensidad supramáxima y la respuesta muscular no sigue aumentando aunque se incremente la intensidad del estímulo. La corriente requerida para conseguir la máxima fuerza de contracción es el denominado estímulo supramaximal. Esta intensidad puede variar dependiendo de los nervios y de los pacientes, y tiene un valor de 40 a 55 mA para el nervio cubital. Normalmente se elige una intensidad que supera en un 10% este umbral para garantizar una estimulación estable a lo largo del tiempo y que abarque todas las fibras nerviosas, y requiriéndose una corriente de al menos 65 mA para producir una estimulación supramaximal en el 100% de los pacientes⁴⁰.

El estímulo supramaximal es doloroso, durante la anestesia no supone un problema, pero durante la recuperación el paciente puede estar lo suficientemente despierto como para experimentar molestias ante la estimulación nerviosa. Es por ello que algunos autores han propuesto que se empleen intensidades de estimulación submáximas (20-25 mA) en particular durante la fase de despertar, ya que estos valores son menos dolorosos, aunque este tipo de estimulación es muy imprecisa y variable para poder recomendarlo de forma rutinaria⁴¹. Por tanto, siempre que sea posible, deberá utilizarse la estimulación supramaximal con el fin de asegurar la activación de todos los axones del nervio. Para conseguir esto es imprescindible que el estimulador desarrolle una intensidad no menor de 50-60 mA por impulso, en todas las frecuencias del impulso.

El carácter de la forma de la onda producida por el impulso eléctrico y la duración del estímulo son también importantes. El impulso debe ser monofásico y rectangular (una onda cuadrada) ya que un impulso bifásico puede causar una descarga de potenciales de acción en el nervio (estímulo repetitivo). La duración óptima del pulso es de 0.2-0.3 ms. Un pulso que supere 0.5 ms puede estimular directamente el músculo o producir disparos repetitivos (una misma estimulación puede generar dos potenciales de acción). Esto sucede así porque la duración del impulso excede el periodo refractario del nervio, que es el periodo de tiempo (0.5-1 ms) después de que un nervio ha

sido despolarizado para producir un potencial de acción (PA) en que es resistente a estimulaciones posteriores.

El impulso debe ser de corriente constante, debido a que la corriente es el factor determinante de la estimulación neuronal. Por definición, un estimulador de corriente constante suministra la corriente seleccionada, independiente de cualquier variabilidad en la resistencia entre los electrodos, como cambios en la temperatura de la piel. Es así como un buen estimulador debe ser capaz de variar su voltaje ante diferentes resistencias, para desarrollar una corriente constante.

Respecto a los grupos neuromusculares utilizados para la monitorización, en principio se puede utilizar cualquier nervio motor periférico superficial, siendo los más habituales el nervio cubital con respuesta del músculo AP; el nervio tibial posterior con respuesta del músculo flexor corto del primer dedo del pie y el nervio facial con respuesta del músculo *corrugator supercilii* (CS). El grupo muscular mejor estudiado es el AP, aunque no es representativo del resto de la musculatura; el diafragma y la musculatura aductora laríngea son más resistentes a los efectos de los ABNM, tienen un comienzo de acción y recuperación más rápida, y su comportamiento se asemeja más al músculo CS.

2.4.3 Patrones de estimulación nerviosa

En la práctica clínica diaria se utilizan habitualmente cinco patrones de estimulación neuromuscular: estímulo sencillo o único, tren de cuatro, estimulación tetánica, contaje posttetánico y doble ráfaga^{42,43}.

2.4.3.1 Estímulo sencillo o único (“single twitch”, ST)

Consiste en la aplicación de estímulos supramáximos sobre un nervio motor periférico a una frecuencia que oscila entre 1 hertzio (Hz), un estímulo cada segundo y 0.1 Hz, un estímulo cada 10 segundos (Figura 7).

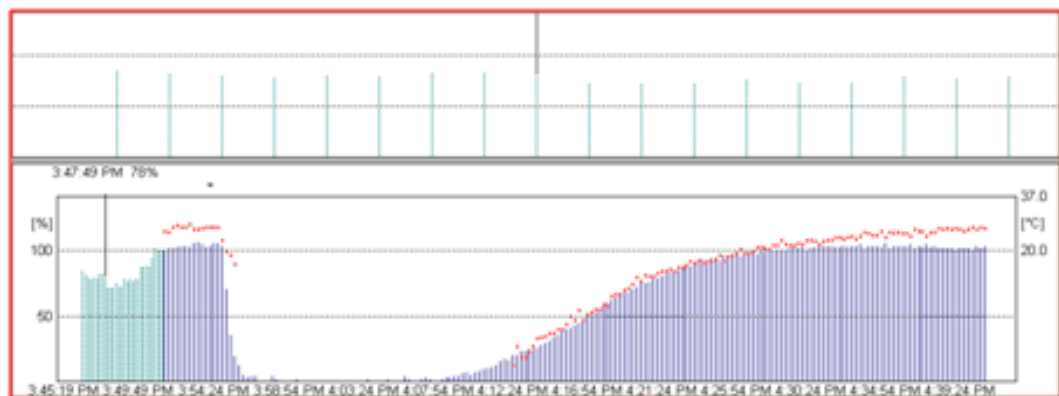


Figura 7. Estímulo sencillo (ST).

Generalmente se aplica a 0.1 Hz, ya que una mayor frecuencia puede afectar a la respuesta obtenida.

Es necesario realizar una medición previa a la administración de ABNM para poder calibrar la respuesta correctamente. La administración de un BNM produce una disminución de la altura directamente proporcional al grado de bloqueo. La altura del estímulo permanece normal hasta que el 70-75 % de los receptores de Ach están bloqueados y desaparecerán completamente cuando se ocupen 90-95% de dichos receptores⁴⁴.

La respuesta a una única estimulación depende de la frecuencia con que se aplique los estímulos individuales. Si la frecuencia es mayor de 0.15 Hz, la respuesta evocada es progresivamente más pequeña y se situará a un nivel inferior, debido a un efecto presináptico del ABNMND, ya que se deteriora la

movilización y liberación de Ach⁴⁵. El CA y la duración del bloqueo neuromuscular dependen del patrón y de la duración de la estimulación. Por tanto, los resultados obtenidos utilizando una estimulación de contracción simple a 1 Hz no pueden compararse con los resultados obtenidos utilizando, por ejemplo, la estimulación de contracción simple a 0.1 Hz o estimulación TOF⁴⁶.

2.4.3.2. Tren de cuatro (“*train of four*”, TOF).

El TOF es el método estándar para la monitorización neuromuscular. Este método de estimulación se basa en la observación de que en el BNMND el aumento en la frecuencia de los estímulos provoca una fatiga muscular en cada impulso secundaria a una disminución de la liberación de Ach. Se ha optado por una frecuencia de 2 Hz, ya que permite observar fácilmente las respuestas y, al mismo tiempo, la fatiga no es mayor con frecuencias superiores. Con esta frecuencia bastan cuatro estimulaciones, ya que la fatiga muscular alcanza su grado máximo a partir de la cuarta respuesta⁴⁷. Por tanto, en la estimulación nerviosa con TOF se aplican cuatro estímulos supramáximos con un intervalo de 0.5 segundos a una frecuencia de (2 Hz), con una duración individual de cada estímulo de 0.2 ms (Figura 8).

Cuando se aplica de forma continua, cada grupo de tren de estímulos se repite cada diez, quince, o veinte segundos para evitar debilitamiento^{48,49}. Cada estímulo del TOF provoca la contracción muscular, y la disminución de la respuesta aporta la base para la evaluación. El cociente entre la cuarta y la primera respuesta (T4/T1) se denomina relación del tren de cuatro (TOF-ratio) (Figura 8).

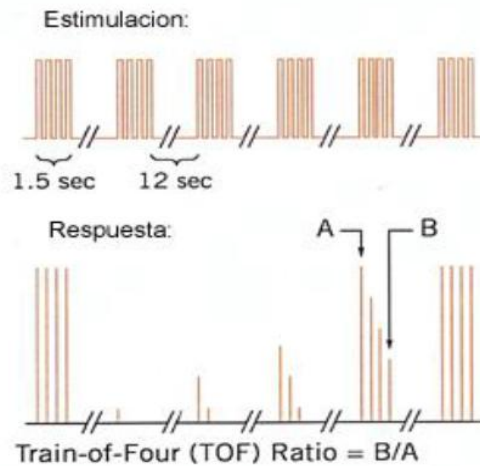


Figura 8. Tren de cuatro (TOF) y TOF-ratio.

En la respuesta control (la respuesta obtenida antes de administrar el relajante muscular) las cuatro respuestas son iguales: el TOF-ratio es 1.

La profundidad del BNM es inversamente proporcional a la intensidad y el número de respuestas obtenidas. Durante el BNM con un ABNMND se produce un debilitamiento de la contracción con respuestas musculares decrecientes y, posteriormente, la desaparición progresiva de cada una de ellas. La cuarta respuesta desaparece cuando la ocupación de los receptores nicotínicos es cercana al 75%, la tercera aproximadamente al 80-85%, la segunda al 85-90% y no obtenemos ninguna cuando se han ocupado entre el 90 y el 100% de los receptores.

Durante la descurarización también se observa una correlación entre el número de respuestas al TOF y la fuerza muscular. Con una respuesta del TOF (T1) la fuerza muscular está comprendida entre el 0 y el 10% del valor control previo a la curarización, la segunda respuesta (T2) reaparece cuando la fuerza muscular alcanza un valor comprendido entre el 10 y el 20%, y la cuarta respuesta (T4) cuando la fuerza muscular alcanza al menos el 25% del valor control. Cuando reaparecen las cuatro respuestas, como se definía anteriormente, se puede valorar la intensidad de la cuarta en relación con la primera: cociente T4/T1. Todos los ABNM demuestran un menor debilitamiento

del TOF durante el CA que durante la recuperación del BNM, aunque el grado de debilitamiento varía también según el relajante muscular administrado. El debilitamiento es una manifestación de la ocupación de los receptores presinápticos, cuyo resultado es una progresiva reducción en la tasa de liberación de Ach por el nervio motor terminal.

Durante mucho tiempo se consideró que un cociente T4/T1 del 0.7 en el AP garantizaba que no se iba a producir depresión respiratoria secundaria a curarización residual, sin embargo posteriormente se ha demostrado que puede existir depresión ventilatoria hasta que no haya una recuperación del 0.9, considerándose actualmente el gold standard para la extubación^{50,51,52}.

La capacidad del anestesiólogo para interpretar la respuesta del músculo usando la valoración visual o manual de la fuerza de contracción está muy limitada. Es muy difícil estimar visualmente o manualmente una relación de un TOF y excluir con suficiente certeza curarización residual cuando el cociente T4/T1 es superior a al 40%, denominándose intervalo de falsa seguridad al TOF-ratio comprendido entre 0.4 y 0.9⁵³. Durante dicho periodo de vulnerabilidad el paciente puede parecer que está recuperado, estando presente cierto grado de BNMR capaz de comprometer la función respiratoria.

2.4.3.3. Estimulación tetánica.

La estimulación tetánica consiste en una descarga muy rápida de estímulos eléctricos (30-50-100 Hz). El patrón más comúnmente usado en clínica es el de 50 Hz durante cinco segundos, ya que una frecuencia de estimulación de 50 Hz se considera como la máxima frecuencia fisiológica, y su tensión muscular evocada es similar a la desarrollada durante el máximo esfuerzo voluntario.

La estimulación tetánica se utiliza como componente fundamental del denominado contaje post tetánico (PTC) para detectar el BNM profundo

durante el período de no respuesta al TOF, aplicando una estimulación tetánica y contando el número de respuestas post-tetánicas.

Posteriormente se ha propuesto también como una nueva forma de predecir el BNMR. No obstante, la sensibilidad de la estimulación tetánica para detectar el BNMR basada en una valoración visual o táctil no es superior a la del TOF⁵⁴.

La estimulación tetánica presenta varias desventajas:

- Si se aplica de forma repetida puede producir una descurarización local (aparente recobro acelerado en el músculo estimulado), lo cual no puede asegurar el efecto sistémico del ABNMND y podría resultar en una recuperación prematura del twitch y de la respuesta local del TOF.
- Es muy dolorosa y sólo debe utilizarse en pacientes anestesiados.
- Presenta una baja especificidad, particularmente después de la utilización de agentes inhalatorios.

2.4.3.4. Contaje posttetánico (“post tetanic count”, PTC).

Consiste en aplicar 15 estímulos simples de 1 Hz 3 segundos después de un estímulo tetánico de 50 Hz. Se basa en la facilitación de la transmisión neuromuscular una vez aplicado un estímulo tetánico de gran intensidad (Figura 9). Este estímulo no puede ser repetido en al menos 5-6 minutos.

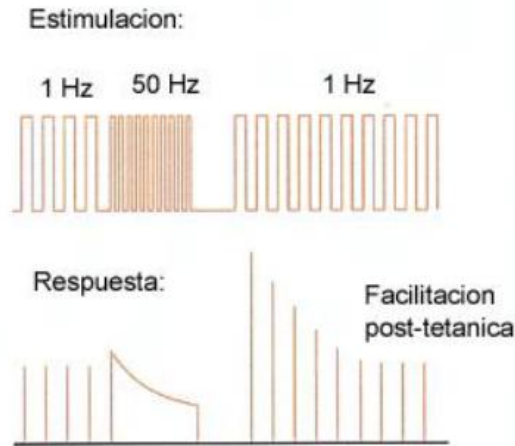


Figura 9. Contaje posttetánico (PTC).

Es el método de elección para cuantificar el grado de bloqueo neuromuscular cuando no existe respuesta al TOF. El número de respuestas post tetánicas está inversamente relacionado con la profundidad del bloqueo neuromuscular. Durante el bloqueo intenso, no existe respuesta ni al tétanos ni a la estimulación post tetánica. Sin embargo, cuando el bloqueo intenso disminuye y antes que aparezca la primera respuesta del TOF, se produce la primera respuesta al contaje post tetánico (bloqueo profundo).

El valor del PTC puede predecir el tiempo que va transcurrir hasta que aparezca la primera respuesta al TOF. Dicho tiempo es característico para cada relajante muscular. Un TOF bajo se asocia con un periodo más prolongado en la aparición de la primera respuesta del TOF. Como regla general, cuando se obtiene un PTC de 2, la primera respuesta al TOF aparecerá entre 25-30 minutos después, y cuando se obtiene un PTC de 6, la primera respuesta al TOF aparecerá entre 5 y 10 minutos después. La obtención de respuestas al PTC, además de su utilidad en grados profundos de bloqueo, nos puede servir para diferenciar si la ausencia de respuestas al TOF se debe a una incorrecta estimulación o a la existencia de un BNM profundo⁵⁵.

Durante la inducción anestésica e intubación traqueal, con la administración intravenosa de un bolo de relajante muscular se pretende asegurar la eliminación de náuseas o esfuerzos de tos en respuesta a la estimulación traqueobronquial, por lo que el BNM de los músculos periféricos debe ser tan intenso que se desencadene ninguna respuesta ante la estimulación PTC⁵⁶.



Figura 10. Ejemplo de BNM profundo (TOF = 0, PTC = 15).

El patrón de estimulación PTC también se puede utilizar como guía de la monitorización intraoperatoria del BNM cuando deba evitarse cualquier movimiento brusco debido al tipo de intervención quirúrgica (cirugía oftálmica, ótica, microcirugía, etc) y sea necesario un BNM durante toda la cirugía, como sucede en el ejemplo expuesto en la figura 10.

2.4.3.5. Doble ráfaga (“double burst stimulation”, DBS).

En respuesta a las dificultades en la valoración clínica del debilitamiento del estímulo tetánico o TOF, Drenck et al⁵⁷ desarrollaron un nuevo patrón de estimulación. Al menos parte de la dificultad en estimar el debilitamiento del TOF puede ser que las dos respuestas intermedias interfieren al comparar la primera y la última respuesta. Así, decidieron evaluar el uso de dos estímulos tetánicos cortos de 50 Hz separados por un intervalo de 750 milisegundos: DBS (double-burst stimulation). La respuesta a este patrón de estimulación son dos contracciones musculares simples separadas, de las cuales la segunda es menor que la primera durante el BNMR no despolarizante. Cada ráfaga se compone de 3 pulsos (DBS_{3,3}), o una de ellas de 2 (DBS_{3,2}), de 0,2 ms de duración (Figura 11).

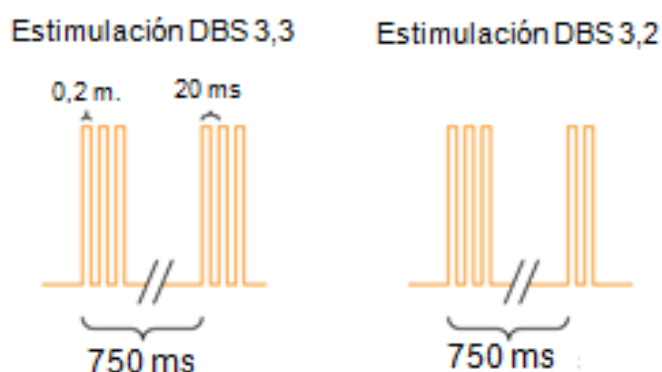


Figura 11. Doble ráfaga (DBS).

El estímulo DBS fundamentalmente ayuda a valorar si existe efecto residual de los ABNM administrados, ya que mejoramos la facilidad para identificar el debilitamiento de forma subjetiva, ya sea visual o táctil, al inducir una respuesta de mayor magnitud que la del TOF. Si se observa una intensidad de contracción diferente en la segunda respuesta implica un efecto residual del BNM; por el contrario, si se obtienen 2 respuestas con una misma

intensidad supone, en el 80% de los casos, que la relación TOF es mayor de 0.6⁵⁹. Supone, por tanto, una mejora sobre la monitorización del TOF, pero no garantiza la presencia visual de debilitamiento cuando el TOF-ratio sea > 0.7. Con un ratio del TOF de 0.71 - 0.80 el debilitamiento en respuesta al DBS_{3.3} se identifica de forma táctil en solamente el 24% de los pacientes⁵⁸. Por lo tanto usando DBS_{3.3} no puede asegurarse una adecuada recuperación del BNM, lo cual sólo ocurre con una monitorización objetiva del BNM.

Además de una mayor intensidad, la evaluación táctil de la aparición de la 1ª respuesta al DBS es anterior a la respuesta táctil de T1 al TOF durante la recuperación de la función neuromuscular. Durante intervenciones quirúrgicas en que es necesario garantizar niveles profundos de BNM, la evaluación táctil de la respuesta al DBS es superior a la evaluación táctil de la respuesta al TOF, y la reaparición de la respuesta táctil al DBS nos da informa de que el BNM está pasando de niveles profundos a niveles moderados. Es decir, aunque el DBS se desarrolló para mejorar la detección clínica de bloqueo residual, también nos da la posibilidad de monitorizar niveles más profundos de bloqueo neuromuscular cuando la monitorización neuromuscular intraoperatoria es subjetiva⁵⁹. Así, cuando la segunda respuesta evocada al DBS no es detectable de forma táctil, la profundidad del BNM se considera adecuada para la relajación quirúrgica.

2.4.4. Métodos de registro.

Actualmente existen en el mercado cinco dispositivos para la medición de la respuesta a la neuroestimulación: mecanomiografía, electromiografía, aceleromiografía, kinemiografía y fonomiografía, según se tenga en cuenta la actividad mecánica del músculo o los fenómenos asociados a la misma⁶⁰. En material y métodos de esta tesis expondremos el funcionamiento del nuevo dispositivo de monitorización objetiva del BNM denominado TOF-Cuff.

2.4.4.1. Mecanomiografía (MMG).

Se trata de una respuesta mecánica de tensión muscular evocada. Es la medición isométrica de la fuerza de contracción del pulgar mediante un transductor de desplazamiento de fuerza en respuesta a la estimulación del nervio cubital. Para que las determinaciones de la tensión evocada sean correctas y reproducibles es necesario que la contracción muscular sea isométrica. En la práctica clínica, la forma más fácil de conseguirlo es mediante la determinación del movimiento del pulgar después de aplicarle una tensión de reposo de 200-300 g (precarga). La fuerza de contracción se convierte en una señal eléctrica, que se amplifica, muestra y registra⁶¹ (Figura 12).

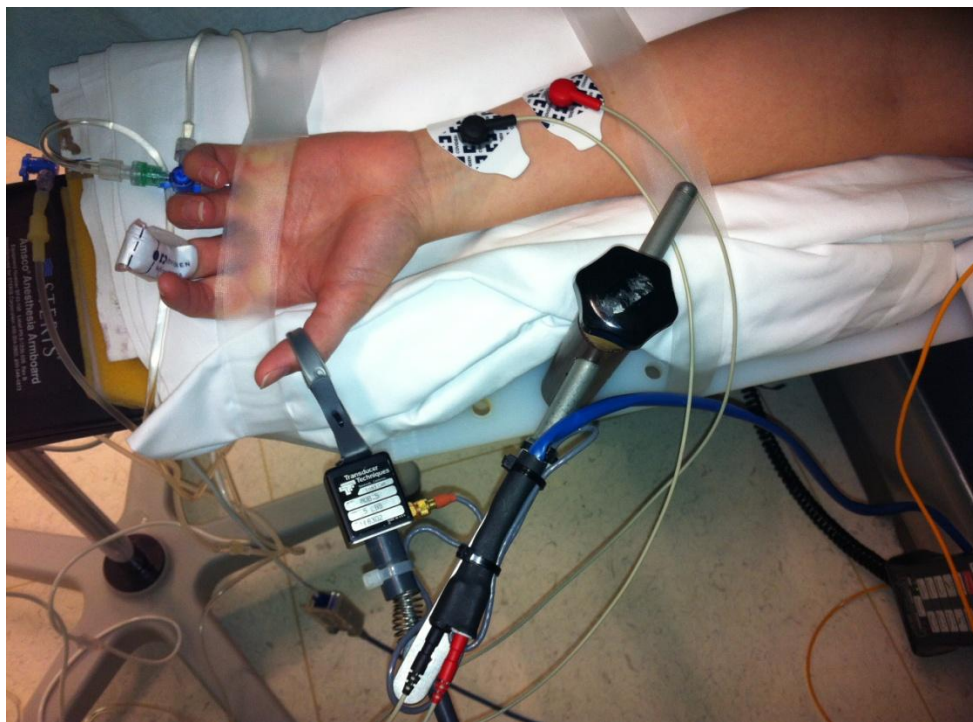


Figura 12. Colocación del MMG en el AP.

La mecanomiografía fue considerada por consenso como el método de referencia⁶² de monitorización del BNM, pero es muy complicado conseguir la estabilidad de la precarga y de la respuesta en el entorno clínico, siendo desplazado hoy en día por otros procedimientos más simples y fáciles de colocar, que permiten obtener resultados similares¹³. No obstante, la MMG sigue siendo fundamental para una validación clínica y científica rigurosa⁶³, y por ello ha sido elegida como método de control en la evaluación del nuevo dispositivo de registro TOF-Cuff.

La mano y el brazo deben estar fijos, y se debe prestar atención periódicamente para evitar sobrecargas del transductor. En estudios recientes se ha demostrado que la posición de la muñeca puede provocar perturbaciones en el registro mecanomiográfico^{64,65}.

2.4.4.2. Electromiografía (EMG).

La electromiografía se basa en el registro de los potenciales de acción compuestos de un músculo y no de una fibra muscular aislada, producidos por la estimulación de un nervio motor periférico (Figura 13). Es muy fiable, de gran rapidez de análisis y accesible a músculos no monitorizables por MMG⁶⁶. Es útil para el músculo AP, laringe, diafragma y, en menor medida para el músculo CS y el músculo orbicular del ojo (OO)⁶⁷.

Los analizadores modernos de la transmisión neuromuscular son capaces de realizar directamente análisis electrónicos y presentaciones gráficas de la respuesta electromiográfica evocada. Los resultados se muestran como porcentaje del control o como TOF-ratio. Cuando se imprimen, los resultados se ofrecen como amplitudes de contracción, siendo el valor control de la respuesta EMG integrada del 100%. Al ser impresos, los resultados son expresados bajo la forma de "altura de la respuesta al estímulo único" y el valor control es elegido como 100%.

La EMG evocada registra cambios en la actividad eléctrica de uno o más músculos, mientras que la mecanomiografía evocada registra cambios asociados con el fenómeno de excitación-contracción muscular.



Figura 13. Electromiógrafo *Relaxograph NMT* (*Datex Instrumentarium Oy, Helsinki, Finlandia*).

El EMG más ampliamente utilizado es el Datex Relaxograph®, el cual calibra automáticamente la salida de la corriente asegurando una estimulación supramáxima, y dispone de estimulación TOF. La calibración dura aproximadamente 15 segundos, es dolorosa y debe realizarse después de la inducción anestésica pero antes de la administración del BNM. Realiza una presentación del TOF-ratio de forma digital y de forma gráfica, así como el número de cuentas del TOF, y la altura de la primera respuesta del TOF como un porcentaje de la altura control (Figura 14). El dispositivo está limitado a la estimulación TOF y no puede valorar la profundidad del BNM con PTC. Otras limitaciones que presenta la EMG son:

- La señal en ausencia de BNM es propensa a caer, particularmente en los primeros 10 minutos, disminuyendo a un 80% la altura de la primera respuesta de contracción sobre la altura control.

- Los resultados no siempre son fiables debido a que una colocación errónea de los electrodos puede traducirse en un registro inadecuado de la señal del componente EMG. Otra fuente de resultados no fiables puede ser que la fijación de la mano con una precarga sobre el pulgar sea más importante de lo que normalmente se considera, pues las variaciones de la posición de los electrodos en relación al músculo pueden afectar a la respuesta EMG. Además, en ocasiones se produce una estimulación muscular directa. Si los músculos cercanos a los electrodos estimulantes se estimulan directamente, los electrodos registradores pueden detectar señales eléctricas aunque la transmisión neuromuscular esté totalmente bloqueada.

- La respuesta EMG normalmente no vuelve a su valor control. Se desconoce si esto es el resultado de problemas técnicos, fijación inadecuada de la mano, variaciones de la temperatura o desaparición de la potenciación central de la respuesta EMG evocada durante la anestesia.

- La respuesta EMG evocada es muy sensible a las interferencias eléctricas, como las producidas por el bisturí eléctrico.

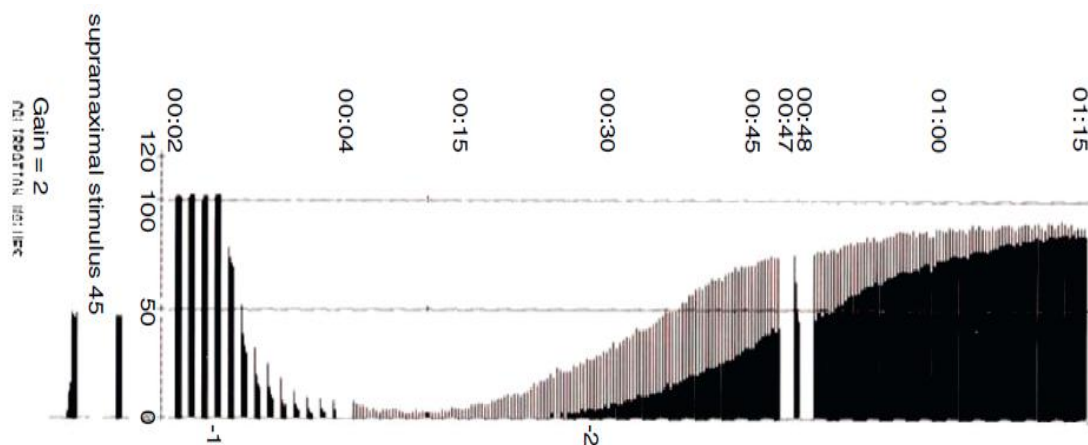


Figura 14. Registro electromiográfico de un BNMND inducido por rocuronio.

