



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

TESIS DOCTORAL - CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES

040F991

EL FENOMENO DE FACILITACIÓN Y SUS IMPLICACIONES EN LA

MONITORIZACIÓN NEUROMUSCULAR DURANTE

ANESTESIA GENERAL

GUIDO MAZZINARI

LICENCIADO EN MEDICINA

2015

CARLOS LUIS ERRANDO OYONARTE

DIRECTOR

JOSÉ MARIA PALANCA SANFRANCISCO

DIRECTOR

DEPARTAMENTO DE ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN

HOSPITAL L'HORTA MANISES

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

**EL FENOMENO DE FACILITACIÓN Y SUS IMPLICACIONES EN
LA MONITORIZACIÓN NEUROMUSCULAR DURANTE
ANESTESIA GENERAL**

GUIDO MAZZINARI

LICENCIADO EN MEDICINA

CARLOS LUIS ERRANDO OYONARTE JOSÉ MARIA PALANCA SANFRANCISCO

DIRECTOR

DIRECTOR

Dr. Carlos Luis Errando Oyonarte. Doctor en Medicina. Facultativo especialista en Anestesiología y Renaimación. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia.

Dr. José Maria Palanca Sanfrancisco. Doctor en Medicina. Cetadrático Universitario. Unidad Docente de Anestesiología. Universidad de Valencia.

CERTIFICAN:

Que **Guido Mazzinari**, licenciado en Medicina por la Universidad de Pavia (Italia) (titulo homologado el 20 de Noviembre 2006 registrado bajo número 2006/H11171 en la Subdirección General de Títulos y Reconocimiento de Cualificaciones del Ministerio de Educación), ha realizado bajo su dirección en el Hospital l’Horta Manises el trabajo titulado **“EL FENOMENO DE FACILITACIÓN Y SUS IMPLICACIONES EN LA MONITORIZACIÓN NEUROMUSCULAR DURANTE ANESTESIA GENERAL”** que se presenta en esta memoria para la obtención del grado de doctor

En Valencia, 22 Diciembre 2014

JOSÉ MARIA PALANCA SANFRANCISCO

CARLOS LUIS ERRANDO OYONARTE

A Amparo

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS Y SIGLAS	VII
LISTA DE TABLAS Y FIGURAS	XI
1 INTRODUCCIÓN	1
1.1 Bases fisiológicas	3
1.2 Monitorización instrumental del bloqueo neuromuscular	14
1.3 Repercusiones clínicas	18
1.4 Evaluación clínica del bloqueo neuromuscular	29
1.5 Aceleromiografía: aspectos metodológicos	35
2 HIPOTESIS DE TRABAJO	41
3 MATERIAL Y MÉTODOS	45
4 RESULTADOS	55
5 DISCUSIÓN	69
6 CONCLUSIONES	87
7 ANEXOS	91
1. Hoja de información al paciente y consentimiento informado	94
2. Hoja de recogida de datos	103
3. Autorización de la Comisión de Investigación	106
8 BIBLIOGRAFÍA	109

LISTADO DE ABREVIATURAS Y SIGLAS

Ach: Acetilcolina

AMG: Aceleromiografía

ATP: Adenosina trifosfato

BIS: Índice biespectral

BNM: Bloqueo neuromuscular

BNMD: Bloqueantes neuromusculares despolarizantes

BNMND: Bloqueantes neuromusculares no despolarizantes

BNMR: Bloqueo neuromuscular residual

Ca²⁺ : Calcio

cmH₂O: centímetros de agua

CVF: Capacidad vital forzada

DBS: Double burst stimulation

DUR 25: Tiempo desde la administración del BNM hasta la recuperación del 25% de primer estímulo T1

ED50: Dosis necesaria para 50% de depresión de estímulo

ED95: Dosis necesaria para 95% de depresión de estímulo

EMG: Electromiografía

EtCO₂: End tidal de anhídrido carbónico

FBNM: Fármacos bloqueantes neuromusculares

VIII

FEV1: Forced expiratory volume in 1 second

FF: fenómeno de facilitación

FIV1: Forced inspiratory volume in 1 second

H⁺: Hidrogeno

Hz: Hercio

K⁺: Potasio

mA: miliamperio

Mg²⁺: Magnesio

MEF50: Flujo espiratorio máximo al 50% de la capacidad vital

MIF50: Flujo inspiratorio máximo al 50% de la capacidad vital

MIP: Maximal inspiratory pressure

mmHg: milímetros de mercurio

MMG: Mecanomiografía

mV: Milivoltio

Na⁺: Sodio

Nm: nanómetro

PEF: Peak expiratory flow

PMPT: Potenciales minitura de placa terminal

PPT: Potenciales de placa terminal

SAOS: Síndrome de apneas obstructivas del sueño

Sch: Succinilcolina

ST: Single twitch, estímulo individual

Tmax: Tiempo de inicio de acción del relajante neuromuscular

TOF: Tren de cuatro estímulos, Train of four

TOFr: Train of four ratio

TOFR9: Tiempo de recuperación hasta TOFr 0,9

T25-75: tiempo empleado entre la recuperación del 25% y el 75% de la altura de la primera respuesta T1

UCI: Unidad de cuidados intensivos

UNM: Unión neuromuscular

URPQ: Unidad de recuperación post-quirúrgica

VAD: Vía aérea difícil

VAS: Vía aérea superior

VEMS: Volumen expiratorio máximo en el primer segundo

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

- **Tabla 1.** Teoría clásica de la relación entre TOF y bloqueo neuromuscular 15
- **Tabla 2.** Protocolo de trabajo 50
- **Tabla 3.** Variables demográficas 57
- **Tabla 4.** Tiempo de inicio de acción (onset time) 58
- **Tabla 5.** Valores de T1 y TOF-ratio basales y tras el periodo de estabilización 59
- **Tabla 6.** Variables de recuperación 60
- **Tabla 7.** Tiempo de recuperación de TOF-ratio normalizado 61
- **Tabla 8.** Diferencia entre los tiempos normalizados y crudos 61
- **Tabla 9.** Sensibilidad del monitor tras la calibración 64
- **Tabla 10.** Intensidad de la estimulación ajustada tras la calibración 65
- **Tabla 11.** Altura registrada como máxima durante la recuperación 66

FIGURAS

- **Figura 1.** El receptor nicotínico 9
- **Figura 2.** La sinapsis neuromuscular 11
- **Figura 3.** Correlación entre valores basales de TOF-ratio y la diferencia en tiempo entre valores de TOF-ratio 0,9 crudos y los normalizados 60

- **Figura 4.** Correlación entre valores basales de TOF-ratio y la diferencia en tiempo entre valores de TOF-ratio 0,9 crudos y los normalizados según los valores de TOF-ratio basales. Analisis por grupo 63
- **Figura 5.** Diagrama de caja de sensibilidad del monitor tras la calibración según los grupos 65
- **Figura 6.** Diagrama de caja de la intensidad del estímulo del monitor tras la calibración según los grupos de estudio 66
- **Figura 7.** Diagrama de caja del primer estímulo (T1) al 95% de la recuperación máxima según los grupos 67
- **Figura 8.** Registro de las respuestas en los dos grupos 68

1. INTRODUCCIÓN

1.1 BASES FISIOLÓGICAS

La transmisión nerviosa tiene lugar en una estructura especializada del músculo esquelético llamada unión neuromuscular (UNM) o placa motora terminal. El mecanismo de la transmisión neuromuscular consiste en la liberación de acetilcolina (ACh) del terminal del axón nervioso y su unión a los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica situada en la célula muscular.

El músculo esquelético está inervado por nervios motores mielinizados. Se sabe que el interior de una neurona motora tiene un potencial eléctrico de cerca de -70 mV con respecto al exterior del nervio, y que si esta diferencia alcanza un valor umbral se genera un potencial de acción que viaja a lo largo del axón y finalmente causa la contracción del músculo al que inerva. A medida que el axón de la neurona motora se aproxima a la placa terminal pierde su placa de mielina y se divide en numerosos filamentos no mielinizados, cada uno de los cuales inerva una fibra muscular. Sólo una fibra nerviosa llega a cada placa terminal (no hay convergencia) y, sin embargo, puede haber considerable divergencia puesto que varias placas terminales pueden ser inervadas por un mismo nervio. El filamento nervioso no mielinizado se subdivide en botones terminales que se incrustan en invaginaciones de los pliegues de la membrana muscular subyacente llamados hendiduras subneurales o sinápticas que, debido a su estructura, incrementan el área de la superficie en la que actúa el neurotransmisor. Por tanto el espacio entre el terminal nervioso y la fibra muscular se denomina hendidura sináptica, la cual tiene una amplitud de 20-30 nanómetros (nm). Los impulsos nerviosos son transmitidos por medio de un transmisor químico, la ACh, que es también el neurotransmisor de todas las fibras autonómicas preganglionares.