2.4.4.3. Aceleromiografía (AMG).

Consiste en determinar la aceleración isotónica de una parte del cuerpo secundaria a la estimulación de un nervio motor periférico⁶⁸. Está basada en la segunda ley de Newton: la fuerza es igual a la masa por la aceleración. Así, si la masa es constante, la aceleración es directamente proporcional a la fuerza de contracción. Se compone de un transductor piezoeléctrico que registra cambios en la aceleración del transductor fijado a la superficie volar del pulgar mientras el nervio cubital ipsilateral es estimulado supramaximalmente con un tren de cuatro estímulos (Figura 15).



Figura 15. Monitorización del AP mediante AMG.

El transductor de aceleración, de 5 x 10 mm de tamaño, es una cápsula de cerámica piezoeléctrica cerrada que posee un electrodo en cada lado (0.5 cm x 1 cm) de 20 gramos. Cuando el transductor experimenta aceleración, se desarrolla una diferencia de voltaje entre los dos electrodos, este voltaje puede

ser medido y registrado⁶⁹. De acuerdo con esto, después de la estimulación nerviosa se puede medir la aceleración del pulgar y así cuantificar el BNM.

En el momento actual, la AMG es el monitor de elección por su versatilidad, rapidez y facilidad de colocación, bajo precio y capacidad de aplicarse a varios grupos musculares^{70,71,72}.

2.4.2.4. Kinemiografía (KMG).

Mediante un transductor piezoeléctrico (mecanosensor) incluido en una lámina de polímero flexible colocada entre el pulgar y el índice, se mide el grado de estiramiento o dobladura que registra en respuesta a la estimulación cubital y que es proporcional al movimiento del pulgar. La velocidad angular depende de la fuerza de las contracciones musculares, que varía como una función del nivel de BNM⁷³. Está basado en el mismo principio físico que la AMG, pero a diferencia de ésta, que mide la electricidad originada por la aceleración del transductor piezoeléctrico, la KMG mide la electricidad generada por la deformación del transductor piezoeléctrico.

Este dispositivo (Mecanosensor NTM ® de General Electric) está integrado en las máquinas de anestesia (Figura 16).



Figura 16. Mecanosensor NMT ® (General Electric, Fairfield, Connecticut, USA).

2.4.4.5. Fonomiografía (PMG).

Es un método que registra con transductores especiales la emisión de sonidos de baja frecuencia que se producen durante la contracción muscular ante respuestas evocadas (Figura 17).

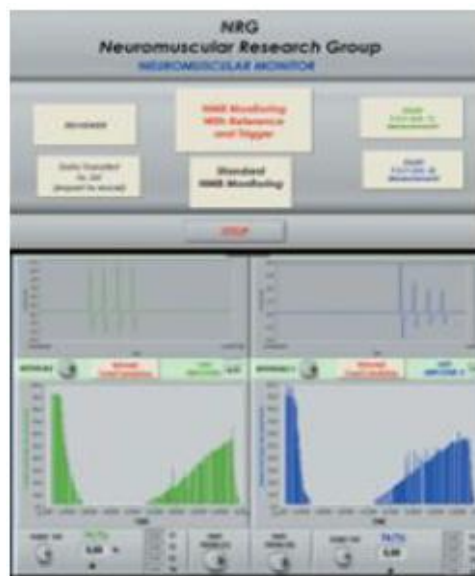


Figura 17. Fonomiografía (PMG).

2.4.5. Lugares de estimulación nerviosa y diferentes respuestas musculares.

El nervio cubital, tanto en el codo como en la muñeca, es el más frecuentemente estimulado, con valoración del efecto sobre el músculo AP. El nervio cubital inerva los músculos de la eminencia hipotenar, dos músculos ulnar lumbricales, el músculo dorsal interóseo y el músculo AP. La estimulación del nervio cubital en la muñeca con electrodos de superficie y la valoración de la aducción del pulgar es el método más simple y más conveniente para la

monitorización de la relajación muscular durante la cirugía. Se acerca con precisión a la preparación experimental nervio-músculo más que cualquier otro grupo nervio-músculo en el cuerpo, y el músculo AP es relativamente inmune a la estimulación muscular directa por los electrodos colocados en el antebrazo distalmente.

El nervio cubital, aparte de ser un nervio accesible, presenta una buena correlación entre la respuesta de los músculos inervados y la capacidad del paciente para respirar espontáneamente. Existen diferencias no relevantes en la sensibilidad entre los diferentes músculos de la mano, aunque sin embargo hay mayores diferencias entre los músculos de la mano y otras zonas del cuerpo.

Otros nervios utilizados son:

- El nervio tibial posterior puede ser estimulado por detrás del maleolo medial y medir la respuesta en el músculo flexor hallucis brevis, valorando la flexión plantar del primer dedo del pie (Figura 18). La sensibilidad, CA y la recuperación es similar al AP.
- El nervio poplíteo lateral, valorando la dorsiflexión del pie.



Figura 18. Monitorización mediante AMG del nervio tibial posterior.

- El nervio facial, en su segmento extracraneal (rama temporofacial), inerva el músculo orbicularis oculi (OO) y el músculo corrugator supercillii (CS) (Figura 19). Esta monitorización se utiliza frecuentemente por su fácil accesibilidad, sobre todo cuando la posición quirúrgica del paciente hace inaccesible el músculo AP, y porque ha demostrado mejor correlación con la musculatura laríngea que el AP⁷⁴. El CS es un pequeño músculo localizado en la ceja (zona medial), y su acción es tirar de la ceja hacia la nariz. La monitorización del CS puede realizarse con AMG, pero tiene una serie de peculiaridades para poder efectuarla correctamente: el nervio facial puede ser estimulado sobre la parte externa del arco superciliar con una intensidad de corriente supramaximal de sólo 20 mA, y el transductor se coloca en la mitad interna del arco superciliar con un ángulo de 90° respecto a la dirección de la contracción muscular del CS.



Figura 19. Monitorización mediante AMG del músculo corrugator supercillii.

- El nervio frénico, con registro de presión transdiafragmática con balones gástricos y esofágicos.

- Nervios laríngeos, con estimulación de los nervios recurrentes en el cuello y registro de los cambios de presión del neumotaponamiento en la glotis. El músculo responsable del cierre de la glotis es el músculo tiroaritenosoideo. Para monitorizar la musculatura laríngea se utiliza la siguiente sistemática: con el paciente anestesiado pero no relajado se introduce mediante laringoscopia el tubo endotraqueal, colocando el manguito entre las cuerdas vocales. Éste se infla con aire hasta obtener una presión de 10-12 mmHg. Para estimular el nervio recurrente laríngeo, un electrodo negativo (-) se coloca en la muesca del cartílago tiroideo y un electrodo positivo se coloca en la frente. Las respuestas de las cuerdas vocales se evalúan midiendo los cambios de presión producidos por la aducción de las cuerdas vocales en el manguito inflado mediante un transductor (air-filled transducer). Para ello se utiliza un TOF cada 10-12 s. La respuesta del aductor laríngeo se visualiza en un osciloscopio y puede ser registrado en un papel.

En estudios comparando la monitorización de varios grupos musculares se obtuvo el menor tiempo en alcanzar el bloqueo máximo con el OO⁷⁵, aunque las condiciones de intubación no son siempre aceptables⁷⁶. Monitorizando el músculo AP se obtiene condiciones de intubación excelentes, aunque con mayor retraso en alcanzar el bloqueo máximo tras la administración de un bolo de relajante muscular. Por su parte, el músculo CS permite obtener condiciones de intubación aceptables en la mayoría de los pacientes, pero con un inicio de acción menor que el obtenido con la monitorización del AP^{76,77}.

2.5. Monitorización de la transmisión neuromuscular en la práctica clínica.

2.5.1. Inducción e intubación.

Durante la inducción anestésica una respuesta del TOF tradicionalmente ha sido considerada suficiente para asegurar una relajación óptima de la musculatura de la mandíbula y laringe, y así facilitar la laringoscopia e intubación endotraqueal. La musculatura de la vía aérea superior, incluyendo la musculatura laríngea, se comporta como el diafragma, tienen un CA más rápido y una mayor resistencia a los ABNM que la musculatura del AP. La estimulación del nervio facial y la monitorización de la respuesta del CS puede ser más apropiada a la hora de elegir las condiciones de intubación óptimas. La musculatura del CS tiene una sensibilidad similar y un comportamiento más parecido con la musculatura de la vía aérea superior que el AP^{60,78}.

2.5.2. Relajación quirúrgica intraoperatoria.

La monitorización más frecuente durante el mantenimiento anestésico es la del músculo AP mediante AMG. Por lo general, manteniendo una o dos respuestas del TOF, permite que el paciente tolere la intubación traqueal y la ventilación mecánica, consiguiéndose buenas condiciones de relajación quirúrgica para la mayoría de intervenciones. Ocasionalmente, no es suficiente en pacientes musculosos o cuando se requiere un BNM profundo. La ausencia de respuesta del TOF en el AP no elimina la posibilidad de hipo, tos o salida de contenido abdominal, que puede ocurrir debido a las discrepancias entre músculos resistentes (diafragma) y músculos más sensibles como el AP. En estas circunstancias, mantener un PTC de 3-5 provee adecuadas condiciones quirúrgicas. Un PTC de 1 o menos es necesario para asegurar que el paciente

no tosa, siendo este grado de BNM el indicado durante la neurocirugía y la cirugía oftálmica.

Se puede evaluar el BNM profundo durante el "periodo no respuesta", en el que el número de respuestas al TOF es 0 mediante dos técnicas: la PTC en el AP y el TOF en el CS. Por un lado, el tiempo hasta la reaparición de la primera respuesta del TOF está relacionado con la PTC para cada relajante muscular, y por otro, porque la respuesta del CS es un buen reflejo de la relajación diafragmática. Cuando no es esencial el bloqueo profundo, utilizar el TOF durante la monitorización del AP es suficiente.

2.5.3. Recuperación y extubación

Aunque el CS es útil para valorar la monitorización del CA o mantenimiento del bloqueo profundo, el AP es preferible para la valoración de la recuperación de la función neuromuscular, porque es un músculo más sensible y de recuperación más tardía que el CS⁶⁰. Por tanto, cuando el AP se ha recuperado completamente podemos asumir que no existe parálisis residual en la musculatura diafragmática y laríngea.

La cuarta respuesta al TOF reaparece cuando el 25-30% de los receptores están libres del BNM. Tradicionalmente un TOF-ratio de 0.7-0.8 se consideraba una indicación de recuperación adecuado⁷⁹, aunque en la actualidad existe consenso en que el criterio para la extubación segura del paciente ha de ser un TOF-ratio de 0.9⁵.

En la figura 20 se expone el tipo de monitorización neuromuscular recomendada para cada etapa del perioperatorio.

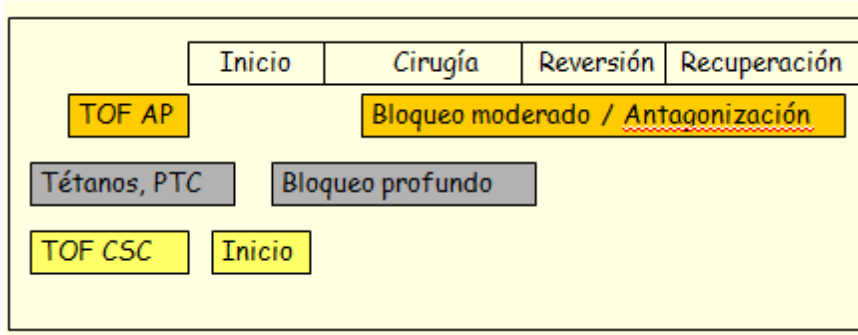


Figura 20. Utilidad clínica de los patrones de estimulación y los músculos a monitorizar.

2.6. Grados de BNM

Para clasificar la profundidad del BNM se utiliza la respuesta obtenida frente a los dos patrones de estimulación más frecuentemente empleados: el TOF y la PTC.

Tras la administración de una dosis de intubación de un BNMND los registros pueden mostrar cuatro niveles de bloqueo neuromuscular: intenso, profundo, moderado y de recuperación (Figura 21)^{37,80}.

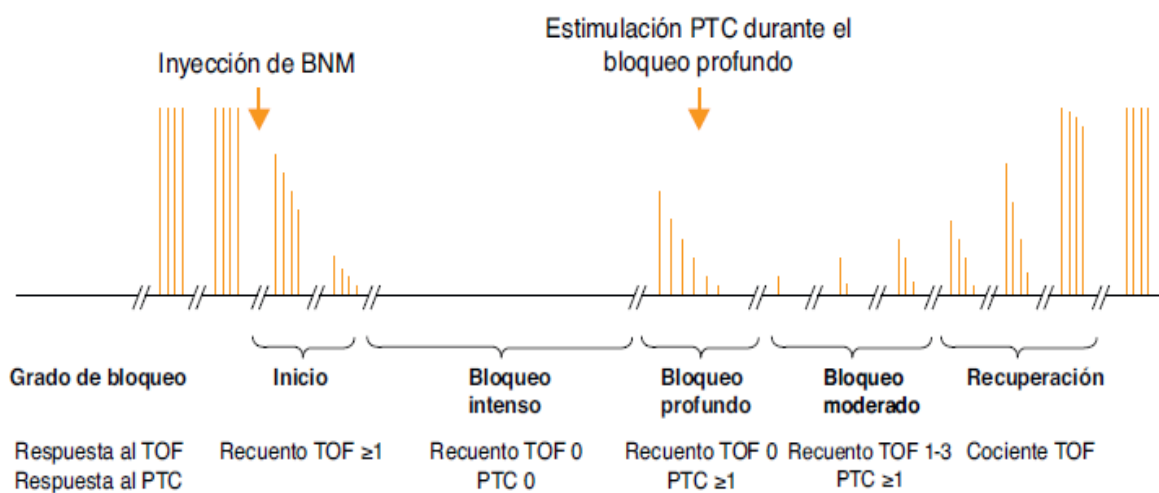


Figura 21. Clasificación según la profundidad del BNM.

2.6.1. Bloqueo intenso

Es el BNM en el que no hay respuesta al TOF ni a estímulos simples evocados tras un estímulo tetánico (PTC). Se produce inmediatamente después (3-6 minutos) de la administración de altas dosis de un ABNMND (dosis de intubación) (Figura 21).

Esta fase también recibe el nombre de “periodo sin respuesta”⁸¹, por la ausencia de respuesta a todos los patrones de estimulación, y su duración varía dependiendo de la duración de acción del BNM, la dosis administrada y la sensibilidad del paciente al fármaco.

2.6.2. Bloqueo profundo

Es la fase que sigue después de un bloqueo intenso. Empieza con respuestas a estímulos simples tras un estímulo tetánico (PTC) y termina con la aparición de la primera respuesta al TOF (Figura 21). De forma aproximada se puede realizar una estimación de cuánto durará el BNM profundo, ya que existe una correlación entre el número de cuentas post tetánicas y el tiempo restante hasta la reaparición de la primera respuesta al TOF.

2.6.3. Bloqueo moderado

Se define como el período desde la aparición de la primera respuesta hasta la cuarta respuesta del TOF. Las cuatro respuestas van reapareciendo de forma gradual (Figura 21).

2.6.4. Fase de recuperación

Es la fase de aparición de la cuarta respuesta del TOF y establecimiento de un TOF-ratio (T4/T1), durante la cual se está recuperando la función neuromuscular. Cuando la cuarta respuesta del TOF alcanza un TOF-ratio $\geq 10\%$, se trata ya de un BNM superficial (Figura 21). Para prevenir la aparición de bloqueo residual se debe tener la certeza de que se ha recuperado completamente la transmisión neuromuscular, y para ello es fundamental la monitorización neuromuscular. Aunque existe una correlación razonablemente buena entre la proporción del TOF y la observación clínica, la relación entre la proporción del TOF y los síntomas y signos de bloqueo residual varía entre pacientes. Como expondremos en el siguiente apartado, el BNMR es causa de morbilidad y mortalidad en el postoperatorio inmediato², siendo el uso sistemático de la monitorización neuromuscular y la administración de un agente reversor los principales factores que contribuyen a disminuir el problema.

2.7. Bloqueo neuromuscular residual (BNMR)

El manejo del BNM ha tenido un importante desarrollo en los últimos años, lo cual ha contribuido a una mayor seguridad en la utilización de los ABNM durante la anestesia general. Los ABNM que se emplean actualmente en la práctica clínica presentan entre otras características: un inicio de acción más rápido, una duración de acción menor, un patrón de recuperación más predecible, y una mayor estabilidad hemodinámica. Por otra parte, el desarrollo de dispositivos para la monitorización objetiva del BNM más sencillos y manejables suponen para los anestesiólogos una herramienta muy útil en la titulación y ajuste de dosis de los ABNM durante la anestesia general, aunque todavía estos dispositivos se encuentren infrautilizados en muchos países. Naguib et al⁸² describen que la monitorización de rutina se sitúa en torno al 24% en países desarrollados.

La monitorización objetiva del BNM durante el periodo perioperatorio, la elección del relajante muscular, la utilización de un grado de bloqueo ajustado al tipo de cirugía y a las necesidades individuales del paciente en el transcurso de la anestesia general, y la reversión adecuada del bloqueo al final de la intervención son las estrategias que puede emplear el anestesiólogo para reducir el riesgo de bloqueo residual^{36,72,83}.

2.7.1. Definición de BNMR

El BNMR se define por la presencia de signos y síntomas de debilidad muscular durante el postoperatorio tras la administración de un bloqueante neuromuscular y su reversión inadecuada o insuficiente en el contexto de una anestesia general por medio de un valor cuantitativo.

La reversión completa del BNM puede definirse como un estado clínico donde las respuestas que se obtienen en pacientes que se despiertan de una anestesia frente a tests tanto clínicos como instrumentales no son diferentes a las observadas en pacientes a los que no se han administrado ABNM. De forma rutinaria, la ventilación pulmonar, la protección y el mantenimiento de la permeabilidad de las vías aéreas es lo que evaluamos al final de la cirugía^{1,84}.

Algunas variables de la ventilación pulmonar se utilizan para determinar la idoneidad de la recuperación neuromuscular, tales como la presión inspiratoria máxima y la capacidad vital. También se utilizan otros indicadores de recobro clínico entre los que se incluyen: la capacidad de sostener la cabeza levantada durante cinco segundos, apretar fuertemente la mano, sacar la lengua, mantener los ojos abiertos durante cinco segundos, toser de forma efectiva o la ausencia de visión doble. Respecto a estos test clínicos deberían poder realizarse en el momento del despertar de la anestesia previo a la extubación traqueal. Sin embargo, la mayoría necesitan la colaboración del paciente y que éste se encuentre completamente despierto, y generalmente se encuentran influenciados por el efecto de la premedicación y los anestésicos

generales. Además muchos tests (elevar la cabeza, apretar la mano) no son específicos de la musculatura respiratoria, y de su correcta realización no podemos inferir una adecuada función respiratoria. A pesar de ello, la mayoría de los anestesiólogos toman como referencia los signos clínicos y los test para descartar BNMR antes de extubar al paciente, y el test que se realiza con más frecuencia es el de mantener la cabeza erguida durante 5 segundos³⁵, aunque pacientes recién operados⁸⁵ son capaces de elevar 5 segundos la cabeza con ratios del TOF < 0.5. Otros múltiples estudios han mostrado que con la presencia de diversos grados de parálisis residual los pacientes realizan correctamente los tests clínicos y que todos los tests presentan una baja sensibilidad (11-14%) para detectar valores del TOF-ratio < 0.9^{2,86}, siendo la valoración de la fuerza del masetero (p.ej. mordiendo un depresor lingual) el test más específico para detectar bloqueo residual, es decir, pocos pacientes con TOF-ratio > 0.9 no lo realizan correctamente (Figura 22)⁸⁷.

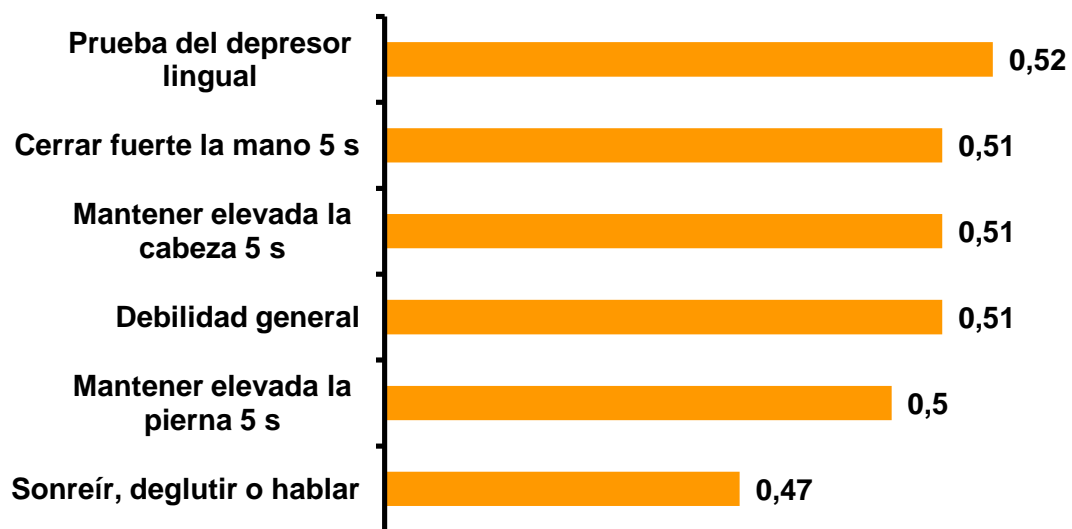


Figura 22. Valor predictivo positivo de los tests clínicos para detectar BNMR.

La definición de BNMR se realiza por la combinación de signos y síntomas de debilidad muscular durante el postoperatorio y la medición de un valor cuantitativo, utilizando como referencia un valor preestablecido del

cociente del TOF medido mediante un método de registro. Tradicionalmente se consideraba recuperación inadecuada del BNM un TOF-ratio inferior a 0.7 definido en los años 70 por varios estudios⁸⁸ en los cuales pacientes con un TOF-ratio de 0.74 eran capaces de abrir los ojos, protruir la lengua, toser, mantener la cabeza elevada durante cinco segundos, y tenían una capacidad vital forzada de al menos 15-20 ml·kg⁻¹.

Sin embargo, estudios más recientes sugieren que se debe alcanzar un TOF-ratio < 0.9 para tener una mayor seguridad del paciente, ya que con un cociente < 0.9 se ha observado disfunción faríngea y riesgo aumentado de broncoaspiración en voluntarios sanos a los que se realizó videomanometría y mecanomiografía simultáneas^{89,90}. Hallazgos similares⁹¹ reflejan un flujo inspiratorio irregular y una obstrucción parcial de la vía aérea para valores de 0.8. Es por todo ello que debemos considerar un ratio del TOF de 0.9 como el nuevo criterio en cuanto a nivel aceptable de recuperación del BNM⁹².

2.7.2. Incidencia de BNMR

Muchos estudios publicados en los últimos años (Tabla 3) muestran una incidencia todavía muy elevada de BNMR (considerando un TOF-ratio T4/T1<0.9) en las unidades de recuperación postanestésica.

La incidencia de BNMR presenta una gran variabilidad con porcentajes que oscilan entre el 2% y el 64%^{87,93,94,95,96,97,98,99,100,101,102,103,104,105}.

En un meta-análisis⁸² donde se analizaron veinticuatro estudios publicados entre 1979 y 2005 se verificó la existencia de alta incidencia de aparición de BNMR (TOF-ratio < 0.7 en un 12% y TOF-ratio < 0.9 en un 41%), y una tasa de reversión farmacológica del bloqueo del 62.1%. Sin embargo, la creencia por parte de los anestesiólogos de la incidencia de BNMR es mucho menor, ya que cuando se ha realizado encuestas al respecto¹⁰⁶, el 52% de los participantes de Europa y el 64% de Estados Unidos creían que la incidencia

de bloqueo residual era clínicamente significativo en menos de un 1% en sus instituciones, lo que pone de manifiesto que es una situación claramente infradiagnosticada en la actualidad.

TABLA 3. Incidencia de Bloqueo Residual (2000-2012)

Autor	Año	Tamaño muestral	Relajante Muscular	Porcentaje Monitorización (%)	Reversión (%)	Definición Bloqueo Residual	Incidencia Bloqueo Residual	Técnica anestésica
Baillard et al	2000	568	Vecuronio	2	0	< 0.7	42%	Inhalatoria
Bissingier et al	2000	83	Pancuronio Vecuronio	NS NS	100 100	< 0.7 < 0.7	20% 7%	Inhalatoria y TIVA
Hayes et al	2001	148	Vecuronio Atracurio Rocuronio	41 41 41	68 68 68	< 0.8 < 0.8 < 0.8	64% 52% 39%	Inhalatoria y TIVA
McCaul et al	2002	40	Atracurio	50	100	< 0.7	65%	ND
Kim et al	2002	602	Vecuronio Rocuronio	0 0	100 100	< 0.7 < 0.7	24.7% 14.7%	Inhalatoria
Gatke et al	2002	60	Rocuronio	0	100	< 0.8	16.7%	TIVA
Baillard et al	2005	101	Rocuronio Vecuronio	45 45	43 43	< 0.9 < 0.9	9% 9%	Inhalatoria Inhalatoria
Debaene et al	2004	526	Vecuronio Rocuronio Atracurio	NS NS NS	0 0 0	< 0.7 < 0.9	16% 45%	Inhalatoria Inhalatoria
Baillard et al	2005	218	Vecuronio Atracurio	60 60	42 42	< 0.9 < 0.9	3.5% 3.5%	Inhalatoria Inhalatoria
Kopman et al	2004	60	Cisatracurio Rocuronio	100 100	100 100	< 0.9 < 0.9	36.7% 50%	Inhalatoria Inhalatoria
Murphy et al	2004	70	Pancuronio Rocuronio	100 100	100 100	< 0.9 < 0.9	83% 29%	Inhalatoria Inhalatoria
Murphy et al	2005	120	Rocuronio	100	100	< 0.9	88%	Inhalatoria
Cammu et al	2006	640	Atracurio Mivacurio Rocuronio	12 12 12	25 25 25	< 0.9 < 0.9 < 0.9	38-47% 38-47% 38-47%	NS NS NS
Maybauer et al	2007	338	Cisatracurio Rocuronio	100 100	0 0	< 0.9 < 0.9	57% 44%	TIVA TIVA
Murphy et al	2008	90	Rocuronio	100	100	< 0.9	30%	Inhalatoria
Chih-Chung Tsai et al	2008	308	Rocuronio Cisatracurio	100 100	67	< 0.9 < 0.9	31%	NS
Thilen et al	2012	99	Rocuronio	99	100	< 0.9	52%	Inhalatoria

2.7.3. Efectos adversos del BNMR

En los ensayos clínicos controlados puede resultar difícil diferenciar los efectos adversos derivados del BNMR de los producidos por los diversos fármacos administrados durante la anestesia general (benzodiazepinas, opioides...), por lo que los estudios realizados en voluntarios sanos han resultado de gran utilidad. En dichos estudios^{89,90} se ha visto que las principales variables respiratorias (volumen corriente, capacidad vital, fuerza inspiratoria y espiratoria) no se encuentran alteradas cuando se alcanza TOF-ratio ≥ 0.7 , pero sin embargo los músculos implicados en la protección de la vía aérea son más sensibles a la presencia de pequeños grados de bloqueo residual, y con ratios < 0.8 el músculo constrictor faríngeo presenta una menor contracción. Para ese grado de parálisis residual⁹¹ los volúmenes teleinspiratorios a nivel de la vía aérea superior se encuentran disminuidos (por una reducción de las áreas retropalatina y retroglosa), por lo que el mecanismo implicado en la obstrucción parcial de la vía aérea superior parece ser la debilidad de los músculos dilatadores a ese nivel. También se ha observado cómo pequeños grados de parálisis residual producen una disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y la aparición de sintomatología de malestar asociada a la presencia de debilidad muscular en el paciente despierto. En voluntarios sanos ASA 1 un ratio entre 0.7-0.75 se asoció a diplopía y alteraciones visuales, incapacidad para la sedestación sin ayuda, incapacidad para mantener la mordida, debilidad de la musculatura facial y dificultad para hablar y beber¹⁰⁷.