4 INTRODUCCIÓN

La Ach se sintetiza en las mitocondrias de la terminal nerviosa a partir de acetilcoenzima A y colina en una reacción catalizada por la enzima colina O-acetiltransferasa (colina acetilasa). La acetilcoenzima A es sintetizada en las mitocondrias y la colina es reciclada en su mayor parte desde la hendidura sináptica hacia el terminal nervioso, después de haberse hidrolizado la Ach a colina y acetato, con lo cual estará disponible para la síntesis de nueva Ach.

Las moléculas de Ach junto con adenosín trifosfato (ATP), proteoglicanos y iones de calcio (Ca^{2+}), magnesio (Mg^{2+}) e hidrogeno (H^+), son almacenadas en vesículas de unos 40 nm de diámetro en el aparato de Golgi del cuerpo de las neuronas motoras de la médula espinal, vesículas que migran hacia la unión neuromuscular por transporte microtubular. Las vesículas están agrupadas en el axoplasma terminal en forma de bandas transversas llamadas “zonas activas”. En las terminaciones nerviosas de una sola placa terminal hay aproximadamente 1000 zonas activas donde existen cerca de 300.000 vesículas. Un cuanto representa el contenido de Ach de una vesícula presináptica, que almacena 5.000 a 10.000 moléculas.

Cuando el potencial de acción que viaja por el axón de una neurona motora llega a la terminal presináptica, se produce la apertura de los canales de Ca^{2+} –operados por voltaje– y de esta manera se eleva la concentración de Ca^{2+} en la terminación nerviosa. El Ca^{2+} que entra a la terminación se combina con la calmodulina. La calmodulina es una proteína dependiente del Ca^{2+} , esencial para el proceso de la regulación de la exocitosis de Ach de la terminación. La calmodulina interactúa con una de las proteínas íntimamente relacionadas con el proceso de exocitosis, la sinapsina I¹, que en estado desfosforilado inmoviliza las vesículas al unirse con ellas. Las sinapsinas son un grupo de proteínas de la vesícula de Ach, que las une al citoplasma y evita su movilización. La fosforilación de la sinapsina I por la proteína CaM-kinasa II (dependiente del calcio y la calmodulina) anula su afinidad por las vesículas

sinápticas e induce el desplazamiento hacia y la fusión de las vesículas de Ach con la membrana de la terminal nerviosa produciéndose así la exocitosis de la Ach hacia la hendidura sináptica. El número de cuantos liberados se incrementa considerablemente con los impulsos nerviosos aferentes y se incrementa con la concentración extracelular de Ca^{2+} y disminuye con la concentración extracelular de Mg^{2+} .

La liberación de Ach ocurre espontáneamente cuando la célula nerviosa está en reposo, liberándose en forma aleatoria uno o más cuantos de acetilcolina a la hendidura sináptica; este fenómeno produce diminutas espigas de despolarización llamadas potenciales miniatura de placa terminal (PMPT), que tienen una duración de pocos milisegundos y una voltaje entre 0,5 y 1 milivoltio (mV). Además de la liberación espontánea que ocurre en forma permanente, la Ach se libera cuando un potencial de acción presináptico alcanza la terminal nerviosa y se liberan 100 a 200 cuantos de Ach, que son los que originan los potenciales de placa terminal (PPT) –de 15 a 20 mV de tensión–, capaces de iniciar una onda de despolarización en la fibra muscular. El PPT es generado por la sumatoria eléctrica de muchos PMPT descargados sincrónicamente de las zonas activas.