Por otra parte, se ha detectado una asociación entre los efectos adversos severos postoperatorios relacionados con la anestesia y el bloqueo residual, siendo el fallo respiratorio por debilidad muscular la segunda causa de mortalidad en relación a la anestesia (tras la hipovolemia) y la principal causa de ingreso en la unidad de cuidados críticos por complicaciones anestésicas^{108,109}.

Las complicaciones respiratorias en el postoperatorio inmediato producen también una estancia más prolongada en las unidades de recuperación postanestésica (URPA)¹¹⁰.

También existe el riesgo de presentar a posterior neumonía debida a microaspiración no advertida secundaria a un bloqueo residual no diagnosticado en el momento del despertar y extubación¹¹¹.

2.8. Reversión del BNMND

Las últimas recomendaciones para reducir el riesgo de BNMR incluyen: la monitorización objetiva del BNM durante el periodo perioperatorio, la elección del relajante muscular, el ajuste del grado de bloqueo al tipo de cirugía y a las necesidades individuales del paciente en el transcurso de la anestesia general, y la reversión adecuada del BNM al final de la intervención (Tabla 4). Los reversiones aceleran y facilitan la recuperación del tono muscular y pueden evitar las complicaciones del uso de ABNM.

Para la reversión del BNM disponemos de dos grupos de fármacos: los inhibidores de la acetilcolinesterasa y sugammadex, perteneciente a los inhibidores selectivos de los bloqueantes aminoesteroides (ISBA).

Tabla 4. Recomendaciones de la Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación (SEDAR) (2009) para disminuir la incidencia de bloqueo residual.

RECOMENDACIONES	COMENTARIOS
Se recomienda prevenir o evitar el bloqueo neuromuscular residual	Aumenta la morbilidad y es un factor de riesgo para complicaciones postoperatorias cuando se ha utilizado BNM
Considerar que puede no existir bloqueo residual a partir de TOFr >0.9	El indicador (patrón de referencia) de recuperación de la función muscular.
Se recomienda la monitorización cuantitativa para la detección de bloqueo residual (aceleromiografía)	Los tests clínicos no son suficientemente sensibles
Se recomienda no utilizar ABNM de larga duración	
Se recomienda revertir farmacológicamente el bloqueo de forma rutinaria	Neostigmina 40-50 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ + atropina 15-20 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ Sugammadex 2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$
Se debe iniciar la reversión farmacológica a partir de un mínimo de 2 respuestas TOF	Siempre en el caso de usar neostigmina. No necesario con sugammadex
Sugammadex permite revertir cualquier grado de bloqueo, ajustando las dosis necesarias.	-Bloqueo moderado (2 respuestas TOF), 2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. -Bloqueo profundo (no respuesta TOF y PTC >1 respuesta); 4 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. -Bloqueo intenso (no respuesta TOF ni PTC), reversión inmediata 16 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$.

2.8.1. Inhibidores de la AChasa

Los inhibidores de la enzima AChasa se clasifican en cuatro grupos de acuerdo a su estructura química y mecanismos de acción: alcoholes simples con un grupo amonio cuaternario (edrofonio); ésteres del ácido carbámico con grupos de amonio cuaternario (neostigmina y piridostigmina) o terciario (fisostigmina); aminopiridinas y derivados orgánicos de ésteres fosfóricos¹⁵.

El anticolinesterásico más frecuentemente utilizado es la neostigmina (Figura 23), aunque todos ellos poseen un nitrógeno cuaternario en su estructura, que los hace más potentes e hidrosolubles.

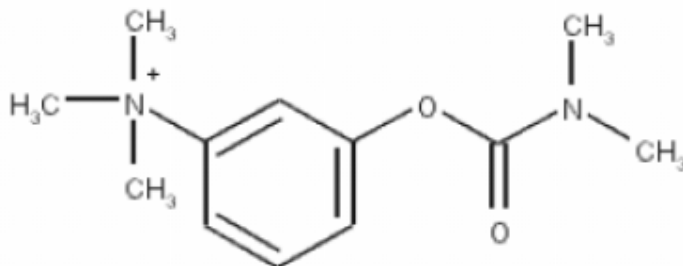


Figura 23. Estructura química de la neostigmina.

El principal mecanismo de acción de los anticolinesterásicos es la inhibición de la enzima AChasa, con ello se evita la hidrólisis de la Ach, aumentando su semivida biológica (al acelerar un proceso espontáneo ya iniciado), y restablece la transmisión neuromuscular¹¹². Sin embargo, su administración presenta EA sobre el sistema cardiovascular, musculatura lisa y glándulas exocrinas debido a una activación no selectiva en todas las sinapsis colinérgicas, tanto nicotínicas como muscarínicas. Los EA más frecuentes son bradicardia, hipotensión, aumento de la salivación, náuseas, vómitos, diarrea y broncoconstricción, y para prevenirlos requiere de la administración simultánea de anticolinérgicos como atropina o glicopirrolato. Tanto la atropina como el glicopirrolato también producen EA, como sequedad de boca, visión borrosa y taquicardia. Otra importante desventaja que presentan los anticolinesterásicos es que sólo son efectivos si existe cierto grado de recuperación espontánea, siendo incapaz de revertir bloqueos profundos, incluso con altas dosis, y la posibilidad por tanto de persistencia de bloqueo residual al revertir los efectos de los ABNM.

2.8.2. Sugammadex

Sugammadex es una γ -ciclodextrina sintética modificada compuesta por 8 moléculas de glucosa que forman una estructura en anillo, capaz de unirse de forma selectiva a los ABNMND aminoesteroides. Tiene una cavidad interna lipofílica con un diámetro de 7,5-8,3 Å que permite la encapsulación del anillo esteroideo de rocuronio o vecuronio (Figura 24), formando complejos de inclusión unidos por fuerzas electrostáticas¹¹³.

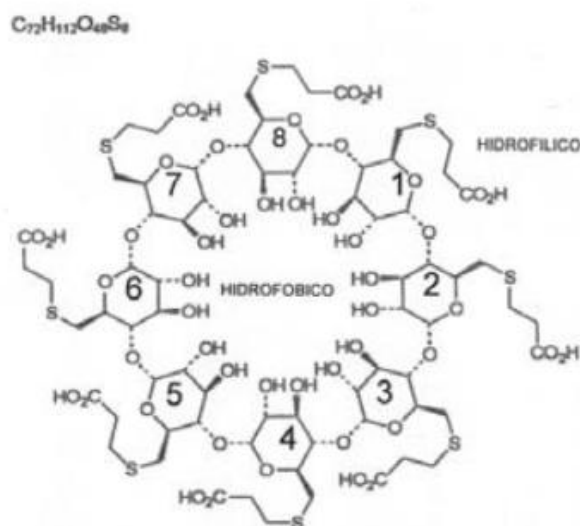


Figura 24. Estructura química de sugammadex.

Su encapsulación origina una disminución de la cantidad del relajante libre en plasma, y por gradiente de concentración se produce el paso desde la unión neuromuscular al compartimento central, donde se une a otras moléculas de sugammadex, resultando todo ello en una rápida reversión del bloqueo, como se demuestra por el aumento simultáneo de la concentración plasmática total de rocuronio tras la administración de sugammadex¹¹⁴ (Figura 25).

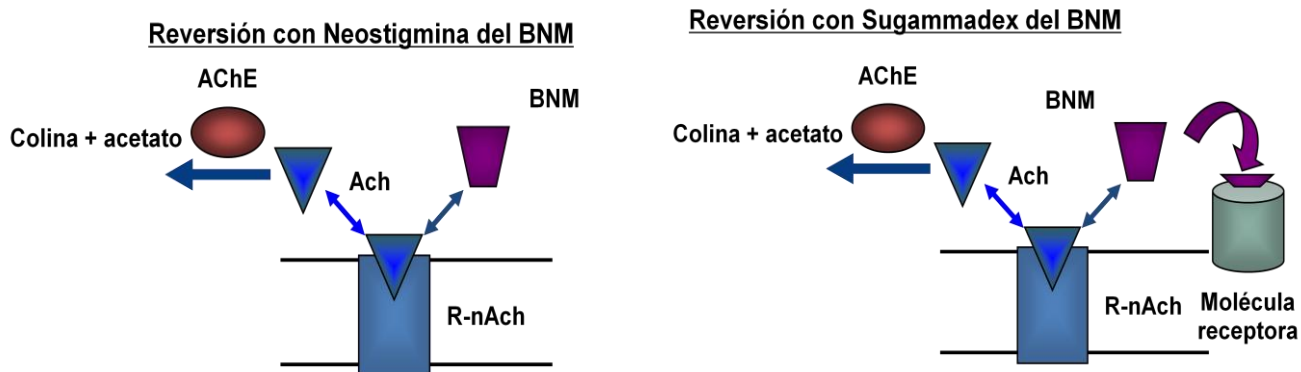


Figura 25. Mecanismo de acción de neostigmina y sugammadex. Ach:acetilcolina. AChE:acetilcolinesterasa. R-nAch: receptor nicotínico de la Ach

Debido a que no interacciona con los receptores de Ach, sugammadex no se ha asociado a efectos colinérgicos. Tampoco se une a proteínas plasmáticas, su Vd es de 18 l y su $t_{1/2\beta}$ es de 136 minutos. Se excreta de forma inalterada en orina en forma de complejo sugammadex-relajante aminoesteroideo de muy alta afinidad, pero no existe relación entre la dosis de sugammadex administrada y el porcentaje excretado en orina, siendo el CI renal del complejo igual que el filtrado glomerular ($120 \text{ ml}\cdot\text{min}^{-1}$)^{115,116}. Los tiempos de recuperación obtenidos con sugammadex empleando diferentes metodologías^{117,118} suponen una sustancial disminución cuantitativa respecto a los anticolinesterásicos con un grado de evidencia A, tanto si la reversión se realiza desde un grado de bloqueo neuromuscular moderado ($\text{TOF} \geq 1$) en que la dosis recomendada es de $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, o profundo ($\text{TOF} = 0$, $\text{CPT} \geq 1$), con dosis de $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, utilizando las mismas dosis tanto en adultos sanos como en poblaciones pediátricas^{119,120} y seniles. Los tiempos obtenidos hasta la recuperación de un TOF-ratio 0.9 fueron en el caso del bloqueo moderado¹²¹ (a la reaparición de T2) 1.4 (0.9-5.4) min con sugammadex (Figura 26) vs 17.6 (3.7-106.9) min con neostigmina (Figura 27) para rocuronio, y 2.1 (1.2-4.2) min vs 18.9 (2.9-76.2) min respectivamente para vecuronio ($P < 0.0001$). En estudios similares para un grado de bloqueo profundo (CPT 1-2) inducido por rocuronio¹²², el tiempo hasta alcanzar un TOF-ratio de 0.9 fue de 2.9 min tras la administración de $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ de sugammadex frente a 50.4 min con $70 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$

de neostigmina. Asimismo, sugammadex ha demostrado igual eficacia tanto si la técnica anestésica empleada es inhalatoria o intravenosa¹²³.

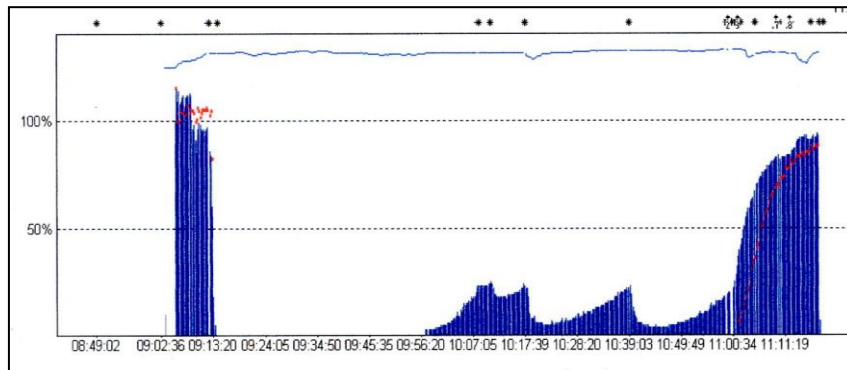


Figura 26. Reversión con sugammadex de un BNM moderado.

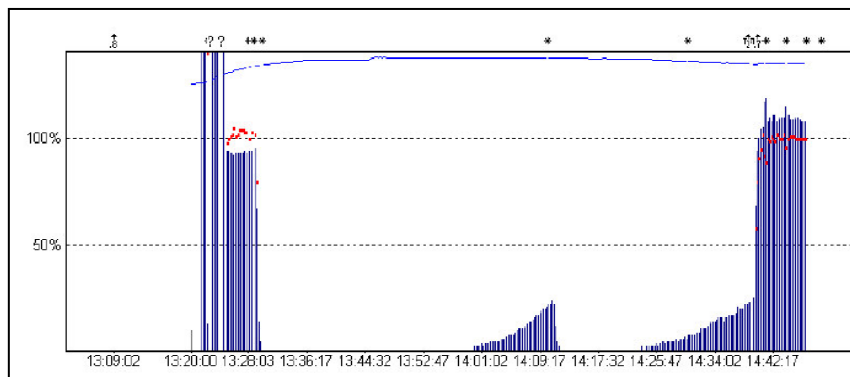


Figura 27. Reversión con neostigmina de un BNM moderado.

En estudios de rango terapéutico sugammadex mostró una relación dosis-respuesta¹²⁴ estadísticamente significativa para dosis comprendidas entre 2-8 mg·kg⁻¹, mientras que dosis demasiado bajas de sugammadex (<1 mg·kg⁻¹) pueden asociarse a una recurarización transitoria por redistribución de las moléculas de relajante desde el compartimento periférico al central, y de éste a la unión neuromuscular al no haber suficientes moléculas de sugammadex en plasma.

Sugammadex se ha mostrado como un fármaco seguro en todos los estudios realizados y en la práctica clínica habitual. Debido a que no interacciona ni con receptores ni con enzimas, no se ha asociado a efectos muscarínicos sistémicos. Los EA tienen una incidencia del 14%, siendo los más frecuentes: náuseas, vómitos, bradicardia, hipertensión e hipotensión, oliguria, vértigo, cefalea, tos y movimientos intraoperatorios (coincidiendo con un nivel superficial de anestesia), sin relación con la dosis administrada¹²⁵.

Puesto que sugammadex a diferentes dosis es capaz de revertir el BNM partiendo de cualquier grado de profundidad, se considera el agente de elección en el BNM intenso, profundo y moderado, mientras los anticolinesterásicos siguen teniendo utilidad en el bloqueo superficial¹²⁶.

Es recomendable, para mejorar la seguridad del paciente en quirófano, realizar en la práctica clínica habitual la reversión farmacológica del BNM (con neostigmina o sugammadex), y utilizar como guía la monitorización objetiva del BNM durante todo el perioperatorio. En este trabajo de investigación nos planteamos analizar la eficacia y seguridad de un nuevo dispositivo de registro del BNM en respuesta a la neuroestimulación, pero mucho más sencillo y accesible que los otros dispositivos de los que disponíamos hasta el momento, que pueda facilitar una mayor utilización de rutina de la monitorización neuromuscular.

2.9. Monitorización de la presión arterial (PA)

La mayoría de los órganos son capaces de mantener un flujo sanguíneo relativamente constante dentro de un amplio rango de presiones de perfusión (autorregulación). La presión de perfusión es la diferencia entre la PA y la presión venosa, salvo en casos de hipertensión intracraneal, en que la presión de perfusión es la diferencia entre la PA y la presión intracraneal aumentada. Generalmente se elige la presión arterial media (PAM) para definir la presión de perfusión media, porque la PA varía con el tiempo. Por tanto, la PA se monitoriza para asegurar que existe una presión de perfusión adecuada,

aunque en algunos estados patológicos una baja presión de perfusión puede ser suficiente para aportar un flujo adecuado; de forma inversa, una presión de perfusión elevada puede ser inadecuada si la resistencia de un órgano al flujo es elevada.

2.9.1. Monitorización no invasiva (PANI)

La medida de la PANI se basa en la oclusión de una arteria por un manguito presurizado y después la medida de las oscilaciones de la presión del manguito o la presión a la cual reaparece el flujo en la arteria mientras se deshincha el manguito¹²⁷. Existen varias técnicas para determinar la PA mediante este método:

2.9.1.1. Técnicas automáticas

Son los métodos más habituales para medir la PANI en quirófano. Habitualmente el manguito se infla hasta unos 40 mm Hg por encima de la presión arterial sistólica (PAS) previa (o alrededor de los 170 mm Hg inicialmente) y después se deshincha progresivamente mientras detecta las oscilaciones. La PAS y diastólica (PAD) se determinan mediante un algoritmo, pero en general se correlacionan con la elevación inicial y la caída final de las oscilaciones.

Las principales limitaciones de este método son:

-El tamaño del manguito: debe cubrir dos tercios del brazo, es decir, la anchura del manguito debe ser un 20% mayor que el diámetro de la extremidad. Si es muy estrecho puede producir medidas falsamente altas, y si es demasiado ancho medidas falsamente bajas.

-Arritmias: pueden producir valores difíciles de interpretar.

-Artefactos producidos por el movimiento.

-Cambios rápidos en la presión: deberían evitarse tiempos de ciclado inferiores a 2 minutos, ya que si el instrumento cicla con demasiada frecuencia puede producirse congestión venosa.

-Presiones arteriales muy altas o muy bajas: pueden no correlacionarse con medidas intra-arteriales.

2.9.1.2. Auscultación de los ruidos de Korotkoff

Un manguito oclusivo se infla por encima de la PAS, y conforme es deshinchado lentamente (de 3 a 5 mm Hg/s) se alcanza una presión a la que la sangre comienza a fluir de forma turbulenta. La presión a la cual se oye el sonido de este flujo turbulento a través de un fonendoscopio es la PAS, y la presión a la que estos sonidos se amortiguan o desaparecen es la PAD.

Las limitaciones que presenta son:

- Requiere un operador humano
- La vasoconstricción puede disminuir el flujo, haciendo que los sonidos sean difíciles de oír.
- Posible error del observador.
- Deshinchar rápidamente puede causar una lectura erróneamente baja.

2.9.1.3. Palpación o detección con Doppler de flujo

Según se deshincha el manguito se palpa el pulso distal o se detecta mediante ecografía Doppler. La presión en el manguito a la cual se obtiene primero el pulso se correlaciona con la PAS. Esta técnica sólo mide PAS.

2.9.2. Monitorización invasiva

La técnica más habitual mide la PA mediante un catéter arterial acoplado por un sistema lleno de líquido a un transductor de presión externo. El transductor se conecta a una bolsa de suero salino heparinizado, y lavar periódicamente para evitar la formación de coágulos. Dicho transductor es desechable y convierte la presión en una señal eléctrica que es posteriormente filtrada y mostrada en una pantalla. El sistema debería ser corto y rígido para transmitir adecuadamente la onda de presión. Debe realizarse el cero electrónico cuando el transductor se abra al aire, pudiendo realizarlo con el transductor a cualquier altura, pero cuando se midan presiones, el transductor debería estar a una altura estable respecto al paciente, aproximadamente a la altura del seno coronario. En la práctica puede colocarse en la línea axilar media, a la altura del cuarto espacio intercostal.

Las indicaciones clínicas para la monitorización arterial invasiva incluyen:

-Necesidad de control riguroso de la PA por los antecedentes del paciente o por el tipo de intervención quirúrgica.

-Paciente hemodinámicamente inestable.

-Necesidad frecuente de muestras de sangre arterial.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3. MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio observacional en 32 pacientes adultos ASA I-III programados para cirugía electiva bajo anestesia general en posición decúbito supino, para la validación de la monitorización del nivel de bloqueo neuromuscular inducido farmacológicamente con el dispositivo TOF-Cuff vs mecanomiografía (método control).

Asimismo, para completar el estudio principal, también se validó el dispositivo TOF-Cuff para la monitorización de la presión arterial no invasiva (por tratarse de su función primaria), en comparación con la presión arterial invasiva a nivel de la arteria radial (método control) mediante otro estudio adicional consecutivo al anterior y que incluyó 17 pacientes.

El estudio, aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica (CEIC) del Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena (Anexo 1), se llevó a cabo siguiendo la Declaración de Helsinki¹²⁸, que asienta los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, material humano o información identificable, y los Criterios de Buena Práctica en Investigación Clínica con ABNM de la revisión de Estocolmo³⁷.

3.1. Descripción de las variables primarias y secundarias

3.1.1. Variable principal

El objetivo principal del estudio fue evaluar la concordancia del bloqueo neuromuscular medido por el TOF-Cuff respecto al método control (mecanomiografía, MMG) durante la fase de recuperación del BNM, cuando el TOF-ratio alcanzó valores de 0.9 en el dispositivo TOF-Cuff y 0.7 en la MMG, mediante el análisis de Bland-Altman y el cálculo del error medio, basándonos en estudios previos similares que comparaban la EMG y la AMG con la MMG^{129,130} y que mostraron dicha variabilidad.

3.1.2. Variables secundarias.

-Concordancia entre la PANI medida mediante dispositivo TOF-Cuff y PA invasiva (variable principal del estudio complementario 3.7).

-Porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con el uso del manguito TOF-Cuff (signos clínicos de bloqueo residual).

-Porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con el uso del manguito TOF-Cuff en la piel mediante la escala ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) (Anexo 2), que evalúa el grado de enrojecimiento y la presencia de edema, pápulas, vesículas y ampollas basado en el examen visual y la palpación¹³¹.

-Dolor residual medido mediante la escala visual analógica (EVA).

3.2. Sujetos del estudio.

Los candidatos a participar en este estudio fueron pacientes de ambos sexos, sometidos a cirugías programadas, que requerían anestesia general y que según el plan anestésico se les vaya a administrar relajantes musculares, con una duración mínima de la intervención de 30 minutos. Las intervenciones quirúrgicas se realizaron en el Hospital General Universitario Santa Lucía (HGUSL), Área de Salud II, de la Región de Murcia, en Cartagena, entre el 30 de octubre del 2013 y el 11 de marzo de 2014.

3.2.1. Criterios de inclusión y exclusión

3.2.1.1. Criterios de inclusión:

Los pacientes incluidos en el estudio debían cumplir los siguientes criterios:

- Pacientes de 18 a 65 años.
- Pacientes ASA I, II o III.
- Conocer y haber aceptado las características del estudio, prestando su consentimiento mediante lectura y firma de la hoja de información (Anexo 3).
- Pacientes capaces de cumplir con los requisitos y sin impedimentos para seguir las instrucciones a lo largo del estudio.

3.2.1.2. Criterios de exclusión

- Pacientes que rechacen otorgar su consentimiento informado por escrito.
- Pacientes con alguna enfermedad concomitante que haga poco viable la adherencia del paciente al protocolo del estudio.
- Pacientes en los que se sospecha intubación difícil (Mallampati III o IV, distancia tiromentoniana < 6.5 cm y/o apertura bucal < 3.5 cm).
- Pacientes que estén participando o hayan participado en un ensayo clínico durante las 4 semanas previas a la inclusión.

- Mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos eficaces, gestantes, con sospecha de embarazo o en periodo de lactancia.
- Tratamiento concomitante con fármacos que alteran la transmisión neuromuscular (Tabla 5).

Tabla 5. Fármacos que alteran la transmisión neuromuscular.

Fármaco	Comentarios
Antibióticos	Estreptomina, aminoglucósidos, kanamicina, neomicina, colistina, polimixina, tetraciclina, lincomicina, clindamicina
Anticonvulsivantes	Fenitoína, carbamazepina, primidona, valproato
Inhibidores de la colinesterasa	Neostigmina, piridostigmina
Dantrolene	Tratamiento de la Hipertermia maligna
Ketamina	
Anestésicos locales	Sólo a dosis altas
Carbonato de litio	Prolonga el inicio y la acción de la succinilcolina
Sulfato de magnesio	Utilizado en el tratamiento de la Preeclampsia y Eclampsia
Antiarrítmicos	Quinidina, bloqueantes canales del calcio

- Pacientes que presenten alguna de las contraindicaciones especificadas en la ficha técnica del dispositivo en estudio.

3.2.2. Retirada de los sujetos

Los motivos por los que un paciente puede abandonar o ser retirado del ensayo son los siguientes:

- Acontecimiento(s) adverso(s).
- Valor(es) anormal(es) de laboratorio.
- Resultado(s) anormal(es) de los procedimientos de las pruebas.
- Criterio del facultativo encargado del tratamiento.
- Violación de protocolo.
- Que el paciente retire el consentimiento.
- Aparición de patología concomitante que limite continuar en el ensayo.
- Pérdida de seguimiento.
- Problemas técnicos
- Muerte.

3.3. Desarrollo del estudio

Se trata de un ensayo clínico, unicéntrico, abierto y controlado.

El estudio constaba de 2 visitas: visita de selección coincidiendo con la visita preoperatoria, y visita a realizar el día de la intervención quirúrgica, que constaba a su vez de visita pre-anestésica, seguimiento durante la anestesia, visita postanestésica en URPA y fin del estudio.

3.3.1. Visita preanestesia/selección

Durante la primera visita preoperatoria, a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión además de realizarles la evaluación preanestésica rutinaria en consultas externas se les informó de la posibilidad de participar en el estudio. Se les explicó en qué consistía de manera verbal y escrita, y se les entregó la hoja de información y el consentimiento informado para que lo firmaran (Anexo 3). Se verificaban los criterios de selección de los pacientes, debiendo cumplir todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión. Para esta visita de selección eran válidas las analíticas y pruebas complementarias practicadas según protocolo preoperatorio, cumplimentando la hoja de recogida de datos (Anexo 4) con la siguiente información:

- Confirmación de la firma del consentimiento informado
- Confirmación del cumplimiento de los criterios de selección
- Datos biodemográficos: sexo, talla, peso, IMC, circunferencia del brazo
- Antecedentes patológicos y quirúrgicos
- Tratamiento previo a la cirugía
- Exploración física
- Analítica: hemograma, bioquímica, función hepática, función renal y coagulación
- Otras pruebas complementarias: PA, electrocardiograma, radiografía de tórax o TAC.
- Evaluación del estado de la piel en la zona del manguito

3.3.2. Visita Anestesia (día de la intervención)

3.3.2.1. Evaluación preoperatoria en el área de premedicación

Se comprobó si se habían producido cambios respecto a la visita de selección en alguno de los apartados anteriormente citados.

3.3.2.2. Intraoperatorio.

Se realizó la monitorización del bloqueo neuromuscular con el método TOF-Cuff y mediante mecanomiografía (método control).

Se cumplimentó la hoja de recogida de datos con los fármacos utilizados para la anestesia general (inducción y mantenimiento), dosis total empleada y duración de la intervención.

3.3.2.2.1. Monitorización del BNM

Para la monitorización del bloqueo neuromuscular se siguió el siguiente procedimiento:

En un brazo se colocó el manguito TOF-Cuff con los electrodos sobre el recorrido del plexo braquial a nivel humeral. En el brazo contra lateral se colocó el mecanomiógrafo (MMG), inmovilizando tanto mano como antebrazo ya que el sistema incluía una base rígida de fijación. (Figura 28).



Figura 28. Colocación de MMG para la monitorización del BNM.

Antes de colocar los electrodos, la piel se limpió con alcohol para disminuir la resistencia, y a continuación se secó. Se colocaron los electrodos cutáneos sobre la piel con una distancia entre ellos de 2-4 cm, y se conectaron los electrodos del neuroestimulador, el positivo proximal y el negativo distal.

Se ajustó una precarga de aproximadamente 200 gramos sobre el dedo pulgar, que posteriormente era revisada de manera periódica.

Durante la inducción anestésica pero antes de la administración del relajante muscular, se procedió a la estimulación simultánea con los 2 métodos de monitorización según el siguiente patrón de estimulación (que estaba predeterminado al iniciar el “programa 1” en el monitor):

Durante un minuto se estimuló con estímulos simples (ST) a una frecuencia de estímulo de 1 Hz, seguido de la calibración automática para determinar la intensidad del estímulo supramaximal. A continuación se inició estimulación periódica cada 20 segundos mediante TOF con una intensidad 5 mA superior al estímulo supramaximal. En ese momento fue cuando se administró la dosis de relajante para intubación, y al alcanzar el bloqueo máximo se procedió a la intubación endotraqueal. Puesto que el estudio no se centra en parámetros farmacodinámicos no se calculó el “onset time” o tiempo de inicio de acción para la dosis de rocuronio administrada. Se continuó con la estimulación de TOF durante toda la intervención quirúrgica, realizando además durante la fase de BNM profundo (TOF = 0) estimulación PTC (contaje postetánico) de forma manual, si así lo consideraba el anestesiólogo para el mantenimiento de la relajación. Al finalizar la cirugía y partiendo de un BNM moderado (TOF \geq 2) o superficial (TOF-ratio > 0.1) se administró un agente reversor del BNM (neostigmina $0.05 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ o sugammadex $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$) de forma alternativa a todos los pacientes.

Tras la administración del fármaco reversor, durante la fase de recuperación, se calcularon las siguientes variables temporales de recuperación del BNM:

- Dur₂₅=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.25.
- Dur₅₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.5.
- Dur₇₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.7.
- Dur₉₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.9.
- Dur₂₅₋₇₀=tiempo en minutos transcurrido desde que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.25 hasta que el mismo dispositivo registra TOF-ratio=0.7.

Una vez alcanzado un TOF-ratio de 0.9 se procedió a extubar a los pacientes, finalizando la monitorización neuromuscular.

Los pares de medidas registrados se clasificaban en 3 grupos según el grado de BNM:

- Fase de recuperación: TOF-ratio > 0.1.
- Bloqueo moderado: TOF = 1-3.
- Bloqueo profundo: TOF = 0.

Todas las decisiones desde el punto de vista de la técnica anestésica (incluyendo la administración de dosis adicionales de relajante muscular y la reversión farmacológica del BNM) se adoptaron de acuerdo a la monitorización mediante MMG.

El dispositivo control (MMG) para la monitorización del BNM fue el monitor RGB modelo E1011800-0XC3 con nº de serie 906311 combinado con dinamómetro Transducer Techniques modelo MDB-5 con nº de serie 116302, calibrado el día 22-02-2013 y con certificado de calibración nº 44520.

Durante toda la monitorización, la señal del MMG y la presión del TOF-Cuff fueron sincronizadas, controladas y registradas a un PC mediante una tarjeta de conversión analógica-digital (A/D) (Daq card 1200 y DaqPad 6020-E, National Instruments, Austin, Texas). Las señales del transductor de fuerza y del transductor de presión fueron amplificadas (RS Stock no. 846-171, RS Amidata; RS Components International, Corby, UK).

3.3.2.2.2. Técnica anestésica

Todos los pacientes se premedicaron con midazolam 1-2 mg iv y/o fentanilo $0.5-1 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ iv. Una vez en quirófano, se procedió a la monitorización de SatO₂, PANI, ECG y entropía, y fueron preoxigenados con mascarilla facial durante 3 minutos. Se realizó la inducción de la anestesia con propofol $2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$. Como relajante neuromuscular se utilizó rocuronio $0.6 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, y se procedió a la intubación cuando se alcanzaron condiciones óptimas (< de 4 respuestas del TOF) mediante laringoscopia directa.

El mantenimiento de la anestesia se realizó con sevoflurane en oxígeno/aire al 50%, con una concentración telespiratoria (ET) de 1 – 1.2 %, con un flujo de gas fresco (FGF) de 1 a 2 litros (0.5 - 1 litro de aire y 0.5 - 1 litro de O₂) o con propofol en TCI (target controlled infusion), balanceado con remifentanilo a $0.1-0.2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, adaptado a las condiciones de cada paciente para mantener un nivel de entropía entre 40 y 60 (cronograma en Figura 29).

Los pacientes recibieron protección térmica con mantas de aire caliente para obtener una temperatura central $\geq 36^{\circ}\text{C}$.

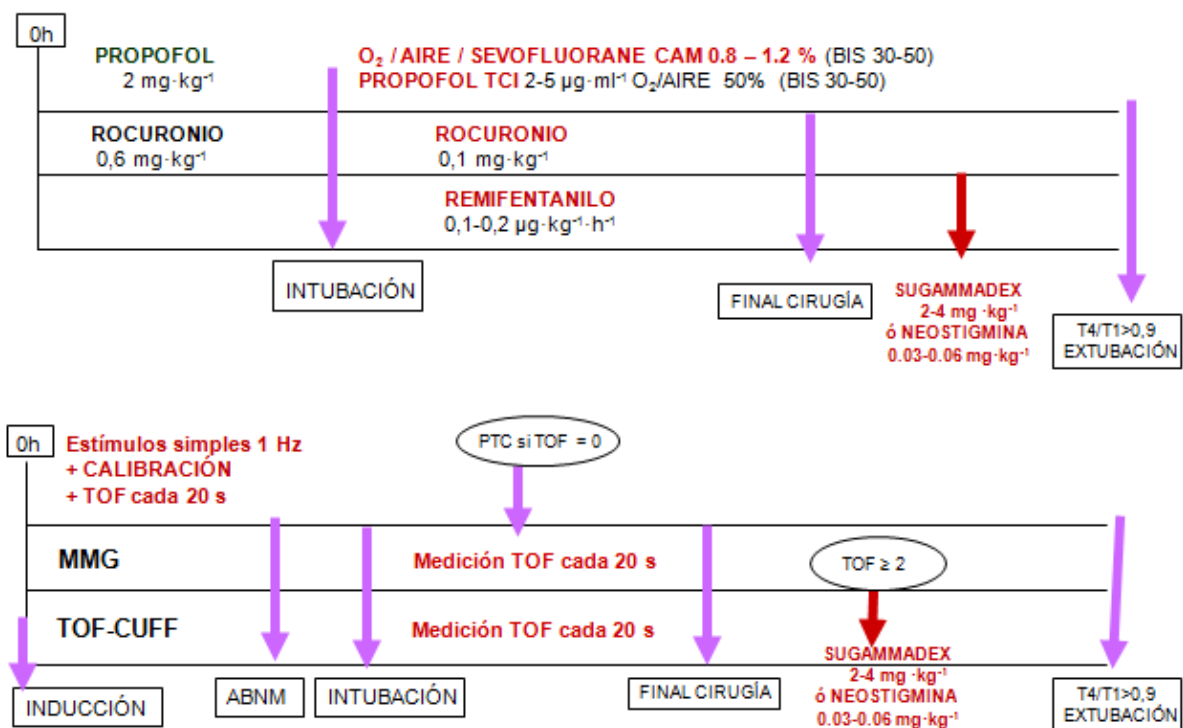


Figura 29. Cronograma de la técnica anestésica.

Si la frecuencia cardíaca (FC) o la presión arterial media (PAM) experimentaban aumentos superiores al 15% sobre los valores basales se administraron bolos de fentanilo de 50 a 100 μg .

Si la FC o la PAM disminuían más de un 15% de las cifras basales se trataron con incremento de la fluidoterapia, atropina o efedrina según las necesidades del paciente.

Cuando se necesitó relajación adicional se administraron bolos de $0,1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ de rocuronio, según datos de la monitorización neuromuscular de la

MMG. Se ajustó la ventilación mecánica para mantener normocarbía con un end tidal de CO₂ (ETCO₂) entre 30-35 mm Hg.

Una vez finalizada la intervención quirúrgica, el empleo de sugammadex o neostigmina se fue alternando en los pacientes, con lo que el 50% de los pacientes que finalizaron el estudio recibieron sugammadex y el 50% restante neostigmina. La dosis de neostigmina fue de 0.03-0.06 mg·kg⁻¹, partiendo de un grado de bloqueo moderado, mientras que sugammadex se administraba desde un grado de bloqueo moderado (2 mg·kg⁻¹) o profundo (4 mg·kg⁻¹).

3.3.2.3. Evaluación postanestésica.

Tras la intervención quirúrgica los pacientes eran trasladados a la URPA, donde a su llegada se les realizaba una primera evaluación que incluía la presencia de signos clínicos de bloqueo residual, eritema, petequias, equimosis o erosiones en el brazo donde había llevado el manguito (Figura 30), y se preguntaba al paciente si tenía dolor a ese nivel y con qué intensidad (escala EVA).



Figura 30. Enrojecimiento de la piel tras retirada de manguito TOF-Cuff.

Posteriormente, también en la URPA, se realizó una segunda evaluación similar a la del ingreso a las 4 horas de finalizar la cirugía.

Cualquier incidencia durante el estudio era anotada en la hoja de recogida de datos en el apartado de observaciones.

3.4. Especificaciones del dispositivo TOF-Cuff

El producto objeto de esta Investigación Clínica consta de un manguito de presión arterial tradicional modificado unido a un monitor portátil de registro (RGB Medical Devices, Madrid, España) (Figuras 31 y 32).

Es un producto sanitario activo para diagnóstico, invasivo y destinado a un uso a corto plazo, que se clasifica dentro de la clase IIb de acuerdo a la regla 10 del anexo IX de la Directiva 93/42/CEE, y que cumple con los requisitos esenciales establecidos en el Anexo I de dicha directiva.



Figura 31. Manguito TOF-Cuff.

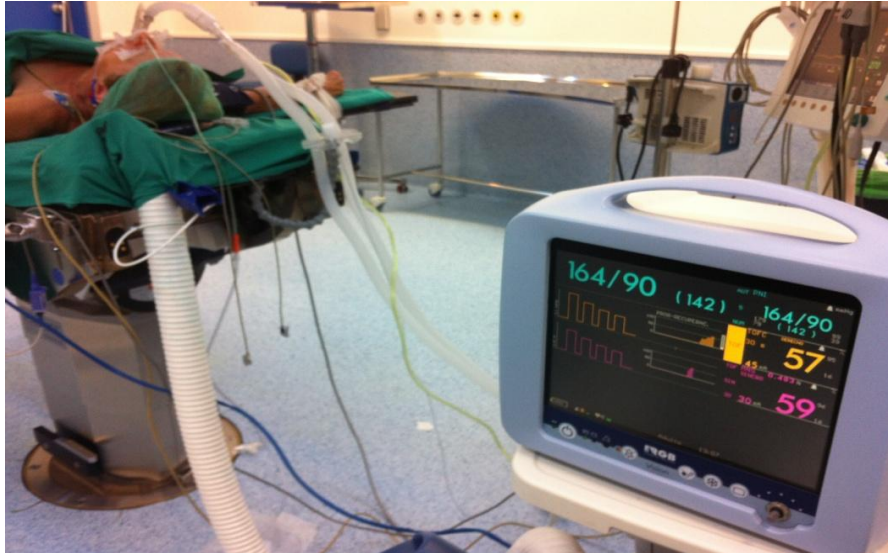


Figura 32. Monitor portátil conectado a manguito TOF-Cuff.

El módulo TOF-Cuff se ha instalado en un equipo que incorpora los elementos necesarios para la monitorización de las medidas objeto de estudio y del interfaz necesario con el usuario.

Al igual que otros manguitos de presión se coloca rodeando al brazo, con un velcro en su superficie exterior para mantenerlo en posición fija. El manguito TOF-Cuff incorpora unos electrodos en su parte interna que permiten la estimulación del plexo braquial a nivel humeral. El manguito debe colocarse con dichos electrodos en contacto con la piel de la cara anterior del brazo, en el trayecto de las ramas nerviosas del plexo braquial a ese nivel (nervio musculocutáneo, mediano y radial). Con el inflado del manguito se asegura el contacto de los electrodos con la piel.

Una vez que el manguito se encuentra colocado en esta posición ya está preparado para realizar cualquiera de sus dos funciones:

- Medición de la PA no invasiva mediante el método oscilométrico: mide la vibración de sangre que fluye a través de las arterias y convierte el movimiento en una lectura digital.

- Medición de la fuerza neuromuscular: el manguito se infla, los electrodos provocan una descarga eléctrica que se transmite a través de la piel y estimula las ramas nerviosas del plexo braquial, provocando la contracción de los músculos inervados por dichos nervios. En función del grado de relajación neuromuscular el brazo sufrirá una contracción involuntaria de mayor o menor intensidad. Asimismo, la cámara de aire que se ha creado en el interior del manguito permite detectar los cambios de presión generados con las contracciones musculares evocadas. El mismo transductor de presión que mide la presión arterial, mide también las oscilaciones de presión generadas por la respuesta evocada y, por medio de un proceso de la señal registrada, se correlaciona con el nivel de relajación.

El monitor portátil dispone de:

- 1.- Tres entradas para conexiones con: el manguito TOF-Cuff, el transductor de presión arterial invasiva y el mecanomiógrafo (Figura 33).

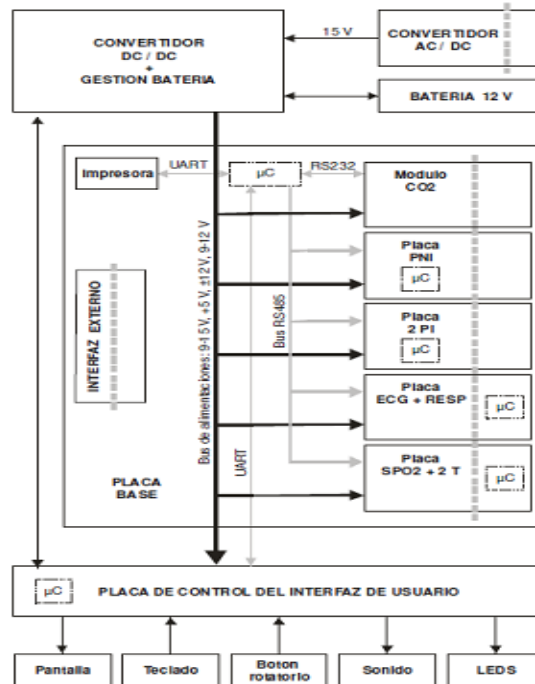


Figura 33. Arquitectura del hardware.

2.- Pantalla TFT de alta resolución para la presentación gráfica y alfanumérica de las medidas. El monitor puede configurarse con uno o varios canales (hasta cuatro), que corresponden a las mediciones de: la monitorización neuromuscular a través del manguito TOF-Cuff, la monitorización neuromuscular mediante mecanomiografía, la presión arterial invasiva y la presión arterial no invasiva. Las mediciones de la monitorización neuromuscular (tanto mecanomiografía como TOF-Cuff) se corresponden a valores en respuesta a la estimulación con diversos patrones de estimulación (estímulo simple, TOF y PTC), mientras que la presión arterial (tanto invasiva como no invasiva) da como valores las cifras de presión arterial sistólica, diastólica y presión arterial media (Figura 34).

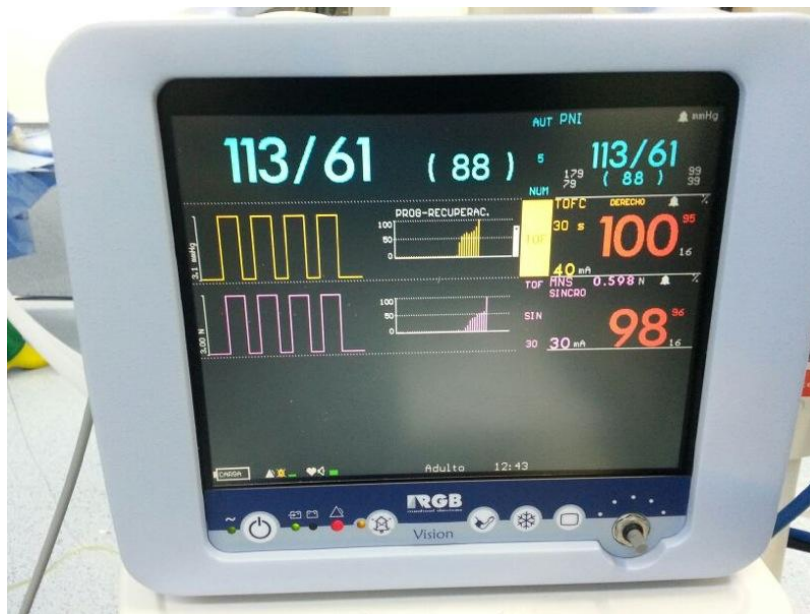


Figura 34. Monitor con 3 canales de entrada: PANI, monitorización neuromuscular mediante TOF-Cuff y MMG.

Al girar el botón rotatorio que hay en el frontal del monitor el cursor se va desplazando sucesivamente por los canales de la pantalla, pudiendo añadir o borrar alguno de los cuatro canales disponibles. Para seleccionar un canal

determinado se debe colocar el cursor sobre él y presionar el botón rotatorio, y así permite iniciar o modificar la función de dicho canal:

-Canal de monitorización neuromuscular mediante el dispositivo TOF-Cuff: realizar la calibración (búsqueda del estímulo supramaximal), y programar de forma automática la estimulación TOF de forma periódica.

-Canal de monitorización neuromuscular mediante MMG: al igual que en el canal TOF-Cuff permite calibrar de forma automática e iniciar TOF secuencial.

-Canal de monitorización de la PA no invasiva: iniciar las mediciones de forma automática, y programar el tiempo entre mediciones.

-Canal de monitorización de la PA invasiva: iniciar la “puesta a cero” del transductor de PA. El “cero electrónico” se realiza tras abrir al aire el transductor, que para la medición de la PA debe estar a una altura estable respecto al paciente (generalmente se escoge la altura del seno coronario). El transductor es el encargado de convertir la presión que le llega desde el catéter intraarterial a través de un sistema lleno de líquido en una señal eléctrica que es posteriormente filtrada y mostrada en la pantalla.

Hay diferentes ajustes configurables relacionados con la monitorización del bloqueo neuromuscular que son aplicados tanto a la medida con el método TOF-Cuff como a la medida con mecanomiografía. Al pulsar la opción **MONITOR** del menú principal se accede al siguiente menú:



TOFCUFF permite acceder a un nuevo menú secundario con opciones de configuración de la monitorización del bloqueo neuromuscular:



- **TOFC-EST:** permite iniciar una medida de forma manual con el método TOF-Cuff.
- **MNS-EST:** permite iniciar una medida de forma manual con mecanomiografía.
- **SINCRO:** permite seleccionar la sincronización de la medida con mecanomiografía respecto a la medida con TOF-Cuff.
- **TOF AUT:** permite elegir el periodo de tiempo entre medidas en modo automático con el patrón TOF. Las opciones disponibles son 30 s, 1 m, 2 m, 5 m, 8 m, 10 m y 15 m.
- **PTC:** permite iniciar un procedimiento de determinación del recuento postetánico. Tras finalizar el recuento se establece un periodo refractario de 4 minutos durante el que no es posible iniciar una nueva estimulación PTC.
- **OPCIONES** se usa para mostrar opciones adicionales en un nuevo menú:



- **BRAZO:** permite seleccionar el brazo en el que se ha colocado el manguito. Es obligatorio hacer esta selección de forma correcta para que la corriente de estimulación sea inyectada a través del electrodo distal. Esto sólo se aplica al método TOF-Cuff.
- **ANCHO P:** permite seleccionar la duración del pulso de estimulación entre 0,1 ms, 0,2 ms y 0,3 ms.
- **SUPRAM:** permite seleccionar como corriente de estimulación la corriente supramáxima, siempre que ésta haya sido determinada al comienzo de la monitorización.
- **ST AUT:** permite elegir el periodo de tiempo entre medidas en modo automático con el patrón ST. Las opciones disponibles son 1 s y 10 s.

- **FREC TET:** permite seleccionar la frecuencia utilizada durante el periodo de estimulación tetánica del procedimiento PTC. Las opciones disponibles son 50 Hz y 100 Hz.
- **PER PTC:** permite seleccionar la duración del periodo de recuento post tetánico del procedimiento PTC. Las opciones disponibles son 15 s, 20 s, 25 s y 30 s.

3.- Indicadores luminosos y acústicos para avisar de las distintas situaciones de alarma.

4.- Batería interna recargable y un cargador de baterías interno. Esto le permite un funcionamiento autónomo de hasta cuatro horas.

5.- Puerto de salida RS-232c para la exportación de los datos a un ordenador externo en tiempo real.

La conexión a un ordenador externo se realiza mediante un cable serie con conectores DB9 hembra en ambos lados. Se conecta uno de los extremos del cable al conector situado en la parte posterior del monitor y el otro extremo del cable al puerto serie del ordenador externo, tal como se aprecia en la figura 35.

Para la recogida de datos en el ordenador hay que ejecutar la aplicación "PC_VAL.EXE". Al ejecutarse esta aplicación por primera vez se debe introducir el número del puerto serie del ordenador al que se ha conectado el monitor, que típicamente es '1' o '2'. Posteriormente, cada vez que se inicie un caso la aplicación se conecta automáticamente al ejecutarla y muestra gráficamente por pantalla la información recibida (Figura 35).



Figura 35. Registro de datos en ordenador de monitorización neuromuscular mediante TOF-Cuff y MMG.

La aplicación del ordenador almacena todos los datos en ficheros electrónicos, tanto los recibidos desde el monitor como los introducidos manualmente en el ordenador. Los ficheros son de tipo CSV, por lo que pueden abrirse directamente desde la aplicación Microsoft Excel para revisar su contenido. Cada fichero contiene la siguiente información en columnas:

- TIEMPO: hora de la medida.
- N_Muestra: nº de orden de las muestras del fichero de muestras asociadas a la medida.
- PATRON: patrón de estimulación utilizado para la medida
- TOF_Cuenta: contador de pulsos detectados con el método TOF-Cuff.
- TOF_%: porcentaje de bloqueo neuromuscular medido con el método TOF-Cuff.
- MNS_Cuenta: contador de pulsos detectados con el método de mecanomiografía.
- MNS_%: porcentaje de bloqueo neuromuscular medido con el método de mecanomiografía.

- T-PULSO1: amplitud de la respuesta al primer pulso de estimulación medida con el método TOF-Cuff.
- T-PULSO2: ídem para el segundo pulso de estimulación.
- T-PULSO3: ídem para el tercer pulso de estimulación.
- T-PULSO4: ídem para el cuarto pulso de estimulación.
- M-PULSO1: amplitud de la respuesta al primer pulso de estimulación medida con el método de mecanomiografía.
- M-PULSO2: ídem para el segundo pulso de estimulación.
- M-PULSO3: ídem para el tercer pulso de estimulación.
- M-PULSO4: ídem para el cuarto pulso de estimulación.
- Pres_BOLSA: presión en el manguito en el momento de la medida.
- Corriente_TOF: corriente de estimulación con el método TOF-Cuff.
- BioZ_TOF: impedancia medida entre los electrodos de estimulación método TOF-CUFF
- Corriente_MNS: corriente de estimulación con el método de mecanomiografía.
- BioZ_MNS: impedancia medida entre los electrodos de estimulación método de mecanomiografía.
- Observaciones: observaciones realizadas por el investigador.
- N_Muestra: número correlativo asignado a las muestras almacenadas en el fichero.
- ONDA TOFC: muestras de la señal original recogida mediante el método TOF-CUFF (oscilaciones de presión en el manguito).
- ONDA MNS: muestras de la señal original recogida mediante el método de mecanomiografía (variaciones de fuerza medidas por el dinamómetro).
- ESTIMULO: indicación de la muestra en la que se ha generado el pulso de estimulación del paciente.

3.5. Uso previsto

El producto se ha diseñado como un monitor de signos vitales destinado a monitorizar y emitir alarmas sobre diversos parámetros fisiológicos del paciente. No se trata de un dispositivo terapéutico.

Está previsto su uso en quirófano y unidades de cuidados críticos, por lo que el personal que va a usar el equipo está altamente especializado y acostumbrado a manejar este tipo de equipamiento complejo. Nunca va a ser usado directamente por el paciente, ni éste puede de alguna manera interactuar con el equipo.

Para la monitorización es preciso conectar al paciente sensores de medida mediante los cuales se obtienen ondas gráficas representativas del parámetro fisiológico y se derivan medidas numéricas relevantes. Tanto las ondas como los valores numéricos obtenidos son utilizados por el personal sanitario para evaluar el estado del paciente y tomar decisiones terapéuticas.

El manejo del equipo se realiza fácilmente gracias al uso de menús conducidos por pantalla mediante un botón rotatorio y cuatro teclas específicas para las funciones más habituales.

El monitor debe usarse con un único paciente, que debe permanecer sentado o tumbado. Los datos del paciente se almacenan de forma periódica en un archivo de tendencias. La presentación de las tendencias se puede realizar de forma gráfica o tabular.

En general el equipo no va a intercambiar energía y/o sustancias con el paciente. La única excepción son la medida de la respiración, que se basa en la medida de la bioimpedancia al paso de una corriente generada y producida desde el equipo, y la medida del bloqueo neuromuscular, que requiere la estimulación eléctrica de los nervios del paciente mediante pulsos aislados de corriente constante. La normativa establece los niveles de corriente seguros

que no suponen un riesgo inaceptable. El equipo no produce ruido molesto, vibraciones, calor o radiaciones de otro tipo.

El producto no está destinado a administrar medicamentos, líquidos corporales u otras sustancias al organismo, o a extraerlos del mismo. No emite radiaciones ionizantes ni produce efectos secundarios no deseados.

Al tratarse de equipos con tecnología electrónica, son generadores de interferencia electromagnética y, a su vez, susceptibles a la misma. Por otro lado hay que considerar el ruido y las corrientes de fuga como las principales emisiones de energía indeseadas. Para un correcto funcionamiento del equipo hay que tener también en cuenta factores externos: temperatura, derrames, presión atmosférica, suministro eléctrico y vibraciones.

La vida de servicio esperada del equipo es de diez años. Este periodo se ha establecido según las especificaciones de los componentes utilizados en el equipo y la experiencia previa con otros productos similares.

3.6. Análisis estadístico

3.6.1. Objetivo principal

El índice de exactitud (IE) de la monitorización del bloqueo neuromuscular con el método TOF-Cuff se evalúa mediante la comparación de las medidas obtenidas con el dispositivo experimental y con la MMG como método de referencia. Las medidas comparadas son el valor de TOF-ratio durante la fase de recuperación.

La correlación entre ambos métodos fue analizada utilizando el análisis estadístico frecuentemente empleado en la literatura para determinar la concordancia entre dos métodos de medición para un mismo parámetro fisiológico cuantitativo, denominado método de Bland y Altman¹³², que consiste

en representar gráficamente la diferencia entre cada pareja de valores frente a su media (Figura 36).