Una vez que se libera, una molécula de Ach se une a cada una de las dos subunidades alfa de los receptores nicotínicos de la membrana postsináptica. La Ach tiene un grupo amonio cuaternario con carga positiva, que es atraído por el sitio del receptor, de carga negativa. La compuerta de estos receptores es activada por un ligando, en este caso, la Ach lo cual da lugar a un cambio conformacional de éste y a la apertura del canal iónico por el que entra Na^+ y sale K^+ . Al entrar el Na^+ se despolariza la membrana de la célula muscular. Esta despolarización local lleva a la activación de los canales de Na^+ vecinos, que amplifican y propagan los potenciales de acción a toda la superficie de la fibra muscular y hacia los

6 INTRODUCCIÓN

túbulos transversos, estructuras que se invaginan en la membrana del miocito en los que existe una alta densidad de canales de Ca^{2+} . El Na^+ liberado y el que entra en el miocito estimula a su vez la liberación de grandes cantidades de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico produce la contracción muscular al actuar sobre los miofilamentos. La transducción de la señal eléctrica de la superficie de la membrana muscular a la liberación de Ca^{2+} intracelular del retículo sarcoplásmico se conoce como el acoplamiento excitación-contracción ².

Cuando se libera, aproximadamente el 50% de la Ach debe ser eliminada rápidamente para que ocurra la repolarización. La hidrólisis es llevada a cabo en menos de un milisegundo por la enzima acetilcolinesterasa, que se encuentra en la terminación nerviosa unida a la membrana postsináptica. La enzima desdobla la Ach en ión acetato y colina; esta última no actúa como transmisor del impulso nervioso. La rápida actividad de la enzima impide que la Ach reaccione más de una vez con el receptor y que se produzca una acumulación de neurotransmisor en la unión neuromuscular. La disociación de la Ach ocasiona el cierre del canal. La acetilcolinesterasa está presente en todos los sitios donde la Ach funciona como neurotransmisor ³.

Se han identificado receptores de Ach en músculo esquelético, en múltiples localizaciones en el sistema nervioso central y periférico, y en los ganglios del sistema nervioso autónomo. Se conocen al menos tres tipos de receptores en la unión neuromuscular: los receptores presinápticos que se encuentran en la terminal nerviosa y dos receptores postsinápticos en el músculo, que según su ubicación se clasifican en intrasinápticos y extrasinápticos (también conocidos como unionales - o juncionales - y extraunionales – o extrajuncionales-). Se acepta que los receptores preunionales son de tipo muscarínico y nicotínico. La densidad de los receptores es aproximadamente de 50 millones por cada placa motora.

Receptores extrasinápticos: Estos sufren una involución progresiva luego del nacimiento; desaparecen aproximadamente a los 20 meses, siempre que no haya lesiones nerviosas, falta de movimiento o miopatías que determinen su permanencia por más tiempo. Los receptores extrasinápticos aun cuando no están usualmente presentes en el músculo de adultos normales, son importantes en la medida en que aparecen en los músculos que reciben una estimulación nerviosa menor que la normal. Estos receptores inmaduros están presentes también en niños pequeños, neonatos y pacientes con déficit neuronal, son mucho más sensibles que los intrasinápticos a los bloqueantes neuromusculares despolarizantes (BNMD) pero menos sensibles a los agentes bloqueantes neuromusculares no despolarizantes (BNMND) y por lo tanto estos pacientes pueden tener una respuesta anormal a estos fármacos.

Receptores presinápticos: Hay suficiente evidencia de la existencia de receptores nicotínicos en la membrana presináptica con morfología diferente a los receptores postsinápticos, pero en vez de proporcionar retroalimentación positiva y aumentar la cantidad de Ach disponible para ser liberada, es probable que funcionen movilizando los depósitos y aumentando la síntesis del neurotransmisor. Por tanto, la Ach aumenta su propia síntesis y movilización. El bloqueo de estos receptores por BNMND es la causa del debilitamiento de la respuesta a dos tipos de estímulo electrofisiológico, el estímulo tetánico y el tren de cuatro (train of four, TOF). Se ha concluido que los receptores presinápticos están implicados en el debilitamiento posttetánico porque la alfa bungarotoxina, un bloqueante postsináptico puro, no lo produce³. La liberación de Ach normalmente disminuye durante la estimulación de alta frecuencia porque los depósitos disminuyen más rápido de lo que pueden reponerse. Sin embargo, esto no tiene consecuencias debido al margen de seguridad (exceso de neurotransmisor que impide su falta total, lo cual podría conllevar consecuencias fatídicas en

relación con la fisiología muscular por ejemplo con la respiración ⁴). Fisiológicamente, el requerimiento de Ach para la estimulación repetida sugiere que hay un gran exceso de neurotransmisor almacenado en la terminal nerviosa, suficiente quizá para 10^4 estímulos. En otras palabras, la cantidad de Ach liberada durante el estímulo de alta frecuencia es más que suficiente para despolarizar la placa motora. Durante el bloqueo parcial esta reducción de la cantidad de neurotransmisor produce debilitamiento (fade o fading es la palabra utilizada en la bibliografía anglosajona), o sea una progresiva reducción de la respuesta muscular con cada estímulo. Además, la presencia de BNMND acentúa la reducción de la liberación de Ach cuando hay estímulos de alta frecuencia produciendo más debilitamiento. Este efecto es mediado probablemente por los receptores presinápticos ⁵.

Receptores postsinápticos: El receptor es un pentámero compuesto por 5 subunidades proteicas dispuestas en forma circular que forman un canal iónico en el centro; cada subunidad contiene 4 dominios denominados M1, M2, M3 y M4. El receptor fetal y el extraunional contienen 5 subunidades: dos α , una β , una γ y una δ , mientras que el receptor desarrollado del adulto está formado por dos subunidades α , una β , una γ y una ϵ . Sólo las subunidades α contienen la secuencia que reconoce la Ach, aunque los mismos sitios pueden ser ocupados también por antagonistas reversibles como la d-tubocurarina (dTC) e irreversibles como la α bungarotoxina. Todas las subunidades tienen una conformación geométrica molecular muy semejante. Cada uno de los dominios tiene forma helicoidal en algunos segmentos, unidos entre sí por cadenas proteicas en forma de asa. Los dominios M2 de cada una de las 5 subunidades se disponen de tal forma que se unen en el centro del receptor para formar el canal iónico.

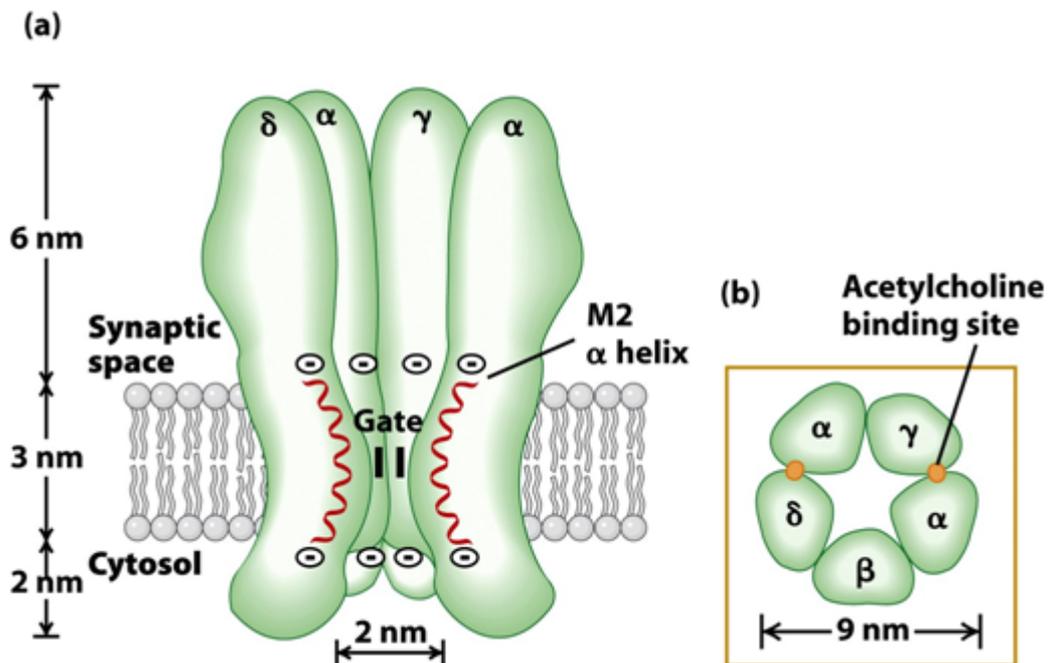


Figura 1. El receptor nicotínico en una membrana plasmática. La estructura ha sido descrita mediante difracción de rayos X y microscopía electrónica. *Electrochemistry*. book edited by Mohammed A. A. Khalid, ISBN 978-953-51-1018-7. Chapter 4. OPEN ACCESS. <http://www.intechopen.com/books/electrochemistry/membrane-electrochemistry-electrochemical-processes-in-bilayer-lipid-membrane>