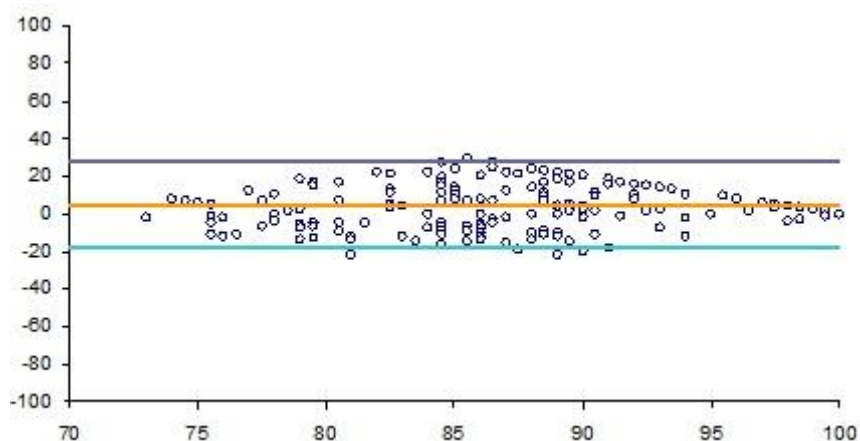


Figura 36. Ejemplo de diagrama de Bland-Altman.

Con este procedimiento se pretende determinar si dos métodos de medida concuerdan lo suficiente como para que puedan declararse intercambiables. Para ello se calcula, para cada individuo, la diferencia entre las medidas obtenidas con los dos métodos. La media de estas diferencias representa el error sistemático, mientras que la varianza de estas diferencias mide la dispersión del error aleatorio. Se utilizan estas dos medidas para calcular los límites de concordancia del 95% como error medio \pm 2 desviaciones estándar. Estos límites nos informan entre qué diferencias oscilan la mayor parte de las medidas tomadas con los dos métodos, aunque corresponde al investigador valorar si estas diferencias son suficientemente pequeñas como para considerar que los dos métodos son intercambiables o no.

Por otro lado, para comprobar si la media y la varianza de las diferencias son constantes a lo largo del rango de medida (TOF-ratio), es decir, si la magnitud de la medida no está asociada con un error mayor, se puede construir un gráfico de dispersión como el ejemplo expuesto en la Figura 37.

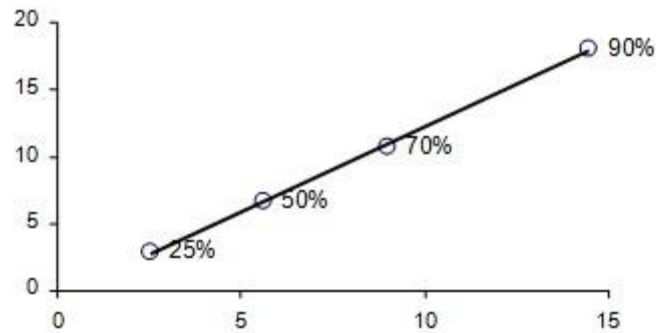


Figura 37. Ejemplo de diagrama de dispersión

En el eje de ordenadas se representan las diferencias, y la media de las dos medidas en el eje de abscisas. La media de las medidas de los dos métodos puede entenderse como una aproximación al valor real, y de este modo la representación gráfica permite observar si existe algún tipo de relación entre la diferencia de los dos métodos respecto a la magnitud de la medida, es decir, si el error de medida es constante durante el intervalo de valores de la característica que se está midiendo o si, por el contrario, el error se incrementa conforme aumenta el valor real que se quiere medir^{133,134}.

Un aspecto importante de la metodología de Bland-Altman es que proporciona además unos límites de concordancia a partir del cálculo del intervalo de confianza para la diferencia de dos mediciones, y así poder determinar si las diferencias observadas son o no clínicamente relevantes¹³⁵.

Otra ventaja de este método es que permite observar si existe una diferencia sistemática a favor de alguna de las dos técnicas, y si la magnitud de dicha diferencia se modifica en relación a la magnitud de la medida¹³⁶.

De acuerdo a lo publicado por Kern et al¹³⁷ la sensibilidad del método TOF-Cuff en relación con la MMG se determinó por el porcentaje de determinaciones del TOF-ratio medidas con TOF-Cuff por encima de 0.7 que también eran superiores a 0.7 en la medición del TOF-ratio con la MMG.

La especificidad se determinó con mediciones de TOF-Cuff por debajo de 0.7 que también eran inferiores a 0.7 en la MMG.

La exactitud del manguito se calculó por el cociente entre la suma de los verdaderos positivos y los verdaderos negativos entre el total de medidas.

Para objetivar la validez del método TOF-Cuff frente a la mecanomiografía a la hora de determinar la profundidad del BNM, se usan los siguientes indicadores:

$$\text{Especificidad (Esp)} = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$\text{Sensibilidad (Sen)} = \frac{VP}{VP + FN}$$

$$\text{Índice de Exactitud (IE)} = \frac{VP + VN}{VP + VN + FP + FN}$$

$$\text{Valor Predictivo Positivo (VPP)} = \frac{VP}{VP + FP}$$

$$\text{Valor Predictivo Negativo (VPN)} = \frac{VN}{VN + FN}$$

$$\text{Cociente Probabilidad Positivo (CP+)} = \frac{Sen}{1 - Esp}$$

$$\text{Cociente Probabilidad Negativo (CP-)} = \frac{1 - Sen}{Esp}$$

Donde según la tabla de contingencia:

		Criterio de Verdad (MMG)	
		SI	NO
Prueba (TOF-Cuff)	SI	a (VP)	b (FP)
	NO	c (FN)	d (VN)

VP = Verdaderos Positivos

VN = Verdaderos Negativos

FP = Falsos Positivos

FN = Falsos Negativos

3.6.2. Objetivos secundarios

También se registró:

-Porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con el uso del manguito TOF-Cuff (signos clínicos de bloqueo residual).

-Porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con el uso del manguito TOF-Cuff en la piel mediante la escala ICDRG.

-Dolor residual medido mediante la escala EVA.

3.6.3. Justificación del tamaño muestral

De acuerdo a la directiva europea 93/42/CEE¹³⁸, la normativa armonizada aplicable a la medida de la presión arterial de forma no invasiva es la norma EN 60601-2-30: 2000. Esta norma recomienda varios protocolos para la validación de la medida, entre los cuales figura el protocolo ANSI/AAMI SP1 0: 1 992, que se ha elegido para la realización de este estudio. El tamaño muestral mínimo recomendado por este protocolo es de 15 pacientes cuando se utiliza como método de referencia la presión intra-arterial directa.

En referencia a la monitorización del bloqueo neuromuscular, no hay una norma específica, por lo que el tamaño muestral 'n' se ha tomado basándose en las referencias de la bibliografía. En diversos estudios^{129,130} la 'n' utilizada ha sido similar o inferior a 30.

También se han seguido las directrices de la última revisión de la guía de la buena práctica clínica³⁷ en estudios de monitorización del bloqueo neuromuscular publicada en 2007. En esta guía, y en la mayoría de estudios, se considera que la 'n' dependerá de la técnica que se utilice como control. En nuestro caso se utilizara como control la mecanomiografía, con lo que la 'n' recomendada es de 30 pacientes.

3.7. Estudio complementario de validación del dispositivo TOF-Cuff para la monitorización de la presión arterial no invasiva.

3.7.1. Variable principal y variables secundarias.

La variable principal fue la precisión de la presión arterial medida por TOF-Cuff respecto a la medida directa intra-arterial (comparación de los valores de presión sistólica y diastólica).

De acuerdo a la directiva europea 93/42/CEE¹³⁷, la normativa aplicable a la medida de la presión arterial de forma no invasiva es la norma EN 60601-2-30:2000. Esta norma establece en su apartado 50.2 que el equipo de medida debe tener una precisión en la medida de presión con un error medio máximo de ± 5 mmHg y una desviación típica máxima ± 8 mmHg.

Para determinar esta precisión, la norma recomienda varios protocolos que se pueden seguir. En nuestro caso se ha optado por utilizar el protocolo ANSI/AAMI SP1 0: 1992.

Las variables secundarias fueron:

-Porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con el uso del manguito TOF-Cuff.

-Porcentaje de pacientes con acontecimientos adversos relacionados con el uso del manguito TOF-Cuff en la piel mediante la escala ICDRG (International Contact Dermatitis Research Group) (Anexo 2).

-Dolor residual medido mediante la escala visual analógica (EVA).

3.7.2. Sujetos del estudio

Se seleccionaron 17 pacientes programados para cirugía que por su patología eran candidatos a la monitorización cruenta de la presión arterial. Durante la cirugía tenían que mantenerse en posición decúbito supino, y como mínimo con la extremidad superior no dominante extendida sobre un brazal lateral. Además se seleccionaron pacientes que cumplían los siguientes criterios de distribución:

- 2-3 pacientes con presión sistólica en la visita preanestésica inferior a 100 mmHg.

- 2-3 pacientes con presión sistólica en la visita preanestésica superior a 180 mmHg.
- 2-3 pacientes con presión diastólica en la visita preanestésica inferior a 60 mmHg.
- 2-3 pacientes con presión diastólica en la visita preanestésica superior a 100 mmHg.
- 2-3 pacientes con circunferencia inferior a 25 cm.
- 2-3 pacientes con circunferencia superior a 35 cm.

Asimismo, los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión, exclusión y retirada de sujetos del estudio principal (apartados 3.2.1 y 3.2.2).

3.7.3. Desarrollo del estudio

Se realizaron dos visitas (preanestesia y día de la intervención).

En la visita preanestésica o de selección se comprobó que cumplían los criterios de inclusión y exclusión, se les informó del desarrollo del estudio y firmaron el consentimiento. También se cumplimentó la primera parte de la hoja de recogida de datos, que incluía la medición de la FC y la PA mediante método oscilométrico no invasivo.

El día de la intervención (visita anestésica) se repetía la medición de la PA, anotándose cualquier modificación respecto a la visita preanestésica, para confirmar la distribución de los pacientes seleccionados según las medidas extremas de su PA basal (hipotensos, hipertensos, normotensos) junto con la circunferencia del brazo.

Durante el intraoperatorio se realizó la monitorización de la PA registrando los valores de PA con el método TOF-Cuff y con la medida directa intra-arterial (método control). Ambos dispositivos están autorizados para tal fin:

1.- El dispositivo experimental TOF-Cuff pertenece al grupo EN60601-2-30:2000 de equipos de vigilancia de la presión sanguínea y cumple con Anexo X de la directiva de productos sanitarios 93/42/CEE.

2.- El dispositivo control para la presión arterial fue un catéter intra-arterial que pertenece al grupo EN60601-2-34:2000 de equipos de vigilancia de la presión sanguínea conectado a un transductor de presión (modelo T100209A, Edwards Lifesciences LLC, California, Estados Unidos) y al monitor RGB modelo E1011800OXC3 con número de serie 906311.

Para la monitorización de la presión arterial se siguió el siguiente procedimiento:

El catéter intra-arterial se colocó a nivel de la arteria radial en el brazo contra lateral al manguito del sistema probado, tras la inducción anestésica e intubación traqueal. La técnica anestésica fue similar al estudio principal.

La recogida de datos comenzaba una vez que se había canalizado la arteria radial, y tras la calibración de ambos métodos de medida, programando las mediciones cada 5 minutos. Fueron registrados los siguientes valores: PA sistólica, PA diastólica, PA media y frecuencia cardíaca (FC). Se recogieron un mínimo de 10 pares de medidas por paciente. Los datos fueron exportados a un PC en tiempo real, mediante un programa de recogida de datos diseñado a tal efecto.

De igual forma que en el estudio principal, aunque no se hubieran empleado los electrodos de estimulación, una vez que los pacientes eran trasladados a la URPA tras la intervención quirúrgica, se les realizaba una primera evaluación a su llegada y otra evaluación a las 4 horas para detectar la aparición de efectos adversos relacionados con la utilización del manguito (eritema, erosiones, petequias o equimosis), o dolor cuantificado según la escala EVA en el brazo donde se había colocado el manguito TOF-Cuff, anotándose en la hoja de recogida de datos.

3.7.4. Análisis estadístico

La precisión de la monitorización de la presión arterial con el método TOF-Cuff se evalúa de acuerdo al protocolo ANSI/AAMI SP10. Se comparan las medidas obtenidas con el dispositivo experimental y con la presión intra-arterial directa como método de referencia. Para determinar la concordancia entre el nuevo método de medida (TOF-Cuff) y la PA invasiva de un parámetro fisiológico cuya variable medida es numérica (PA), se efectúan dos observaciones, mediante cada uno de los métodos, para cada sujeto, y se analizan los pares de medidas con el método de Bland-Altman, empleando el coeficiente de correlación como índice de concordancia entre los dos métodos^{132,133}. Las medidas comparadas son la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 Resultados de la monitorización del BNM con el dispositivo TOF-Cuff.

El estudio incluye a 32 pacientes que completaron el estudio entre octubre de 2013 y marzo de 2014. De un total de 37 pacientes seleccionados, 3 fueron excluidos por interferencias en la monitorización (desplazamiento involuntario del brazo monitorizado mediante MMG) y 2 por registro incompleto (por pérdida de la conexión con el ordenador personal), como se detalla en la Figura 38.

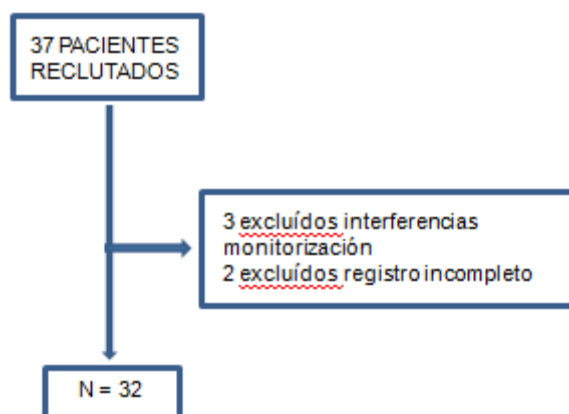


Figura 38. Árbol tamaño muestral estudio monitorización neuromuscular.

En función de la profundidad del BNM se han clasificado las respuestas obtenidas en tres grupos diferentes según los siguientes criterios:

- Fase de recuperación TOF-ratio > 0.7 y > 0.9 (variable principal).
- Bloqueo Moderado TOF = 1-3.
- Bloqueo Profundo TOF = 0.

4.1.1 Datos poblacionales.

Todos los pacientes eran mayores de edad y dieron su consentimiento informado específico para participar voluntariamente en el estudio.

Se ha trabajado con 32 pacientes, 11 hombres (34%) y 21 mujeres (66%). La edad media fue de 49,4 años y el IMC medio de 27,2 kg·m². Hubo 4 pacientes ASA1, 19 pacientes ASA II y 9 pacientes ASA III.

La circunferencia del brazo de los pacientes estaba comprendida entre 22 cm y 39 cm, con 3 pacientes con una circunferencia superior a 35 cm y 4 pacientes con una circunferencia inferior a 25 cm.

El brazo utilizado para la colocación del manguito TOF-Cuff y el sensor de fuerza de la MMG fueron elegidos según la posición más favorable según el tipo de intervención quirúrgica.

4.1.2 Parámetros de seguridad

Para evaluar los acontecimientos adversos relacionados con el uso del manguito TOF-Cuff cada paciente ha sido evaluado durante la visita postanestésica para detectar problemas en la zona de aplicación del manguito sobre el brazo del paciente.

Se han evaluado problemas en la piel (quemaduras, rozaduras, reacciones alérgicas, hematomas, etc.) y la sensación de dolor del paciente. Ningún paciente presentó acontecimientos adversos, siendo el EVA 0 en todos los pacientes.

4.1.3 Análisis de datos

Se han realizado 2430 pares de estímulos TOF en los 32 pacientes, donde 1780 pares medidos tienen como respuesta $\text{TOF} < 4$, de los cuales 928 pares tienen respuesta $\text{TOF} = 0$. Se han obtenido 510 pares de estímulos durante la finalización de la relajación, es decir, con respuesta $\text{TOF-ratio} > 0.1$.

Al analizar la fase final de recuperación, se produce un adelanto de la recuperación medida con TOF-Cuff respecto a la MMG. En la tabla 6 se muestran los resultados considerando que el criterio actual para la extubación de forma segura del paciente se produce cuando el grado de recuperación alcanza $\text{TOF-ratio} > 0.9$ con el método TOF-Cuff, y para un $\text{TOF-ratio} > 0.7$ con mecanomiografía (variable principal), a partir de las siguientes tablas de contingencia:

Pacientes revertidos con Sugammadex		MMG $\text{TOF-ratio} > 0.7$	
		SI	NO
TOF-Cuff $\text{TOF-ratio} > 0.9$	SI	28	2
	NO	34	55

Pacientes revertidos con Neostigmina		MMG TOF-ratio > 0.7	
		SI	NO
TOF-Cuff TOF-ratio > 0.9	SI	92	21
	NO	105	173

Todos los pacientes		MMG TOF-ratio > 0.7	
		SI	NO
TOF-Cuff TOF-ratio > 0.9	SI	120	23
	NO	139	228

Tabla 6. Comparativa entre TOF-Cuff con detección de recuperación TOF-ratio > 0.9 y MMG con detección de recuperación TOF-ratio > 0.7*.

	Esp (%)	Sen (%)	IE (%)	VPP (%)	VPN (%)	CP+	CP-
Sugammadex (n = 16 pacientes)	96 (92-100)	45 (33-57)	70 (62-78)	93 (88-98)	62 (53-71)	12.87 (3.21-51.61)	0.57 (0.45-0.72)
Neostigmina (n = 16 pacientes)	89 (85-93)	47 (40-54)	68 (63-73)	81 (76-86)	62 (57-67)	4.31 (2.80-6.64)	0.60 (0.52-0.69)
Todos los pacientes (n = 32)	91 (87-95)	46 (40-52)	68 (64-72)	84 (80-88)	62 (58-66)	5.06 (3.35-7.63)	0.59 (0.52-0.67)

Esp=especificidad; Sen=sensibilidad; IE=índice de exactitud; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; CP+=cociente de probabilidad positivo; CP-=cociente de probabilidad negativo.

*Entre paréntesis se muestra el Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%).

Los indicadores relevantes relacionados con la decisión de extubar al paciente son la especificidad y el valor predictivo positivo. Al aplicar el criterio de extubación TOF-ratio > 0.9 en el dispositivo TOF-Cuff, la especificidad es de un 91% y el valor predictivo positivo de un 84%. Esto significa que un paciente que cumple los criterios de extubación con el dispositivo TOF-Cuff (TOF-ratio > 0.9) éste sería un valor real en el 84% de los casos, y en el caso de no alcanzar los valores de TOF-ratio > 0.9 en el TOF-Cuff, en el 91% de los casos se correspondería con valores del TOF-ratio < 0.7 medidos por MMG, existiendo por tanto riesgo de bloqueo residual y no siendo recomendable la extubación.

En la tabla 7 se muestran los resultados obtenidos durante la fase de recuperación para un nivel de bloqueo TOF-ratio > 0.7 (variable secundaria). La recuperación se ha obtenido aplicando dos fármacos reversores del BNM (neostigmina y sugammadex) con distintos tiempos de recuperación, por lo que también se indican los resultados de forma diferenciada para cada fármaco.

Tabla 7. Comparativa entre TOF-Cuff y MMG para la detección de la recuperación del BNM TOF-ratio > 0.7*.

	Esp (%)	Sen (%)	IE (%)	VPP (%)	VPN (%)	CP+	CP-
Sugammadex (n = 16 pacientes)	88 (80-96)	81 (71-91)	84 (77-91)	88 (80-96)	81 (74-88)	2.43 (1.20-4.91)	0.27 (0.16-0.45)
Neostigmina (n = 16 pacientes)	60 (53-67)	83 (78-88)	71 (67-75)	68 (60-76)	77 (73-81)	2.43 (2.02-2.92)	0.27 (0.19-0.37)
Todos los pacientes (n = 32)	66 (60-72)	82 (77-87)	74 (70-78)	71 (65-77)	78 (74-82)	2.43 (2.02-2.91)	0.27 (0.20-0.35)

Esp=especificidad; Sen=sensibilidad; IE=índice de exactitud; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; CP+=cociente de probabilidad positivo; CP-=cociente de probabilidad negativo.

*Entre paréntesis se muestra el Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%).

En la Figura 36 se muestra el diagrama Bland-Altman, en el que se comparan las diferencias en las medidas usando TOF-Cuff y MMG, frente a las

medias de ambas medidas. Las líneas horizontales de color representan el error medio y los límites de concordancia para un nivel de confianza del 95 % (error medio ± 1.96 DE).

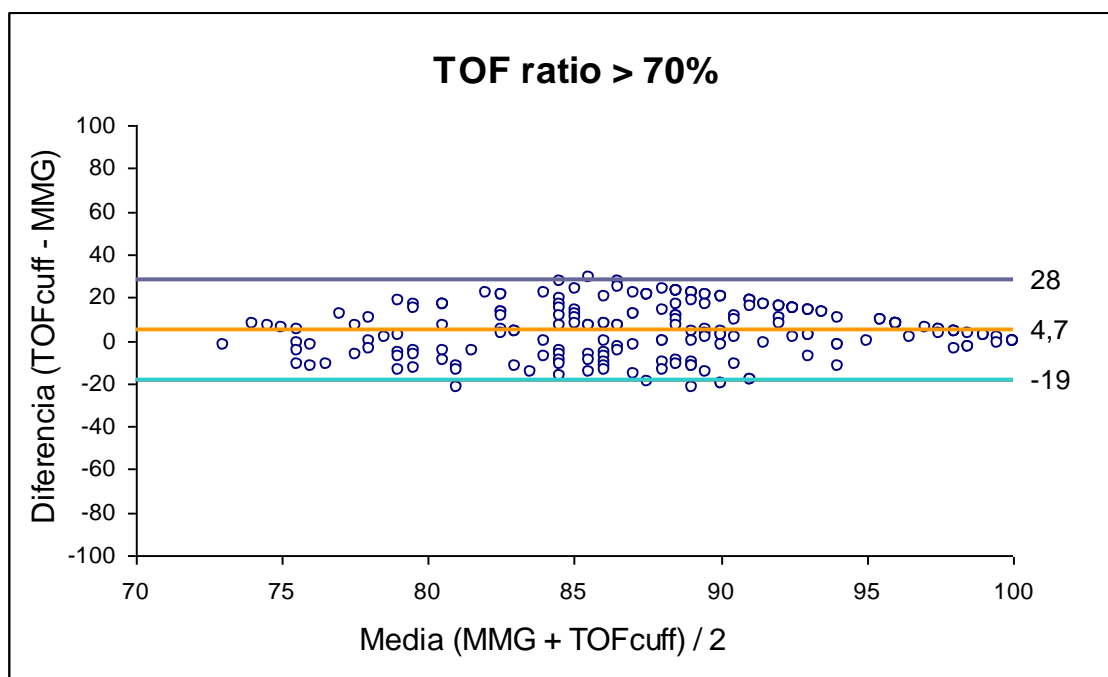


Figura 36. Diagrama Bland-Altman de la comparativa entre TOF-Cuff y MMG para la detección de la recuperación TOF-ratio > 0.7 .

Con el método se TOF-Cuff se ha obtenido para TOF-ratio > 0.7 un error medio de 4,7 (límites de -19 y 28 para un nivel de confianza del 95%), lo que indica que la media de las diferencias entre todos los pares de medidas analizados para un TOF-ratio > 0.7 es de 0.047. Dicha media está representada por la línea naranja, y las líneas azules corresponden a los límites de concordancia de +0.28 y -0.19. En ese rango están contenidos el 95% de los sujetos, que se muestran como círculos azules distribuidos entre ambas líneas.

Para revertir el BNM se han utilizado dos agentes reversores diferentes: sugammadex y neostigmina, siendo una de las diferencias más importantes que existe entre ambos la velocidad en la recuperación completa de la función neuromuscular, ya que sugammadex es notablemente más rápido que neostigmina.

En las tablas 8, 9 y 10 se indica el tiempo en minutos que tardan los métodos TOF-Cuff y MMG en monitorizar diferentes momentos de la recuperación (TOF-ratio = 0.25, 0.5, 0.7 y 0.9). Estos tiempos se miden a partir del momento en que se administra el fármaco reversor.

Tabla 8. Variables temporales de la recuperación del BNM. Comparativa entre TOF-Cuff y MMG utilizando sugammadex como reversor del BNM.

	MMG	TOF-Cuff	Error	IC Límite sup	IC Límite inf
Dur₂₅ (min)	0.8 (0.7)	0.5 (0.5)	0.3 (0.7)	1.8	-1.1
Dur₅₀ (min)	1.3 (0.8)	1.1 (0.6)	0.1 (0.3)	0.7	-0.4
Dur₇₀ (min)	1.7 (0.8)	1.5 (0.8)	0.2 (0.2)	0.6	-0.3
Dur₉₀ (min)	2.7 (1.3)	2.3 (1.2)	0.4 (0.5)	1.4	-0.6
Dur₂₅₋₇₀ (min)	0.9 (0.2)	1.0 (0.7)	-0.1 (0.7)	1.1	-1.4

IC = intervalo de confianza. Dur₂₅=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.25. Dur₅₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.5. Dur₇₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.7. Dur₉₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.9. Dur₂₅₋₇₀=tiempo en minutos

transcurrido desde que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.25 hasta que el mismo dispositivo registra TOF-ratio=0.7.

Tabla 9. Variables temporales de la recuperación del BNM. Comparativa entre TOF-Cuff y MMG utilizando neostigmina como reversor del BNM.

	MMG	TOF-Cuff	Error	IC Límite sup	IC Límite inf
Dur₂₅ (min)	2.8 (3.7)	2.5 (2.6)	0.3 (4.7)	9.5	-8.9
Dur₅₀ (min)	6.7 (4.8)	5.6 (4.6)	1.1 (5.5)	12.0	-9.8
Dur₇₀ (min)	10.8 (5.8)	9.0 (7.5)	1.8 (6.9)	15.4	-11.8
Dur₉₀ (min)	18.0 (9.2)	14.5 (9.7)	3.5 (5.7)	14.8	-7.7
Dur₂₅₋₇₀ (min)	7.9 (4.4)	6.4 (5.3)	1.5 (4.0)	9.3	-6.3

IC = intervalo de confianza. Dur₂₅=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.25. Dur₅₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.5. Dur₇₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.7. Dur₉₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.9. Dur₂₅₋₇₀=tiempo en minutos transcurrido desde que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.25 hasta que el mismo dispositivo registra TOF-ratio=0.7.

Tabla 10. Variables temporales de la recuperación del BNM. Comparativa entre TOF-Cuff y MMG para todos los pacientes.

	MMG	TOF-Cuff	Error	IC Límite sup	IC Límite inf
Dur₂₅ (min)	2.2 (3.1)	1.9 (2.3)	0.3 (3.8)	7.8	-7.2
Dur₅₀ (min)	4.9 (4.7)	4.1 (4.3)	0.8 (4.5)	9.6	-8.1
Dur₇₀ (min)	7.8 (6.4)	6.5 (7.0)	1.3 (5.7)	12.4	-9.8
Dur₉₀ (min)	11.8 (10.4)	9.5 (9.6)	2.3 (4.6)	11.4	-6.8
Dur₂₅₋₇₀ (min)	5.6 (4.9)	4.6 (5.0)	1.0 (3.3)	7.5	-5.5

IC = intervalo de confianza. Dur₂₅=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.25. Dur₅₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.5. Dur₇₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.7. Dur₉₀=tiempo en minutos desde que se administra el reversor hasta que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.9. Dur₂₅₋₇₀=tiempo en minutos transcurrido desde que el dispositivo de medida registra TOF-ratio=0.25 hasta que el mismo dispositivo registra TOF-ratio=0.7.