El receptor nicotínico de la Ach existe en 3 estados funcionales: cerrado, abierto y desensibilizado; en estado abierto conduce iones y cuando está cerrado o desensibilizado no los conduce. Durante el ciclo de transición entre uno y otro estado los receptores, estando en estado de reposo, se unen a dos moléculas de Ach y se isomerizan al estado abierto; si continua la unión con la Ach u otro ligando agonista, se desensibilizan y el canal permanece cerrado. El papel de la desensibilización en la transmisión colinérgica en condiciones fisiológicas es incierto, pero es evidente bajo algunas condiciones patológicas y en la neurotransmisión en la que median otros **neurotransmisores** ⁶.

Cada receptor tiene dos sitios de unión para el ligando, que están ubicados en la conexión de las subunidades α - ϵ y α - δ . La forma del canal es más amplia en el vestíbulo extracelular y se estrecha hasta tomar dimensiones iónicas en su base. Los residuos proteicos esenciales para la selectividad iónica se encuentran en las capas más cercanas al extremo que está en contacto con el citoplasma del segmento M2.

La unión de las dos moléculas de Ach con los dos sitios del receptor de las dos subunidades α ocasiona un cambio en la conformación geométrica del receptor, que es responsable tanto de la selectividad por determinados iones como de la apertura de la compuerta del canal después de la unión con el ligando ⁷.

Aunque el canal esté cerrado en los estados de reposo y de desensibilización, la evidencia indica que la estructura en ambos estados es diferente, siendo más amplia la compuerta en el estado desensibilizado que en el de reposo. La ausencia de Ach en los sitios de unión hace que las cinco subunidades se acoden para cerrar el canal en la cara interna de la membrana, y la presencia de este ligando hace que las subunidades se rectifiquen para abrir paso a los iones de Na^+ y K^+ .