Estos datos revelan claramente que la recuperación del BNM medida por TOF-Cuff sufre un adelanto respecto a la recuperación medida por MMG. Además se puede observar que el adelanto es constante, de forma que en los pacientes revertidos con neostigmina (cuya recuperación es más lenta) el método TOF-Cuff representa un mayor adelanto, mientras que en los casos revertidos con sugammadex el adelanto era constante. En las Figuras 40 y 41 se representan de forma gráfica los tiempos de recuperación con ambos métodos.

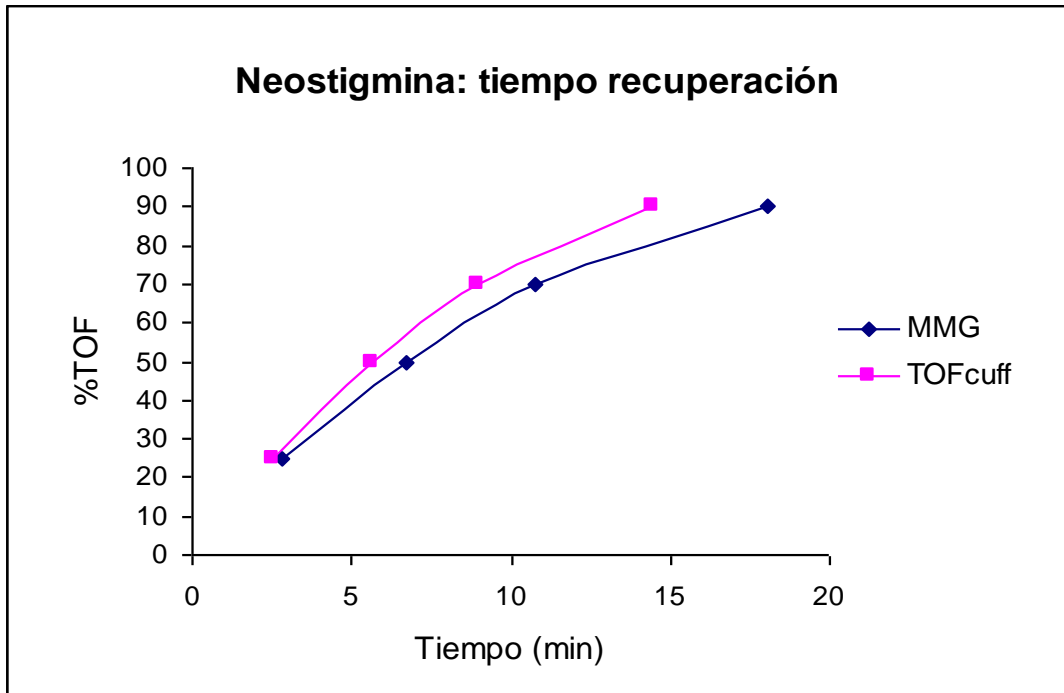


Figura 40. Comparación del tiempo de recuperación entre TOF-Cuff y MMG en los pacientes revertidos con neostigmina.

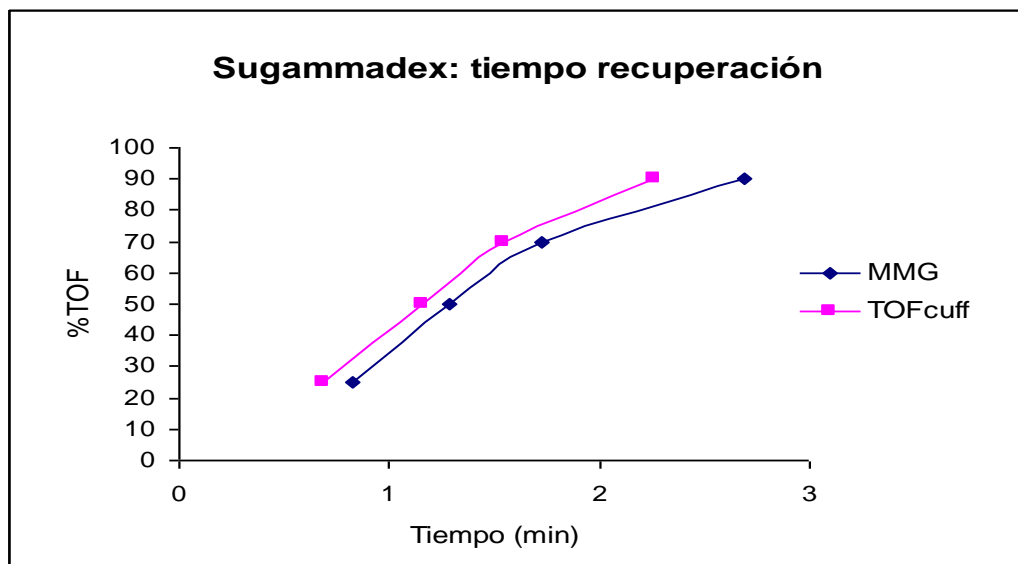


Figura 41. Comparación del tiempo de recuperación entre TOF-Cuff y MMG en los pacientes revertidos con sugammadex.

La proporcionalidad en el adelanto de la recuperación podemos apreciarla en las Figuras 42 y 43, donde se hace una regresión entre los tiempos medidos con ambos métodos para alcanzar los mismos estados de recuperación (% TOF-ratio de 25%, 50%, 70% Y 90%). En las gráficas se representa con una línea continua la recta de regresión y se indica el coeficiente de determinación (R^2).

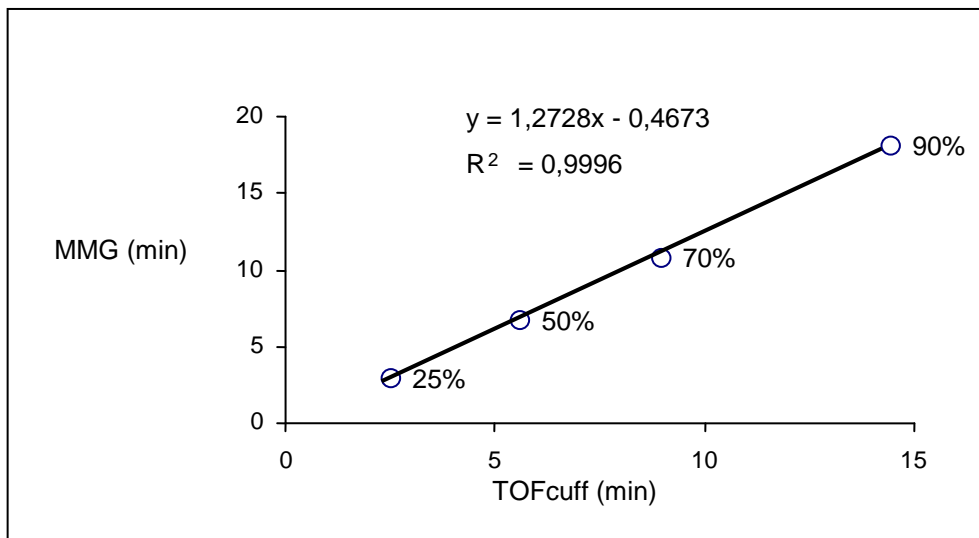


Figura 42. Diagrama de dispersión de los tiempos de recuperación en los pacientes revertidos con neostigmina.

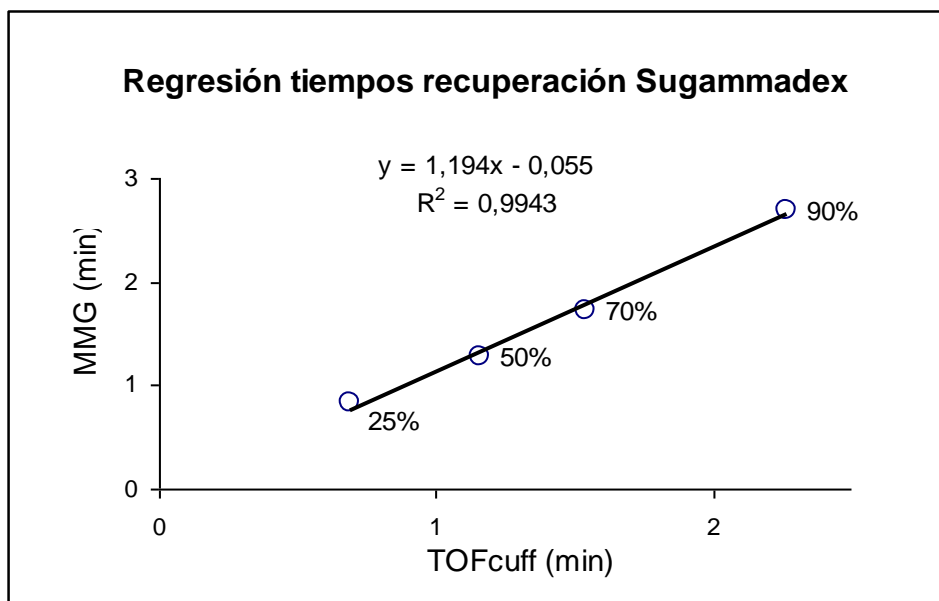


Figura 43. Diagrama de dispersión de los tiempos de recuperación en los pacientes revertidos con sugammadex.

La correlación para los casos con neostigmina es casi perfecta ($R^2 = 0,9996$), y muy buena para los casos con sugammadex ($R^2 = 0,9943$).

En los dos grupos las pendientes de la recta de regresión son similares (1,2728 para el grupo de neostigmina y 1,194 para el grupo de sugammadex). Las pendientes son algo mayores que 1, lo que refleja el adelanto en la recuperación medido con el método TOF-Cuff respecto a la medida con MMG.

Los resultados obtenidos en esta investigación clínica (tiempos de recuperación y un error medio positivo de 4,7) son coherentes con una respuesta más rápida a los fármacos reversores en el plexo braquial (estimulado con TOF-Cuff) respecto al nervio cubital estimulado con MMG y que genera la respuesta del musculo aductor del pulgar (AP).

Aunque la variable principal era la fase de recuperación del BNM, en la tabla 11 se muestran los resultados obtenidos para un nivel de bloqueo $\text{TOF} \leq 3$, incluyendo las variables secundarias. Se analizan los pacientes según el grado de bloqueo fuera moderado (cuenta $\text{TOF} \geq 1$) o profundo (cuenta $\text{TOF} = 0$).

Tabla 11. Comparativa entre TOF-Cuff y MMG para la detección del nivel de BNM profundo y moderado.

	Esp (%)	Sen (%)	IE (%)	VPP (%)	VPN (%)	CP+	CP-
TOF ≤ 3	97 (96-98)	85 (82-87)	94 (93-95)	92 (91-93)	95 (94-96)	30.74 (23.28-40.59)	0.16 (0.13-0.19)
TOF 1-3	88 (87-89)	64 (61-67)	80 (79-81)	74 (72-76)	82 (81-84)	5.37 (4.65-6.20)	0.41 (0.38-0.45)
TOF = 0	82 (80-84)	91 (89-93)	85 (84-87)	76 (74-79)	93 (92-94)	5.06 (4.53-5.65)	0.11 (0.09-0.013)

Esp=especificidad; Sen=sensibilidad; IE=índice de exactitud; VPP=valor predictivo positivo; VPN=valor predictivo negativo; CP+=cociente de probabilidad positivo; CP-=cociente de probabilidad negativo.

*Entre paréntesis se muestra el Intervalo de Confianza del 95% (IC 95%).

4.2. Resultados de la monitorización de la presión arterial de forma no invasiva con el dispositivo TOF-Cuff.

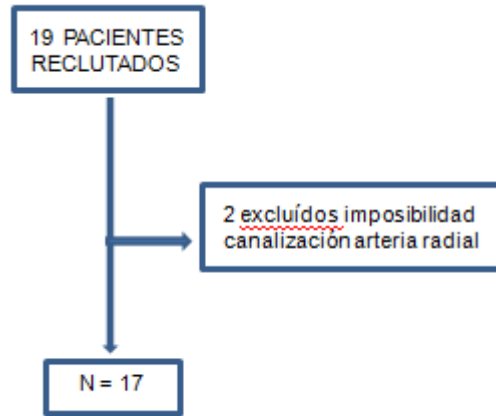


Figura 44. Árbol tamaño muestral estudio monitorización PA.

De acuerdo al protocolo, para evaluar la precisión de la medida de presión arterial con el método TOF-Cuff se han tomado medidas simultáneamente con el dispositivo experimental y con la presión intra-arterial directa (PIAD) como método de referencia.

4.2.1. Datos poblacionales.

Se ha trabajado con 17 pacientes y se han obtenido 155 medidas, con un máximo de 10 medidas por paciente.

El número de medidas procedentes de varones ha sido de 86 (55% del total) y el número de medidas procedentes de pacientes femeninos ha sido de 69 (45% del total). La edad media era de 49,9 años y el IMC medio fue de 26,2 kg·m². La mayoría de los pacientes eran ASA II.

Hubo dos pacientes con una circunferencia de brazo inferior a 25 cm, y otros dos pacientes con una circunferencia de brazo superior a 35 cm.

En la tabla 12 se muestra la distribución de los pacientes atendiendo a cada criterio especificado.

Tabla 12. Datos poblacionales grupo PA.

Criterio	Número de pacientes	% sobre el total
Población total	17	100
Hombres	10	59
Mujeres	7	41
Hipotensos: PA sistólica < 100 mmHg	2	12
Hipertensos: PA sistólica > 180 mmHg	2	12
Hipotensos: PA diastólica < 60 mmHg	2	12
Hipertensos:PA diastólica>100 mmHg	2	12
Circunferencia brazo < 25 cm	2	12
Circunferencia brazo > 35 cm	2	12

4.2.2. Parámetros de seguridad

Para evaluar los acontecimientos adversos relacionados con el uso del manguito TOF-Cuff cada paciente ha sido evaluado durante la visita postanestésica para detectar problemas en la zona de aplicación del manguito sobre el brazo del paciente.

Se han evaluado problemas en la piel (quemaduras, rozaduras, reacciones alérgicas, hematomas, etc.) y la sensación de dolor del paciente. No ha habido ningún paciente que haya presentado acontecimientos adversos.

4.2.3. Análisis de datos

Las medidas comparadas son la presión arterial sistólica y la presión arterial diastólica. Para determinar la precisión se ha calculado el error medio y la desviación estándar. En la tabla 13 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 13. Comparación entre TOF-Cuff y presión intra-arterial directa (PIAD).

Dato	Número de observaciones	Error medio (mmHg)	Desviación estándar (mmHg)
Presión sistólica	155	1.6	7.0
Presión diastólica	155	-3.4	6.3

En las figuras 45 y 46 se muestra el diagrama Bland-Altman para la presión sistólica y la presión diastólica, en el que se comparan las diferencias en las medidas utilizando TOF-Cuff y PIAD, frente a las medias de ambas medidas. Las líneas horizontales de color representan el error medio y los límites de concordancia para un nivel de confianza del 95 % (error medio ± 1.96 DE).

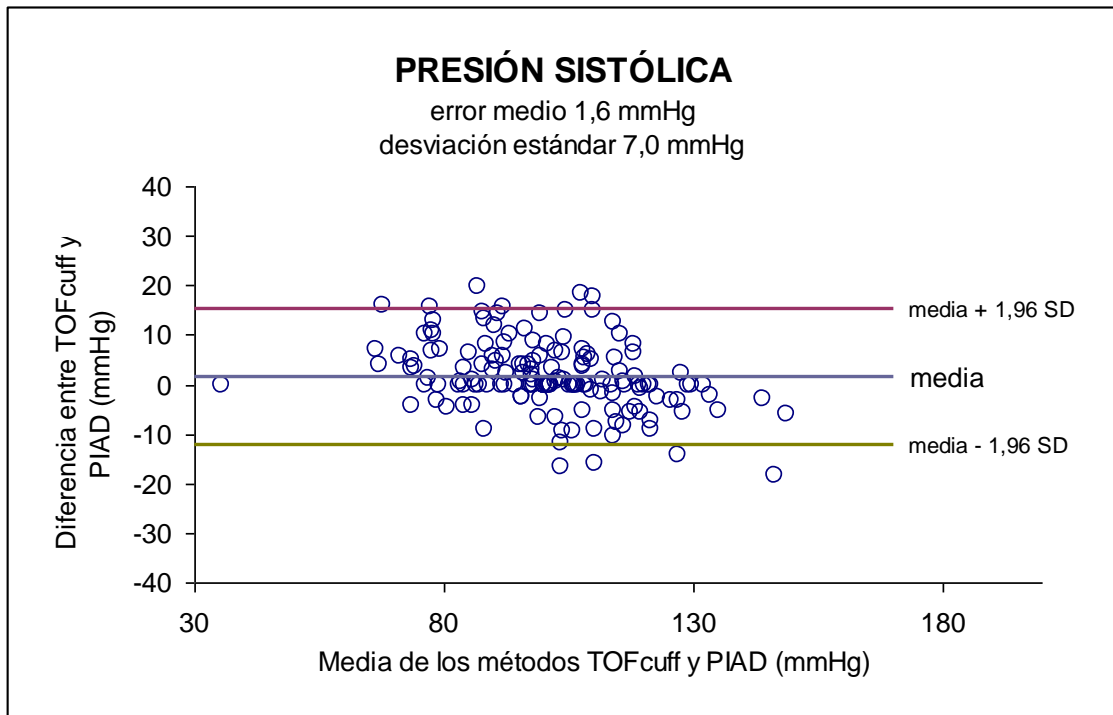


Figura 45. Diagrama de Bland-Altman de la comparación entre TOF-Cuff y presión intra-arterial directa (PIAD) para presión sistólica.

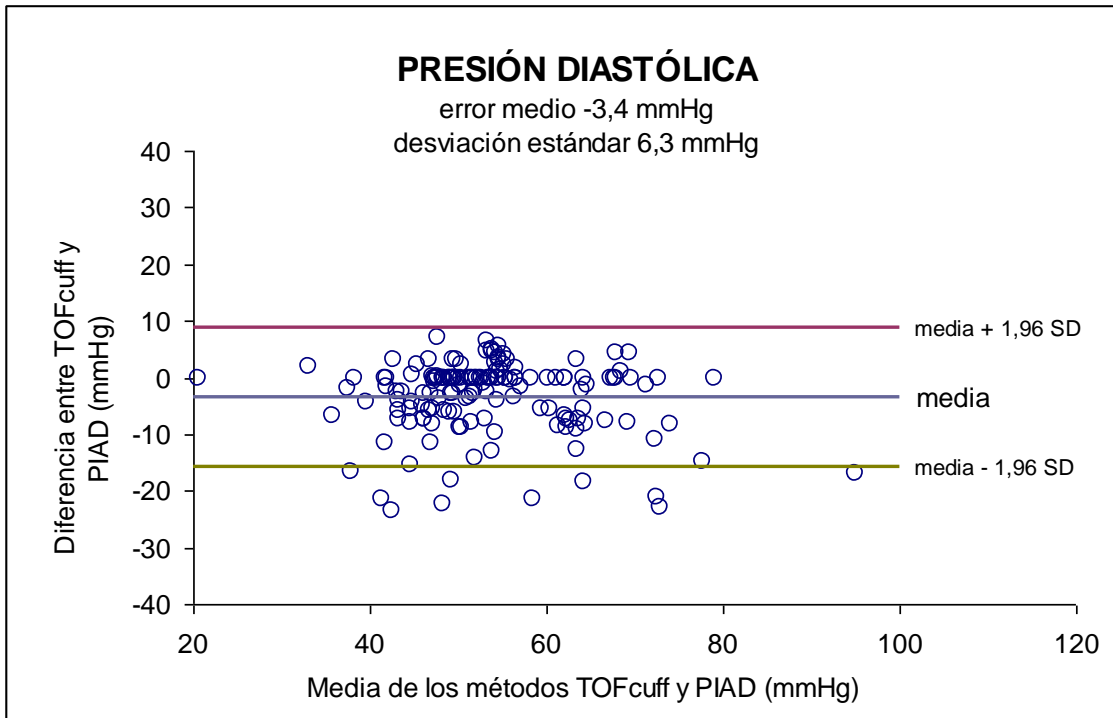


Figura 46. Diagrama de Bland-Altman de la comparación entre TOF-Cuff y presión intra-arterial directa (PIAD) para presión diastólica.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Conocer la profundidad del BNM durante una intervención quirúrgica proporciona al anestesiólogo una valiosa información para dosificar el relajante muscular necesario para mantener el bloqueo óptimo requerido.

La monitorización objetiva y de forma rutinaria del BNM es la herramienta más útil para disminuir la incidencia de bloqueo residual y de sus complicaciones respiratorias asociadas, estando su utilización ampliamente recomendada^{126,139}, aunque en la práctica clínica su uso dista mucho del mínimo exigido para una buena praxis médica. No todos los departamentos de Anestesia disponen de aparatos para la monitorización objetiva, y en aquellos que sí disponen existe una falta de concienciación de la importancia de su utilización durante el empleo de ABNM, o al menos la medición del TOF-ratio previo a la extubación, como medida mínima recomendada³⁵.

Cuando se realizan encuestas a anestesiólogos que realizan su actividad habitual en quirófano, suele obtenerse que un porcentaje mayoritario cree que la monitorización neuromuscular de rutina reduce la incidencia de BNMR, pero un porcentaje inferior al 20% la utilizan de forma habitual¹⁴⁰.

En una amplia encuesta realizada entre anestesiólogos de Europa¹⁰⁶ mostró que más de la mitad creían que la incidencia de BNMR era <1%, estando por tanto claramente infravalorado. La reversión farmacológica de rutina del BNM era más frecuentemente realizada en Europa (34,2%) que en Estados Unidos (18%), y los dispositivos de monitorización cuantitativa del BNM estaban al alcance del 70% de los anestesiólogos europeos y del 23% de los norteamericanos. Sin embargo, había una parte de ellos (20% en Europa y 9,4% en Estados Unidos) que nunca utilizaban ningún tipo de dispositivo de monitorización del BNM.

En los últimos años han aparecido múltiples estudios sobre la importancia y la alta incidencia del bloqueo residual en la práctica clínica con la utilización de ABNMND de duración intermedia. El BNM residual se produce por una recuperación incompleta del efecto de los ABNM al final de la intervención quirúrgica, ocasionando debilidad muscular con disminución de la fuerza inspiratoria, obstrucción de la vía aérea superior, hipoxemia, alteración de los reflejos protectores de la vía aérea, y disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxemia. La parálisis residual se define como un TOF-ratio < 0.9 en el postoperatorio inmediato. Anteriormente se recomendaba monitorizar sólo en casos concretos y complejos (por ej. insuficiencia renal, enfermedades neuromusculares, etc.). Sin embargo, actualmente se considera la monitorización cuantitativa no invasiva como una práctica basada en la evidencia, y recomendada siempre que se utilicen ABNM¹⁴¹.

En términos generales, la monitorización neuromuscular incrementa la seguridad (prevención de infra o sobredosificación y sus complicaciones), el control del paciente (BNM óptimo), y la relación coste-efectividad del acto anestésico.

Existen diferentes métodos y equipos para la monitorización del BNM, pero su empleo está poco extendido, debido sobre todo a la dificultad técnica de su utilización y a la optimización de los tiempos quirúrgicos, que no tienen en cuenta las necesidades anestésicas. Los equipos basados en la mecanomiografía (estándar de referencia para la monitorización de BNM)¹⁴² necesitan inmovilizar completamente el brazo y mantener una precarga de 100-300 g de forma constante. Los sistemas basados en electromiografía y aceleromiografía son más sencillos de utilizar, pero siguen necesitando una cierta colocación e inmovilización del miembro que dificulta su uso. El nuevo dispositivo TOF-Cuff permite una forma sencilla y cómoda de monitorizar el BNM, pues lo que se utiliza es un manguito similar para la medida de la presión arterial no invasiva, y al no requerir la inmovilización del miembro, su uso no interfiere en el proceso quirúrgico⁶.

Este estudio tiene como objetivo la comparación de dos métodos de monitorización neuromuscular, sin tener en cuenta otros aspectos como la respuesta farmacodinámica a los ABNM. Ha sido diseñado y desarrollado teniendo en cuenta las guías sobre manejo de la relajación neuromuscular que se han seguido en la mayoría de estudios previos similares^{5,92}, siendo nuestra metodología y análisis estadístico comparable a dichos estudios^{133,143,144}.

Entre las indicaciones de la administración de los ABNM están mejorar las condiciones de intubación traqueal, facilitar el desarrollo del procedimiento quirúrgico y disminuir la morbilidad perioperatoria. La monitorización del BNM durante la inducción anestésica nos permite determinar el momento idóneo para la IOT, ya que la variabilidad interindividual de respuesta a los ABNM es muy alta. Una vez administrado un BNMND, el BNM moderado se alcanza cuando desaparece la cuarta respuesta al TOF. El método TOF-Cuff detecta este bloqueo con una especificidad del 97% y un valor predictivo positivo del 92%, lo que se puede considerar un muy buen resultado. El bloqueo máximo se alcanza cuando no hay ninguna respuesta al TOF y el bloqueo es profundo ($PTC \geq 1$) o intenso ($PTC = 0$), siendo ese el momento recomendado para realizar la laringoscopia. El método TOF-Cuff detecta este bloqueo con una especificidad del 91% y un valor predictivo positivo del 93%, lo que sigue siendo un resultado muy bueno. Con esta capacidad predictiva, el método TOF-Cuff proporciona al clínico una información precisa para determinar si la relajación del paciente está desapareciendo o no es lo suficientemente profunda como para realizar la intubación traqueal, pudiendo requerir en ocasiones dosis adicionales de relajante muscular para obtener unas condiciones óptimas de relajación de la musculatura laríngea y el diafragma.

Durante el mantenimiento de la anestesia general, los requerimientos de relajante muscular pueden variar según la susceptibilidad de cada paciente y el tipo de intervención a la que se somete. Determinadas cirugías (mastectomía, herniorrafia, etc) se pueden llevar a cabo manteniendo un grado de bloqueo moderado, pero otras intervenciones quirúrgicas requieren una inmovilización

total del paciente (microcirugías) y se necesita un grado de bloqueo profundo. En este sentido, cada vez existen más evidencias¹⁴⁴ de que durante la laparoscopia, la utilización de un bloqueo profundo en lugar de un bloqueo moderado permite mejores condiciones quirúrgicas¹⁴⁵ con menos presión del neumoperitoneo (8 mm Hg), con la menor repercusión hemodinámica que ello conlleva. El empleo de monitorización neuromuscular ayuda a mantener un nivel de BNM profundo estable a lo largo de toda la cirugía, con una mayor seguridad para el paciente.

Finalizada la intervención, la extubación del paciente requiere que el nivel de relajación sea lo suficientemente bajo para evitar complicaciones postoperatorias.

La realización de este estudio viene a completar el que llevaron a cabo en 2005 Rodiera et al⁶ en el que se comparó un prototipo de dispositivo TOF-Cuff con MMG como método de control para la monitorización neuromuscular en un grupo de 40 pacientes adultos. A diferencia del actual dispositivo TOF-Cuff que incorpora dos electrodos en la cara interna del manguito y permite la calibración automática, el prototipo disponía de un único electrodo que estimulaba con una intensidad prefijada de 60 mA en 20 pacientes, mientras que en los otros 20 pacientes la intensidad se establecía según la calibración realizada en el MMG colocado en el mismo brazo. La calibración la llevaban a cabo incrementando la intensidad del estímulo del TOF en 5 mA cada 20 segundos, partiendo desde una intensidad de 25 mA, y, tomando como estímulo supramaximal la estimulación con la que se obtiene la respuesta máxima en el músculo, e incrementando dicha intensidad de estímulo en un 20%. Al estar colocados ambos dispositivos en el mismo brazo, la estimulación TOF no se realizaba de forma simultánea, sino con una diferencia de 20 s, a intervalos de 1 min. Además de la incapacidad para calibrar, ese primer dispositivo TOF-Cuff iba conectado a un monitor externo con unas dimensiones mucho mayor al monitor actual.

Puesto que las recomendaciones en el manejo perioperatorio del BNM se han modificado en los 10 años transcurridos desde la realización de dicho estudio, en la técnica anestésica realizada empleaban únicamente neostigmina como agente reversor del BNM, y los pacientes eran extubados cuando se alcanzaba un TOF-ratio de 0.7. En la actualidad, cada vez está más extendido el uso de sugammadex como reversor cuando se han empleado ABNM esteroideos, por ser un fármaco con un buen perfil de seguridad, y que reduce considerablemente el tiempo de reversión respecto a la neostigmina. Por otra parte, en la actualidad está ampliamente consensuado que la extubación con seguridad de los pacientes para prevenir la aparición de bloqueo residual ha de realizarse con el criterio de TOF-ratio 0.9, no siendo suficiente con niveles de recuperación del BNM de 0.7. Es por ello que en nuestro estudio comparamos ambos métodos de monitorización para valores de TOF-ratio tanto de 0.9 como de 0.7.

Los resultados de dicho estudio⁶ mostraron una sensibilidad del prototipo TOF-Cuff del 88%, una especificidad del 85%, y una precisión del 86%. También determinaron que, para TOF-ratio > 0.7, los resultados eran comparables y la tendencia y correlación entre ambos métodos era muy similar (tendencia -0.04 y límites de concordancia -0.21 - 0.12).

La medición de valores de TOF-ratio > 0.9 (variable principal de nuestro estudio) mediante el método TOF-Cuff ha obtenido una especificidad del 91% y un valor predictivo positivo (VPP) del 84%, lo que constituye un buen resultado, en consonancia con los resultados de los métodos actualmente utilizados en la práctica clínica para monitorizar el BNM. Sin embargo, para niveles de recuperación TOF-ratio 0.7 se obtienen valores bastante inferiores (especificidad 66% y VPP 71%).

Los estudios hasta ahora realizados comparaban el método de mecanomiografía con métodos basados en aceleromiografía^{130,137,144}. En la fase de recuperación considerada, estos estudios muestran un error

relativamente bajo, pero con una gran variabilidad. En el estudio de Kirkegaard-Nielsen et al¹⁴³ los límites de confianza obtenidos fueron de -28,4 a 12,1 para una recuperación del TOF-ratio > 0.7. En el estudio de Dahaba et al¹²⁹ los límites de confianza obtenidos fueron de -6,2 a 11,8 para una recuperación del TOF-ratio > 0.8, lo cual supone una mejora que obedece a la metodología utilizada en este estudio, donde han alternado la colocación de los dos monitores entre la mano derecha y la mano izquierda, con lo que se minimiza la variabilidad entre brazos. Esta variabilidad ha sido analizada en el estudio de Claudius et al¹³⁷, donde se llega a la conclusión de que apenas hay error significativo (variación <5%) entre brazos (comparando el total de brazos dominantes respecto a los no dominantes), excepto en el inicio de acción del ABNM, que fue un 10% más prolongado en los brazos dominantes. Sin embargo, sí se observó una gran variabilidad en las diferencias individuales en el momento de la extubación (TOF-ratio 0.9), siendo el intervalo de confianza de ± 0.25 , lo que puede deberse a las diferencias que se producen cuando se emplean dos métodos en diferentes brazos. Los resultados obtenidos son coherentes con los estudios mencionados^{137,144}.

En esta investigación clínica no se han tomado medidas para corregir la variabilidad de las medidas individuales entre brazos pues, para interferir lo menos posible con la intervención quirúrgica, los equipos TOF-Cuff y MMG se mantuvieron en el mismo brazo durante toda la intervención quirúrgica. Esto explica que el error medio del método TOF-Cuff sea aceptable, pero su variabilidad sea levemente superior a la de los estudios mencionados.

Murphy et al³ menciona diferentes estudios en los que se recomienda realizar la extubación del paciente con TOF-ratio > 0.9 cuando se usan métodos alternativos a la mecanomiografía como la aceleromiografía para la monitorización del BNM, lo que se ha convertido en un criterio utilizado normalmente en la práctica clínica.

En los estudios previos que han comparado como métodos de monitorización AMG y MMG¹³⁷ y AMG y EMG¹⁴³ han concluido que el TOF-ratio medido con dichos dispositivos no puede considerarse intercambiable para detectar bloqueo residual, ya que la AMG sobrevalora la recuperación del BNM, y por tanto, recomienda que los anestesiólogos se aseguren de que la recuperación es completa antes de trasladar los pacientes a la URPA. A pesar de ello, la AMG es el método de monitorización más ampliamente utilizado actualmente en la práctica clínica habitual, y se utiliza como referencia para la extubación segura un TOF-ratio > 0.9 medido con AMG. Por tanto, y puesto que los resultados de nuestro estudio comparando el dispositivo TOF-Cuff y MMG han mostrado un adelanto en la medición de la recuperación al igual que ocurre al comparar AMG y MMG, el dispositivo TOF-Cuff podría emplearse con seguridad en la práctica clínica de igual modo que se utiliza la AMG, aunque ambos no sean intercambiables con la MMG. Para una extubación segura del paciente deberían tenerse en cuenta tanto la medición de un TOF-ratio 0.9 realizada por el dispositivo de monitorización (AMG o TOF-Cuff), como una valoración de la situación clínica del paciente en ese momento realizada por el anestesiólogo.

En la figura 47 se puede observar la variabilidad en la recuperación del BNM mediante aceleromiografía en distintos músculos^{146,147}, incluida la correspondiente al método TOF-Cuff (datos normalizados aplicando la correlación anteriormente mencionada).

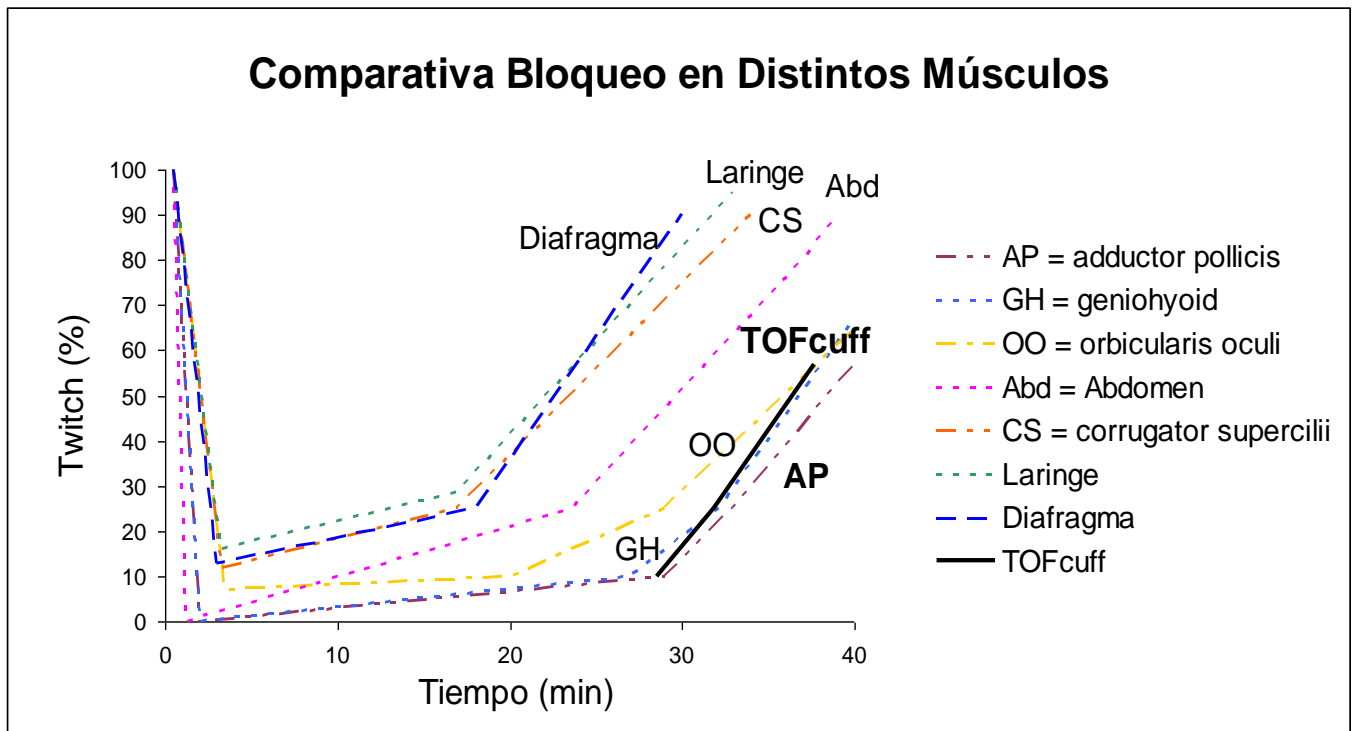


Figura 47. Datos de TOF-Cuff más los obtenidos de Barash et al¹⁴⁷.

Para la reversión del BNM se han empleado dos tipos de agentes reversores: sugammadex y neostigmina en el mismo número de pacientes. Las curvas de recuperación obtenidas por ambos métodos administrando sugammadex y neostigmina reflejan un gran paralelismo en su forma, ya que mantienen una correlación perfectamente lineal en los tiempos que necesitan para alcanzar los mismos niveles de recuperación.

Como se ha mencionado, se observa claramente un ligero adelanto del método TOF-Cuff respecto a la mecanomiografía. En los pacientes revertidos con neostigmina (cuya recuperación es más lenta), el método TOF-Cuff representa un mayor adelanto que en los casos revertidos con sugammadex. Este adelanto es consistente con la diferente posición de los electrodos de estimulación con ambos métodos, ya que el comportamiento de los diferentes grupos musculares del organismo frente a los ABNM varía, y en nuestro estudio

la MMG se aplicaba al AP, mientras que el dispositivo TOF-Cuff se aplicaba a varios grupos musculares inervados por el plexo braquial.

Esta diferencia también ha sido observada con otros dispositivos de monitorización y en otros grupos musculares durante otros estudios. Viby-Mogensen et al¹⁴⁸ encontraron una relación estrecha para las mediciones del TOF en el rango 0-0.7 entre los valores medidos con un transductor de aceleración y un transductor de fuerza, pero sin poder identificar una relación lineal. Meistelman et al¹⁴⁹ demostraron que, independientemente del relajante no despolarizante utilizado (vecuronio o rocunorio), la recuperación de la transmisión neuromuscular era más rápida en el músculo aductor de la laringe que en el aductor del pulgar. Sugi et al¹⁵⁰ compararon la recuperación entre el músculo flexor largo del dedo gordo del pie y el primer músculo interóseo dorsal de la mano, y concluyeron que la recuperación es más rápida en el primero. Plaud et al¹⁴⁶ obtuvieron curvas de recuperación distintas en músculos tan próximos como los músculos del párpado (*orbicularis oculi*) y de la ceja (*corrugator supercilii*), con una recuperación más rápida en la ceja que en el párpado. Todos estos estudios corroboran las diferencias entre distintos grupos musculares, ampliamente documentados con los diferentes métodos de monitorización.

En cuanto a las posibles limitaciones de nuestro estudio al comparar los valores de TOF-ratio medidos con el manguito TOF-Cuff y MMG debemos tener en cuenta las siguientes consideraciones:

1. Hemos utilizado para analizar los datos el análisis de Bland-Altman, que incluye en el estudio los pares de medidas procedentes del mismo paciente dentro del conjunto de medidas como si fueran de pacientes diferentes. No obstante, es el método más frecuentemente empleado en todos los estudios publicados y que comparan dos dispositivos para medir un mismo valor fisiológico^{6,137,143}.

2. La colocación de ambos métodos de medida (TOF-Cuff y MMG) en diferentes brazos de un mismo paciente, ya que podrían existir variaciones anatómicas. Al realizarse las mediciones de forma sincronizada hace imposible poder realizar la medición ipsilateral, aunque la colocación de los dispositivos a distinto nivel (plexo braquial humeral y nervio cubital) lo permitiera. No obstante, se alternó la colocación de los dispositivos en el brazo predominante del paciente a estudio.

3. Se han monitorizado distintos grupos musculares con uno y otro método, teniendo por tanto una susceptibilidad diferente a los ABNM.

4. Hemos asumido que los resultados de la recuperación del BNM no se han visto afectados por otros factores teóricos como las características personales del paciente o la técnica anestésica, ya que se están comparando valores de TOF-ratio simultáneamente con TOF-Cuff y MMG en un mismo paciente, en un determinado momento y bajo las mismas condiciones preestablecidas. La elección del relajante muscular y el agente reversor del bloqueo (neostigmina o sugammadex) no influyen en la sensibilidad de la musculatura estudiada. Aún así, se alternó la administración de sugammadex y neostigmina en todos los pacientes, de forma que la mitad recibieron un fármaco reversor y la otra mitad el otro. En los pacientes en que se utilizó neostigmina se obtuvieron un mayor número de pares de medidas durante la fase de recuperación del BNM respecto a aquellos pacientes en los que se utilizó sugammadex, puesto que el tiempo de reversión (tiempo desde la administración del reversor hasta la recuperación de un TOF-ratio > 0.9), es 5 veces más rápido con sugammadex que con neostigmina^{151,152}. La medición del TOF-ratio durante toda la intervención se realizaba cada 15 segundos según el programa de estimulación utilizado, por lo que durante la fase de bloqueo superficial (TOF ≥ 4) el número mínimo de medidas obtenidas, incluso administrando sugammadex como agente

reversor, fue de 10, que era el objetivo del estudio.

5. Serán necesarios estudios posteriores con un mayor tamaño muestral para reafirmar los resultados obtenidos en este estudio respecto a la validez del manguito TOF-Cuff como método de medida fiable de la recuperación del BNM (TOF-ratio > 0.9) durante la educación de una anestesia general en la que se han empleado ABNM, que era el objetivo principal de nuestro estudio. Aunque los resultados del presente estudio han permitido la obtención de la “conformidad europea” (certificado CE) para su comercialización en países miembros de la Unión Europea, parece necesaria ampliar el conocimiento del dispositivo en otros momentos de la relajación intraoperatoria con diferente grado de profundidad del BNM, como son el bloqueo intenso (que suele establecerse tras la dosis de relajante para la intubación) o profundo (TOF = 0, PTC = 0).

No obstante, cabe esperar que debido a su fácil manejo, sencillez y accesibilidad pueda extenderse el empleo de este método cuantitativo para la monitorización del BNM, y así mejorar la seguridad del paciente en quirófano, evitando las complicaciones asociadas al BNMR que se producen por la falta de monitorización adecuada.

Ningún paciente presentó algún tipo de acontecimiento adverso relacionado con el uso del manguito TOF-Cuff, incluido a nivel tópico en la piel en la zona de contacto con los electrodos. Asimismo los pacientes no refirieron dolor tras el despertar. Esta ausencia de efectos secundarios coincide con lo registrado para otros métodos de monitorización del BNM que se basan en la administración de estímulos eléctricos a nervios periféricos (EMG, AMG), ya que la intensidad de corriente necesaria para la estimulación de nervio suele ser inferior a 60 mA¹⁵³.

De forma complementaria al estudio de validación de la monitorización neuromuscular se realizó otro estudio que tenía como objetivo la monitorización de la presión arterial con el dispositivo TOF-Cuff. Para la seguridad intraoperatoria del paciente durante la realización de una anestesia tanto local, regional o general, es imperativa la medición de la presión arterial no invasiva (en determinadas circunstancias debe medirse en su lugar la presión arterial invasiva). Si se realiza una anestesia general que incluya la administración de ABNM se debe monitorizar también el BNM, y si el manguito que obligatoriamente se debe colocar para monitorizar la presión arterial también permite monitorizar el BNM resulta una herramienta muy útil, ya que no requiere ningún tiempo añadido como ocurre en la colocación de los métodos de monitorización específicos para el BNM.

De acuerdo a la directiva europea 93/42/CEE, la normativa armonizada aplicable a la medida de la presión arterial de forma no invasiva es la norma EN 60601-2-30: 2000. Esta norma establece en su apartado 50.2 que el equipo de medida debe tener una precisión en la medida de presión con un error medio máximo de ± 5 mmHg y una desviación típica máxima ± 8 mmHg.

Con el dispositivo TOF-Cuff para la medida de la presión sistólica el error medio obtenido ha sido 1,6 mmHg y la desviación típica 7,0 mmHg. En la medida de la presión diastólica el error medio obtenido ha sido -3,4 mmHg y la desviación típica 6,3 mmHg. Estos resultados se pueden considerar muy positivos dadas algunas condiciones desfavorables de la investigación. El protocolo ANSI/AAMI SP10:1992 advierte que la medida de la presión intraarterial en la arteria radial puede producir artefactos de amplificación y atenuación de la presión sanguínea que afecten a la comparación. En esta investigación clínica se ha elegido esta opción porque es la localización utilizada normalmente para la monitorización invasiva de la presión en quirófano y no se podía alterar el tratamiento previsto para los pacientes, incluyéndose en el estudio pacientes que lo requerían por sus factores de riesgo o por el tipo de intervención. La elección de esta localización tenía un segundo efecto desfavorable, puesto que era imposible tomar medidas

simultáneas con el dispositivo TOF-Cuff y la presión intra-arterial en el mismo brazo y, dada la diferencia de presión que puede haber entre los dos brazos de un mismo paciente, aumenta la variabilidad de la comparación.

La monitorización de la presión arterial de forma no invasiva con el método oscilométrico está ampliamente extendida en la práctica clínica y el objetivo fundamental de la investigación clínica en este caso era validar que la precisión de la medida cumplía con los requisitos normativos. Las medidas de la presión arterial con el dispositivo TOF-Cuff cumplen estos requisitos, por lo que el dispositivo TOF-Cuff es válido para la medida de la presión arterial.

6. CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1.- Un TOF-ratio >0.9 cuantificado mediante el dispositivo TOF-Cuff tiene una buena correlación con un TOF-ratio >0.7 en la MMG, por lo que puede emplearse con seguridad en la práctica clínica de igual modo que se utiliza la aceleromiografía, aunque ambos no sean intercambiables con la MMG, ya que la recuperación del BNM medida con TOF-Cuff sufre un adelanto respecto a la MMG.

2.- El fácil manejo y accesibilidad del dispositivo TOF-Cuff pueden contribuir a una mayor difusión de la monitorización neuromuscular cuantitativa rutinaria.

3.- La utilización del dispositivo TOF-Cuff como parte de la monitorización estándar en quirófano puede contribuir a la seguridad del paciente, reduciendo el riesgo de bloqueo residual.

4.- Ningún paciente presentó acontecimientos adversos, lesiones a nivel de la piel o dolor residual.

5.- El dispositivo TOF-Cuff es válido para la medición de la PANI.

7. ANEXOS

7. ANEXOS

-Anexo I: Documento de aprobación del estudio por el Comité de Ética e Investigación Clínica del HGUSL de Cartagena.

-Anexo II: Escala ICDRG.

-Anexo III: Hoja de información al paciente y Formulario de consentimiento informado.

-Anexo IV: Hoja de recogida de datos.

ANEXO I



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

D^{ña} Laly Gómez Sannicolás, Secretaria del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Sta. M^ª del Rosell, Área II de Salud del Servicio Murciano de Salud, junto con los miembros de dicho Comité:

Dr. J. Antonio Álvarez Gómez, Dr. en Medicina y Jefe del Serv. Anestesia. **Presidente.**
Dr. Miguel Pérez Guillermo García, Dr. En Medicina, Jefe del Serv. De Anatomía Patológica. **Vicepresidente.**
D^{ña} M^ª Carmen Mira Sirvent, Lda. en Farmacia y Jefa del Serv. Farmacia.
D^{ña} M^ª Dolores Meroño Rivera, Diplomada Enfermería y Coord. Docencia y Calidad Enf.
D. José M. Bueno Ortiz, Facultativo Centro de Salud de Fuente Álamo.
Dr. Arturo J. Brugger Auban, Catedrático de Farmacología Clínica, especialista en Farmacología Clínica.
Dr. Francisco Javier Gil Sánchez, Dr. en Medicina y Facultativo adscrito al S^o MIV.
D. José Valverde Molina, Ldo. en Medicina, Pediatra adscrito al Hospital Los Arcos.
D. Diego Garcerán Gacía. Licenciado en Derecho.
D^{ña} Ruth Liliana Manrique Medina, Lda. en Medicina y Cirugía, Técnico de Salud Gerencia de A. Primaria de Cartagena.
D. Francisco Sánchez Rodríguez, Ldo. en Farmacia, adscrito a la GAP Área II.
D. Juan Carlos Gil Sánchez, Doctor en Medicina y Cirugía.
Dr. Blas García Rojo, Doctor en medicina Adjunto Serv. de Anestesiología.
D^{ña} Laly Gómez Sannicolás, Aux. Administrativa y Secretaria del CEIC.

CERTIFICA:

Que este comité ha evaluado la propuesta del Promotor, **para que se realice el ensayo clínico:**

CÓDIGO: TOF-CUFF01

EudraCT: n/pr

Promotor: RGB Medical Devices S.A.

TÍTULO: Monitorización del bloqueo neuromuscular y la presión arterial con un solo dispositivo: comparación de tof-cuff[®] versus mecanografía en la evaluación del nivel de bloqueo neuromuscular; comparación del tof-cuff[®] versus presión arterial invasiva, en la monitorización de la presión arterial no invasiva

Considera que:

1. Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación a los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
2. La capacidad de los investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
3. Es adecuado el procedimiento para obtener el Consentimiento Informado.
4. El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Este comité emite un **INFORME FAVORABLE** a este protocolo y a los siguientes investigadores:
Dra. Gloria Veiga Ruiz, del Hospital General Universitario Santa Lucía.

Lo que firmo en Cartagena, a 06 de marzo de 2013



Edo.: D^{ña} Laly Gómez Sannicolás

Hospital General Universitario
Santa Lucía
C/ Mezquita s/n, Paraje los Arcos
Barrio de Santa Lucía, 30202 - Cartagena - Murcia

ANEXO II

ESCALA ICDRG INTERNATIONAL CONTACT DERMATITIS RESEARCH GROUP

Grado	Reacción	Interpretación de la reacción
-	Ningún cambio clínico observado	Negativa
<u>+</u>	Eritema mínimo	Dudosa
+	Eritema bien definido	Positiva
++	Eritema y pápulas	Positiva
+++	Eritema, pápulas y vesículas	Positiva
++++	Eritema, pápula, vesícula, ampolla y/o necrosis	Lesión irritativa

1.- HOJA INFORMACIÓN PACIENTE

2.- INTRODUCCIÓN

Usted se someterá breve a una intervención quirúrgica que requiere de una anestesia general. Durante el procedimiento anestésico se monitorizará la tensión arterial, y también el nivel de relajación muscular al estar previsto el uso de agentes anestésicos que facilitan dicha relajación muscular.

Por ello, se le invita a participar en un estudio promovido por RGB Medical Devices titulado:

“Monitorización del bloqueo neuromuscular y la presión arterial con un solo dispositivo:

-comparación de Tof-Cuff versus mecanografía en la evaluación del nivel de bloqueo neuromuscular

-comparación de Tof-Cuff versus presión arterial invasiva, en la monitorización de la presión arterial no invasiva.”

Por favor lea atentamente la información de este documento que le presenta su médico y asegúrese de haberla comprendido bien.

Por favor, firme el consentimiento informado si está de acuerdo en participar en el estudio. Usted es libre de participar en el estudio. Tras firmar el documento recibirá una copia del mismo.

3.- OBJETIVO

El objetivo del estudio es estudiar si el uso de Tof-Cuff obtiene unos resultados similares a los de otros aparatos que habitualmente se utilizan durante la anestesia en cuanto a la medición de la presión arterial y la medición de la relajación muscular.

4.- PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Usted es completamente libre de elegir participar o no en el estudio, y su decisión no influirá en la atención médica que recibirá.

5.- NÚMERO DE PACIENTES Y DURACIÓN ESTIMADA DE SU PARTICIPACIÓN

En este estudio se prevé la participación de un total de 45 pacientes. La duración del proceso anestésico será el habitual que requiera su intervención quirúrgica.

6.- PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Durante su participación en el estudio el paciente será sometido a los procedimientos anestésicos habituales, y no se realizarán procedimientos adicionales excepto que durante la anestesia se utilizará un aparato llamado TOF-CUFF para registrar los datos de la presión arterial y el nivel de bloqueo muscular además de utilizar los aparatos que habitualmente se utilizan.

Si decide participar en el estudio le realizarán una visita llamada de selección en la que después de explicarle en qué consiste el estudio y de su consentimiento a participar, su médico comprobará que cumple los criterios de participación en el mismo. Posteriormente, el día de la intervención quirúrgica, se recogerán datos (1) previos a la anestesia, (2) durante la anestesia y (3) aproximadamente a las 4 horas de que finalice la operación. Se le pedirá que evalúe si siente algún dolor en la zona en la que se utilizó el aparato para medir la tensión y la relajación muscular.

7.- BENEFICIOS Y RIESGOS ESPERADOS

Usted no obtendrá ningún beneficio directo de su participación en el estudio.

Los riesgos adicionales son los propios del uso del aparato: por la opresión en el brazo para la medición de la tensión arterial, y por la estimulación eléctrica para la medición de la relajación muscular. Por ello se evaluará el estado de la piel en la zona en la que se use el aparato, antes y después de la anestesia.

8.- CONFIDENCIALIDAD

Si usted decide participar en este estudio, debe saber que serán utilizados algunos datos sobre su salud los cuales serán incorporados a una base de datos informatizada sin su nombre.

Sus documentos médicos podrán ser revisados por personas dependientes de las Autoridades Sanitarias, miembros de comités éticos independientes y otras personas designadas por ley para comprobar que el estudio se está llevando a cabo correctamente.

Sus datos serán objeto de un tratamiento disociado, de modo que la información que se obtenga no pueda asociarse a persona identificada o identificable. Todos sus datos se mantendrán estrictamente confidenciales y exclusivamente su médico conocerá su identidad. Ningún dato personal que permita su identificación será accesible a ninguna persona que no sea su médico, ni podrán ser divulgados por ningún medio, conservando en todo momento la confidencialidad médico-paciente. Durante la realización del estudio, usted podrá en todo momento ejercer su derecho de acceso, rectificación, cancelación y oposición a sus datos ante el investigador, tal como establecen el Real Decreto 1720/2007 y Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

9.- PREGUNTAS / INFORMACIÓN:

Si desea hacer alguna pregunta o necesita alguna aclaración relacionada con el estudio, por favor, no dude en ponerse en contacto con:

Dr.:

Teléfono:

10.-FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Monitorización del bloqueo neuromuscular y la presión arterial con un solo dispositivo:

-comparación de Tof-Cuff versus mecanografía en la evaluación del nivel de bloqueo neuromuscular

-comparación de Tof-Cuff versus presión arterial invasiva, en la monitorización de la presión arterial no invasiva.”

Yo,

(nombre y apellidos del paciente en mayúsculas)

Declaro bajo mi responsabilidad que:

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- Comprendo los objetivos del estudio así como las condiciones en las que se llevará a cabo.

He hablado con el/la Dr./a.

(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que ello repercuta en mis cuidados médicos posteriores.

Por todo ello presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Fecha: _____

Fecha: _____

Firma paciente: _____

Firma investigador/a: _____

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

TÍTULO DEL ESTUDIO:

Monitorización del Bloqueo Neuromuscular y la Presión Arterial Con Un Solo Dispositivo:

Comparación De **Tof-Cuff Versus Mecanomiografía** en la evaluación del Nivel de Bloqueo Neuromuscular

Comparación Del **Tof-Cuff Versus Presión Arterial Invasiva**, en la Monitorización de la Presión Arterial No Invasiva

Código Ensayo: TOF-CUFF-01

Nombre Investigador Principal: Gloria Veiga Ruiz

Iniciales del Paciente:

Código encriptado del paciente (NHC):

Este documento se debe asociar al documento electrónico generado con los datos enviados desde monitor VISION

Nºcaso:

VISITA DE SELECCIÓN:

Visita preanestésica

Fecha:

Criterios de selección:

Edad: ASA:

Cirugía planificada:

Datos epidemiológicos:

Peso: Talla: Sexo:

TA: FC:

Superficie Corporal:

Circunferencia Brazo (cm):

Antecedentes patológicos de interés:

Pruebas complementarias OK (*laboratorio, RX ECG*):

SI

NO Especificar:

Grupo Monitorización Presión Arterial

Grupo Monitorización Bloqueo Neuromuscular

Se Informa al Paciente

Firma Consentimiento informado

VISITA ANESTESIA

Evaluación preoperatoria:

- Sin cambios respecto a la vista de selección
En caso negativo especificar:

TA:

- Consentimiento informado firmado

Procedimiento Anestésico

Hipnótico inducción:

Mantenimiento:

Relajante muscular:

Dosis Total (mg):

Duración de la anestesia (min):

Nombre Archivo Recogida Datos:

Inmediatamente Post Anestesia

- Dolor en la zona de estimulación EVA:_____
- Enrojecimiento de la Piel
- Laceraciones o erosiones
- Signos clínicos de bloqueo residual

A las 4h de la finalización de la Anestesia

- Dolor en la zona de estimulación
- Enrojecimiento de la Piel
- Laceraciones o erosiones

Observaciones:

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skorgaard LT. et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications: A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41:1095-103.
- ² Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology* 2003; 98:1042-8.
- ³ Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008; 109:389-98.
- ⁴ Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth* 2000; 84(3):301-303.
- ⁵ Álvarez- Gómez JA, Ariño Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, Martínez Torrente F, Roige i Sole J, Gilsanz Rodríguez F. Empleo clínico de bloqueantes neuromusculares y su reversión. Recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad española de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009; 56:616-627.
- ⁶ Rodiera J, Serradell A, Álvarez-Gómez JA, Aliaga L. The cuff method: a pilot study of a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49:1552-1558.

⁷ Griffith HR, Johnson EJ. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology* 1942; 3: 418-20.

⁸ Hirsch NP. Neuromuscular junction in health and disease. *Br J Anaesth* 2007; 99 (1): 132-138.

⁹ Ruff RL. Neurophysiology of the neuromuscular junction: overview. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 998: 1-10.

¹⁰ Naguib M, Flood P, McArdle JJ, Brenner HR. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction: implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 2002; 96 (1): 202 - 31.

¹¹ Álvarez-Gómez JA, Ibañez Martí M, Martí Viaño JL, Candia Arana C. Transmisión neuromuscular. Capítulo 32. En: *Fisiología Aplicada a la Anestesiología* 3ª Edición. Committe for European Education in Anaesthesiology (C.E.E.A.) Edit Ergon Madrid 2012: 445-449.

¹² Trontelj JV, Mihelin M, Khuraibet A. Safety margin at single neuromuscular junctions. *Muscle Nerve* 2002; 11: S21-7.

¹³ Meistelman C, Debaene B, Donati F. Farmacología de los curares. En: *Enciclopedia Médico-Quirúrgica, Anestesia-Reanimación*. Elsevier; París 2005: 36-355-A-10.

¹⁴ Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med* 2002; 95(7):363-367.

¹⁵ Naguib M, Lien CA. Farmacología de los BNM neuromusculares y sus antagonistas. En: Miller RD, Eriksson LI, Wiener-Kronish JP, Young WL. *Miller Anestesia*. Elsevier. Barcelona 2010: 625-77.

¹⁶ Jensen FS, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Identification of human plasma cholinesterase and abnormal reaction to succinylcholine: twenty years experience with the danish cholinesterase research unit. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:150-156.

¹⁷ Prakash S, Barde S, Thakur P, Gogia AR, Singh R. Intubating conditions following rapid sequence induction with three doses of succinylcholine. *Indian J Anaesth.* 2012; 56(2):139-44.

¹⁸ Jurkolow G, Fuchs-Buder T, Lemoine A, Raft J, Rocq N, Meistelman C. Prolonged phase II neuromuscular blockade following succinylcholine administration. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014; 33(3):176-7.

¹⁹ Perry JJ, Lee JS, Sillberg VA, Wells GA. Rocuronium versus succinylcholine for rapid sequence induction intubation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008(2): CD002788.

²⁰ Naguib M, Lien CA, Aker J, Eliazo R. Posttetanic potentiation and fade in the response to tetanic and train-of-four stimulation during succinylcholine-induced block. *Anesth Analg* 2004; 98(6):1686-91.

²¹ Chatrath V, Singh I, Chatrath R, Arora N. Comparison of intubating conditions of rocuronium bromide and vecuronium bromide with succinylcholine using "timing principle". *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2010; 26(4):493-7.

²² Mirzakhani H, Welch CA, Eikermann M, Nozari A. Neuromuscular blocking agents for electroconvulsive therapy: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2012; 56(1):3-16.

²³ Pedersen SE, Cohen JB. D-Tubocurarine binding sites are located at alpha-gamma and alpha-delta subunit interfaces of the nicotinic acetylcholine receptor. *Proc Natl Acad Sci* 1990; 87(7): 2785-2789.

-
- ²⁴ González Miranda F, Solera Marín J. Relajantes musculares no despolarizantes. En: Carrasco MS. Anestesia para la cirugía ambulatoria. Edit. Edika. Barcelona 1998.
- ²⁵ Maestroni E. Interactions of neuromuscular blocking agents in surgical patients. In: Agoston S, Bowman WC. Muscle relaxants. Edit Elsevier, Amsterdam 1990:199-229.
- ²⁶ Vega-Villa KR, Kaneda K, Yamashita S, Woo S, Han TH. Vecuronium pharmacokinetics in patients with major burns. *Eur J Anaesth* 2014; 112(2):304-10.
- ²⁷ Oh AY, Cho SJ, Seo KS, Ryu JH, Han SH, Hwang JW. Dose of rocuronium for rapid tracheal intubation following remifentanyl $2\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ and propofol 2mgkg^{-1} . *Eur J Anaesth* 2013; 30(9):550-5.
- ²⁸ Álvarez-Gómez JA, Estellés M^aE, Fabregat J, Pérez F, Brugger AJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium bromide in adult patients. *Eur J Anaesth* 1994; 11(9):53-56.
- ²⁹ Proost JH, Eriksson LI, Mirakhur RK, Roest G, Wierda JM. Urinary, biliary and faecal excretion of rocuronium in humans. *Br J Anaesth* 2000; 85 (5): 717-23.
- ³⁰ Wierda JMKH, Proost JH, Schiere S, Hommes DM. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/pharmacodynamic relationship of rocuronium bromide in humans. *Eur J Anaesth* 1994; 11(9): 66-74.
- ³¹ Mirakhur RK. Safety aspects of non-depolarizing neuromuscular blocking agents with special reference to rocuronium bromide. *Eur J Anaesth* 1994; 11:133-140.

³² Casarotti P, Mendola C, Cammarota G, Della Corte F. High-dose rocuronium for rapid-sequence induction and reversal with sugammadex in two myasthenic patients. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58(9):1154-8.

³³ Robertson EN, Driessen JJ, Booij LH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with and without renal failure. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22 (1): 4-10.

³⁴ Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, van Hamersvelt HW, Flockton EA, van den Heuvel MW, Hunter JM. Reduced clearance of rocuronium and sugammadex in patients with severe to end-stage renal failure: a pharmacokinetic study. *Br J Anaesth*. 2010; 104(1):31-9.

³⁵ Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia* 2007; 62(8):806-9.

³⁶ Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010; 111:129-40.

³⁷ Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J; 8th International Neuromuscular Meeting. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51:789-808.

³⁸ Viby-Mongensen J. Neuromuscular monitoring. En: Miller RD editor. *Anesthesia*, 5th ed. Churchill Livingstone: New York 2000: 1351-1366.

³⁹ Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010; 111:120-8.

⁴⁰ Kopman AF, Lawson D. Milliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology* 1984; 61:83-85.

⁴¹ Saitoh Y, Nakazawa K, Toyooka H, Amaha Keisuke. Optimal stimulating current for train-of-four stimulation in conscious subjects report of investigation. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1995; 42. 11. 992.

⁴² Padmaja D, Mantha S. Monitoring neuromuscular junction. *Indian J Anaesth* 2002; 46: 279-88.

⁴³ Lagneau F, Benayoun L, Plaud B, Bonnet F, Favier J, Marty J. The interpretation of train-of-four monitoring in intensive care: what about the muscle site and the current intensity. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1058-63.

⁴⁴ Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine, and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79(5): 913-918.

⁴⁵ Ali HH, Savarese JJ: Stimulus frequency and dose response to d-tubocurarine in man. *Anesthesiology* 1980; 52: 36.

⁴⁶ Curran MJ, Donati F, Bevan DR: Onset and recovery of atracurium and suxamethonium-induced neuromuscular blockade with simultaneous train-of-four and single twitch stimulation. *Br J Anaesth* 1989; 59:989.

⁴⁷ Ali HH, Utting JE, Gray TC, Stimulus frequency in the detection of neuromuscular block in humans. *Br J Anaesth* 1970; 42: 967-977.

⁴⁸ Harper NJ, Greer R, Conway D. Neuromuscular monitoring in intensive care patients: milliamperage requirements for supra-maximal stimulation. *Br J Anaesth* 2001; 87: 625-7.

-
- ⁴⁹ Braude N, Vyvyan HAL, Jordan MJ. Intraoperative assessment of atracurium-induced neuromuscular block using double burst stimulation. *Br J Anaesth* 1991; 67: 574-8.
- ⁵⁰ Sagir O, Yucesory Noyan F, Koroglu A, Cicek M, Ilksen Toprak H. Comparison between the effects of rocuronium, vecuronium and cisatracurium using train of four and clinical tests in elderly patients. *Anaesth Pain Med* 2013; 2(4):142-8.
- ⁵¹ Eikermann M, Blobner M, Groeben H, Rex C, Grote T, Neuhäuser M, Beiderlinden M, Peters J. Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2006; 102(3):937-42.
- ⁵² Fuchs-Buder T, Eikermann M. residual neuromuscular blockades. Clinical consequences, frequency and avoidance strategies. *Anaesthesist* 2006; 55(1):7-16.
- ⁵³ Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jorgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology* 1985; 63:440-443.
- ⁵⁴ Bevan R, Donati F, Kopman AF. Reversal of Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology* 1992; 77: 785-805.
- ⁵⁵ Chamorro C, Silva JA. Monitorización del bloqueo neuromuscular. *Med Intensiva* 2008; 32 Supl 1:53-8.
- ⁵⁶ Viby-Mogensen J, Bonsu AK. Relationship between post-tetanic count and response to carinal stimulation during vecuronium-induced neuromuscular blockade. *Acta Anaesth Scand* 1987; 31, 593-596.

⁵⁷ Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J: Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: A comparison with train-of-four. *Anesthesiology* 1989; 70: 578-581.

⁵⁸ Engbaek J, Ostergaard D, and Viby- Mogensen J. Double Burst Stimulation (DBS): A new Pattern of Nerve Stimulation to identify residual Neuromuscular Block. *Br J Anaesth* 1989; 62: 274-278.

⁵⁹ Braude N, Vyvyan HAL, Jordan MJ: Intraoperative Assessment of Atracurium-Induced Neuromuscular Block Using Double Burst Stimulation. *Br J. Anaesth* 1991; 67: 574-578.

⁶⁰ Hemmerling TM, Le N. Brief review: Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anaesth* 2007; 54 (1): 58-72.

⁶¹ Duvaldestein P, Giraud A, Lejus C, Bourgain JL, Feiss P, Fischer M et al. Indications de la curarisation en anesthesie. *Ann Fr Anest Réanim* 2000; 19 (suppl 1): 337-472.

⁶² Viby-Mongensen J, Engbaek J, Eriksson LJ, Gramstad L, Jensen E, Jensen FS, et al. Good clinical research practice (GCRS) in pharmacodynamics studies with neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996; 40(1): 59-74.

⁶³ Ibitoye MO, Hamzaid NA, Zuniga JM, Abdul Wahab AK. Mechanomyography and muscle function assessment: a review of current state and prospects. *Clin Biomech* 2014; 29(6):691-704.

⁶⁴ Islam MA, Sundaraj K, Ahmad RB, Sundaraj S, Ahamed UN, Ali MA. Analysis of crosstalk in the mechanomyographic signals generated by forearms muscles during different wrist postures. *Muscle Nerve* 2014; 9(5): e96628.

⁶⁵ Islam MA, Sundaraj K, Ahmad RB, Sundaraj S, Ahamed UN, Ali MA. Mechanomyography sensors for muscle assessment: a brief review. *Journal of Physical Therapy Science* 2012; 24(12):1359-65.

⁶⁶ Hemmerling TM, Schurr C, Walter S, Dern S, Schmidt J, Braun GG. A new method of monitoring the effect of muscle relaxants on laryngeal muscles using surface laryngeal electromyography. *Anesth Analg* 2000; 90 (2): 494-7.

⁶⁷ Hemmerling TM, Schmidt J, Wolf T, Hanusa C, Siebzehnruebl E, Schmitt H. Intramuscular versus surface electromyography of the diaphragm for determining neuromuscular blockade. *Anesth Analg* 2001; 92 (1): 106-11.

⁶⁸ Girling KJ, Mahajan RP. The effect of stabilization on the onset of neuromuscular block when assessed using accelerometry. *Anesth Analg* 1996; 82(6): 1257-60.

⁶⁹ Meistelman C. Monitoring of neuromuscular transmission. Department of Anaesthesia, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1993; 6: 720-725.

⁷⁰ Mortensen CR, Berg H, el-Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995; 39: 797-801.

⁷¹ Shorten GD, Merk H, Sieber T. Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anaesth* 1995; 42:711-5.

⁷² Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS, Nisman M. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008; 109(3): 389-398.

⁷³ Ortiz-Gómez JR, Fabregat J, Palacio J, Forent I, Pérez J, AriñoJJ et al. Monitorización del bloqueo neuromuscular. 2ª parte. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2010; 57: 161-172.

⁷⁴ Kirov K, Motamed C, Ndoko SK, Dhonneur G. TOF count at corrugator supercilii reflects abdominal muscles relaxation better than at adductor pollicis. Br J Anaesth. 2007; 98 (5):611-4.

⁷⁵ Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Shim JC, Oh YN. Comparison of four facial muscles, orbicularis oculi, corrugator supercilii, masseter or mylohyoid, as best predictor of good conditions for intubation: a randomised blinded trial. Eur J Anaesthesiol. 2013; 30(9):556-62.

⁷⁶ Lee HJ, Kim KS, Jeong JS, Cheong MA, Shim JC. Comparison of the adductor pollicis, orbicularis oculi, and corrugator supercilii as indicators of adequacy of muscle relaxation for tracheal intubation. Br J Anaesth. 2009;102(6):869-74.

⁷⁷ Plaud B, Debaene B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. Anesthesiology 2001; 95:96–101.

⁷⁸ Donati F, Meistelman C, Plaud B: Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. Anesthesiology 1990; 73: 870-875.

⁷⁹ Dupuis JY, Martin R, Tessonier JM, Tetrault JP. Clinical assessment of the muscular response to tetanic nerve stimulation. Can J Anaesth 1990;37:397-400.

⁸⁰ Martyn JA, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. Anaesthesia. 2009;64 Suppl.1:11–9.

⁸¹ Fabregat J, Candia CA, Castillo GC. La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares. *Rev Colomb Anesthesiol* 2012; 40(4):293-303.

⁸² Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a metaanalysis. *Br J Anaesth* 2007; 98(3): 302-16.

⁸³ Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg* 2008; 107:130-7.

⁸⁴ Shorten GD. Postoperative residual curarization: incidence, etiology and associated morbidity. *Anaesth Intens Care* 1993; 21:782-789.

⁸⁵ Petersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engboek J. Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology* 1990;73:835-9.

⁸⁶ Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, El-Mahdy AM. Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998; 42:1168-74.

⁸⁷ Cammu D, De Witte J, De Veylder J, Byttebier G, Vandeput D, Foubert L, Vandebroucke G, Deloof T. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg* 2006; 102:426-9.

⁸⁸ Brand JB, Cullen DJ, Wilson NE, Ali HH. Spontaneous recovery from non depolarizing neuromuscular blockade: correlation between clinical and evoked responses. *Anesth Analg* 1977; 56:55-8.

⁸⁹ Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylenstierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. Pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology* 2000; 92:977-84.

⁹⁰ Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, Kuylenstierna R. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 1035-43.

⁹¹ Eikermann M, Groboen H, Husing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003; 98:1333-7.

⁹² Lien CA, Kopman AF. Current recommendations for monitoring depth of neuromuscular blockade. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27(6):616-22.

⁹³ Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anesth* 2000; 84:394-5.

⁹⁴ Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res* 2000; 49:455-62.

⁹⁵ Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anesthesia* 2001; 56:312-8.

⁹⁶ McCaul C, Tobin E, Boylan JF, McShane AJ. Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *Br J Anesth* 2002; 89:766-9.

⁹⁷ Kim KS, Lew SH, Cho HY, Cheong MA. Residual paralysis induced by either vecuronium or rocuronium after reversal with pyridostigmine. *Anesth Analg* 2002; 95:1656-60.

⁹⁸ Gatke MR, Viby-Mogensen J, Rosentock C, Jensen FS, Skovgaard LT. Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46:207-13.

⁹⁹ Baillard C, Clec'h C, Catineau J, Salhi F, Gehan G, Cupa M, Samama CM. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth* 2005; 95:622-6.

¹⁰⁰ Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman CG. Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory? *Anesth Analg* 2004; 98:102-6.

¹⁰¹ Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg* 2004; 98:193-200.

¹⁰² Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg* 2005; 100:1840-5.

¹⁰³ Maybauer DM, Geldner G, Blobner M, Püringer F, Hofmockel R, Rex C, Wulf HF, Eberhart L, Arrndt C, Eikermann M. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia* 2007; 62:12-7.

¹⁰⁴ Chih-Chung T, Ham-See C, Po-Liang C, Chong-Ming Y, Ming-Shan C, Chian-Lang H. Postoperative residual curarization: clinical observation in the post-anesthesia care unit. *Chang Gung Med J.* 2008; 31(4):354-7.

¹⁰⁵ Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM., Bhananker SM. Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology* 2012; 117:964-72.

¹⁰⁶ Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg.* 2010; 111 (1):110-9.

¹⁰⁷ Kopman AF, Yee PS, Neuman GG. Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology* 1997; 86:765-71.

¹⁰⁸ Xará D, Santos A, Abelha F. Adverse Respiratory Events in a Post-Anesthesia Care Unit. *Arch Bronconeumol* 2015; 51(2):69-75.

¹⁰⁹ Fink H, Hollmann MW. Myths and facts in neuromuscular pharmacology. New developments in reversing neuromuscular blockade. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78(4):473-82.

¹¹⁰ Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth.* 2010; 105(3):304-9.

¹¹¹ Asai T, Isono S Residual neuromuscular blockade after anesthesia: a possible cause of postoperative aspiration-induced pneumonia. *Anesthesiology.* 2014; 120(2):260-2.

¹¹² Naguib M, Riad W. Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine antagonism of atracurium and cisatracurium-induced neuromuscular block. *Can J Anaesth.* 2000; 47(11):1074-81.

¹¹³ Fields AM, Vadivelu N. Sugammadex: a novel neuromuscular blocker binding agent. *Curr Opin Anaesthesiol* 2007; 20:307-10.

¹¹⁴ Epemolu O, Born 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;99:632-7.

¹¹⁵ Kovac AL. Sugammadex: the first selective binding reversal agent for neuromuscular block. *J Clin Anesth* 2009; 21(6): 444-53.

¹¹⁶ Sparr HJ, Vermeyen KM, Beaufort AM, Rietbergen H, Proost JH, Saldien V, et al. Early reversal of profound rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex in a randomized multicenter study: efficacy, safety, and pharmacokinetics. *Anesthesiology* 2007; 106: 935-43.

¹¹⁷ Alvarez-Gómez JA, Wattwill M, Vanacker B, Lora-Tamayo JI, Khünl-Brady KS. Reversal of vecuronium-induced shallow neuromuscular blockade is significantly faster with sugammadex compared with neostigmine. *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24(S39):124-5.

¹¹⁸ Suy K, Morias K, Cammu G, Pol H, van Duijnhoven WG, Heeringa M et al. Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anaesthesiology* 2007; 106: 283-8.

¹¹⁹ Cárceles Barón MD, Veiga Ruiz G, López Fuentes L, Domínguez Serrano N, Orozco Montes J, Álvarez-Gómez JA. Eficacia y Seguridad de la reversión con sugammadex vs neostigmina del bloqueo neuromuscular moderado inducido por rocuronio en pacientes pediátricos. *Act Anest Reanim* 2010; 20:85-87.

¹²⁰ Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R, Raft J, Stoddart PA, van Kuijk JHM et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology* 2009; 110:284-94.

¹²¹ Blobner M, Eriksson L, Scholz J, Hillebrand H, Pompei L. Sugammadex (2 mg/kg) significantly faster reverses shallow rocuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine (50 µg/kg). *Eur J Anaesthesiol* 2007; 24:125.

¹²² Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG. Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology* 2008;109:816-24.

¹²³ Veiga-Ruiz G, Domínguez N, Orozco J, Janda M, Hofmockel R, Alvarez-Gómez JA. Eficacia de la reversion con sugammadex del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en cirugía de larga duración. Comparación del efecto de la anestesia inhalatoria frente a intravenosa. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2009; 56(6):349-54.

¹²⁴ Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW, Claudius C, Bo Larssen P, Prins ME et al. Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points. *Anesthesiology* 2008;109:188-97.

¹²⁵ Peeters PA, van den Heuvel MW, van Heumen E, Passier PC, Smeets JM, van Iersel T, Zwieters A. Safety, tolerability and pharmacokinetics of sugammadex using single high doses (up to 96 mg/kg) in healthy adult subjects: a randomized, double-blind, crossover, placebo-controlled, single-centre study. *Clin Drug Investig* 2010; 30(12):867-74.

¹²⁶ Schreiber JU. Management of neuromuscular blockade in ambulatory patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014; 27(6):583-8.

¹²⁷ Alpert BS, Quinn D, Gallick D. Oscillometric blood pressure: a review for clinicians. *J Am Soc Hypertens*. 2014; 8(12):930-8.

¹²⁸ Mellin-Olsen J, Staender S, Whitaker DK. The Helsinki Declaration on Patient Safety in Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2010; 27(7):592-597.

¹²⁹ Dahaba AA, Von Klobucar F, Rehak PH, List WF. The neuromuscular transmission module versus the Relaxometer Mechanomyograph for neuromuscular block monitoring. *Anesth Analg* 2002; 94:591-6.

¹³⁰ Claudius C, Skovgaard L T, Viby-Mogensen J. Arm-to-arm variation when evaluating neuromuscular block: an analysis of the precision and the bias and agreement between arms when using mechanomyography or acceleromyography. *Br J Anaesth* 2010; 105:310-17.

¹³¹ Lachapelle JM, Bruce M, Elsner PU. Patch Testing Tips. Recommendations from the ICDRG. DOI 10.1007/978-3-642-45395-3_1. ©Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014.

¹³² Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476):307-10.

¹³³ Bland JM, Altman DG. Measurement error and correlation coefficients. *Br Med J* 1996; 313:41-42.

¹³⁴ Luiz RR, Costa JL, Kale PL, Werneck GL. Assessment of agreement of a quantitative variable: a new graphical approach. *J Clin Epidemiol* 2003; 56(10): 963-67.

¹³⁵ Latour J, Abaira V, Cabello JB, López Sánchez J. Métodos de investigación en cardiología clínica (IV). Las mediciones clínicas en cardiología: validez y errores de medición. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50(2):117-128.

¹³⁶ Pita Fernández S, Pértega Díaz S. Pruebas diagnósticas. *Cad Aten Primaria* 2003; 10:120-124.

¹³⁷ Kern SE, Johnson JO, Westenskow DR, Orr JA. An effectiveness study of a new piezoelectric sensor for Train-of-Four measurement. *Anesth Analg* 1994; 78:978-82.

¹³⁸ www.aemps.gob.es/productosSanitarios/prodSanitarios/home.htm. Visitado el 12/03/2015.

¹³⁹ El-Orbany M, Ali HH, Baraka A, Salem MR. Residual neuromuscular block should, and can be a “never event”. *Anesth Analg* 2014; 118:691.

¹⁴⁰ Phillips S, Stewart PA, Bilgin AB. A survey of the management of neuromuscular blockade monitoring in Australia and New Zealand. *Anaesth Intensive Care*. 2013; 41(3):374-9.

¹⁴¹ Ariño-Irujo JL, Calbet-Mañueco A, De la Calle-Elguezabal PA, Velasco-Barrio JM, López-Timoneda FM, Ortiz-Gómez JR, Fabregat-López J et al. Monitorización del bloqueo neuromuscular. 1ª parte. *Rev Esp Anestesiología Reanim* 2010; 57:153-160.

¹⁴² Liang SS, Stewart PA, Phillips S. An ipsilateral comparison of acceleromyography and electromyography during recovery from nondepolarizing neuromuscular block under general anesthesia in humans. *Anesth Anal* 2013; 117(2):373-379.

¹⁴³ Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen HS, Lindholm P, Pedersen HS, Severinsen JK, Schmidt MB. New Equipment for Neuromuscular Transmission Monitoring: a Comparison of the TOF-Guard with the Myograph 2000. *J Clin Monit Comput* 1998; 14; 19-27.

¹⁴⁴ Madsen MV, Staehr-Rye AK, Gätke MR, Claudius C. Neuromuscular blockade for optimising surgical conditions during abdominal and gynaecological surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015; 59(1):1-16.

¹⁴⁵ Blobner M, Frick CG, Stäuble RB, Feussner H, Schaller SJ, Unterbuchner C, Lingg C et al. Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surg Endosc*. 2015; 29(3):627-36.

¹⁴⁶ Plaud B, Debaine B, Donati F. The Corrugator Supercilii, Not the Orbicularis Oculi, Reflects Rocuronium Neuromuscular Blockade at the Laryngeal Adductor Muscles. *Anesthesiology* 2001; 95:96-101.

¹⁴⁷ Barash P, Cullen B, Stoelting R, Cahalan M, Stock C, Ortega R. *Clinical Anesthesia 7th Edition*. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. 2013.

¹⁴⁸ Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Kirkegaard Nielsen H. Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand* 1988; 32:45-8.

¹⁴⁹ Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaesth* 1992; 39: 665-9.

¹⁵⁰ Sugi Y, Nitahara K, Katori K, Kusumoto G, Shigematsu K, Higa K. Acceleromyography at the Flexor Hallucis Brevis Muscle Underestimates Residual Neuromuscular Blockade. *The Open Anesthesiology Journal* 2013; 7:26-29.

¹⁵¹ Dogan E, Akdemir MS, Guzel A, Yildirim MB, Yildirim ZB, Kuyumcu M, Gümüs A, Akelma H. A miracle that accelerates operating room functionality: sugammadex. *Biomed Rest Int* 2014:945.310.

¹⁵² Della Roca G, Pompei L, Pagan de Paganis C, Tesoro S, Mendola C, Boninsegni P, Tempia A et al. Reversión del bloqueo neuromuscular inducido con rocuronio con sugammadex o neostigmina: un gran estudio observacional. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013; 57(9):1138-1145.

¹⁵³ Gutiérrez R, Abad A, Aramburu O, Cortina de Castro I, Lora-Tamayo JI. Monitorización del bloqueo neuromuscular. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2011; 58 (Supl. 2):8-13.