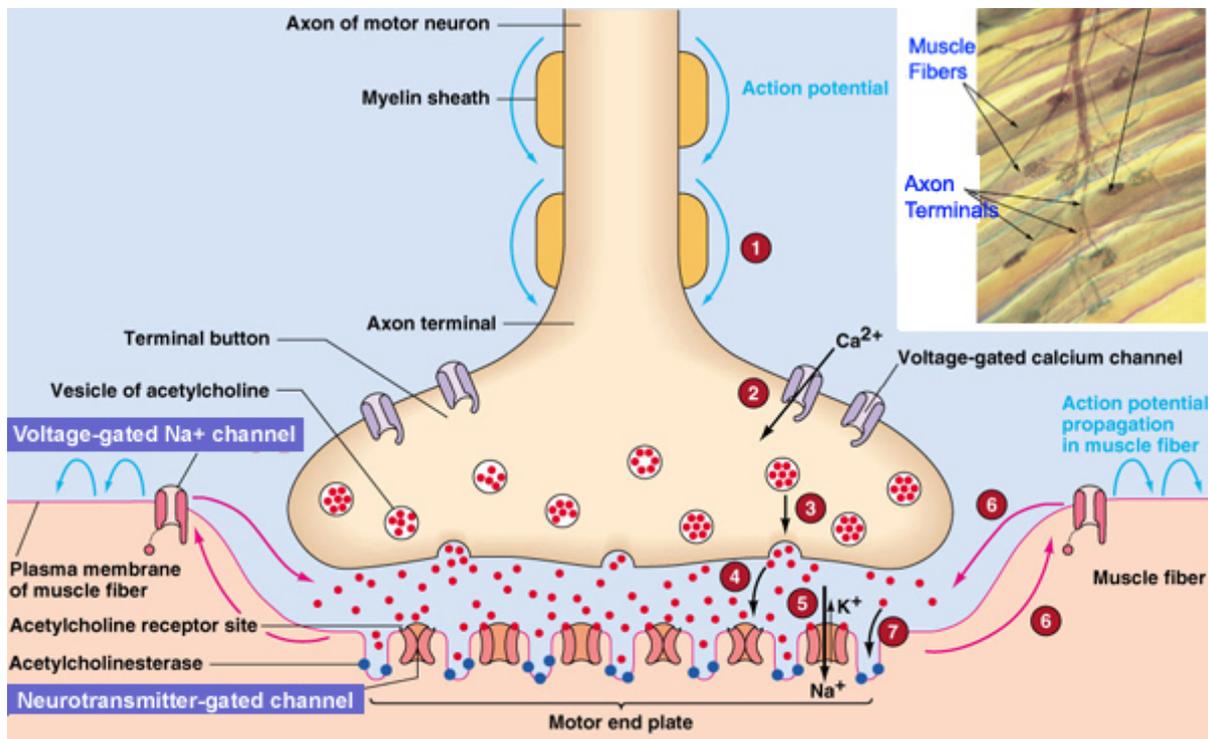


Figura 2. Representación esquemática de una sinapsis neuromuscular. House of mind blog tumblr. OPEN ACCESS.

<https://www.tumblr.com/search/neuromuscular+junction>

En el tratamiento anestésico actual se utilizan dos clases de fármacos que actúan sobre los receptores de Ach y que bloquean su transmisión por dos mecanismos diferentes: los bloqueadores despolarizantes y los no despolarizantes (BMND) ⁸.

1. Bloqueadores despolarizantes: Actualmente se utiliza un solo fármaco que pertenece a esta categoría: la succinilcolina (Sch). Este fármaco se compone de dos moléculas de Ach ligadas entre sí por el lado del grupo acetilo y se viene utilizando desde hace varias décadas. Su efecto sobre los músculos se conoce a partir de investigaciones que datan de los años 50 ⁹, aunque solo últimamente se ha confirmado a nivel molecular su sitio de acción. Jonsson et al. ¹⁰ demostraron como la Sch actuaba como agonista parcial de los

receptores nicotínicos postsinápticos causando una posterior desensibilización del receptor tras su unión con él mientras que no actuaba sobre los receptores del tipo neuronal que se encuentran a nivel presináptico en la unión neuromuscular (por lo que el bloqueo neuromuscular derivado de la acción de la Sch no presenta atenuación -"fade"- en estímulos repetidos como el TOF). Una dosis de tres a cinco veces la normal de Sch puede provocar un bloqueo que presenta atenuación ante estímulos repetidos (bloqueo de fase II). Algunos autores especulan que a pesar de que la Sch no tenga efecto sobre los receptores presinápticos existen otros mecanismos todavía poco estudiados ¹¹ que intervienen también en el fenómeno de atenuación de las respuestas repetidas y sobre los cuales una dosis alta de Sch podría tener un papel.

- 2. Bloqueantes no despolarizantes (BNMND):** Su primera utilización en la clínica fue en los años 40 cuando dos anesthesiólogos canadienses H. Griffith y E. Johnson utilizaron un preparado derivado del *Codium Tomentosum*, la intocostrina, como relajante muscular en pacientes sometidos a anestesia general ¹². El mecanismo de acción de estos fármacos se esclareció estudiando los derivados del curare utilizado por las poblaciones indígenas de América del Sur. Ya en los años 60 Jenkison ¹³ demostró la acción de antagonista competitivo de la dTC y la capacidad de la acetilcolinesterasa de atenuar la acción de estos fármacos. Este mecanismo de acción que se conoce desde hace décadas se ha podido demostrar con estudios a nivel molecular. Jonsson et al. ¹⁴⁻¹⁵ demostraron que los BNMND inhiben el receptor nicotínico humano postsináptico de manera concentración-dependiente y que, a diferencia de la Sch, también actúan a nivel de los receptores

presinápticos y este sitio de acción adicional podría estar a la base del fenómeno de "fading".

1.2 MONITORIZACIÓN INSTRUMENTAL DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR

En la práctica anestesiológica el efecto del bloqueo proporcionado por los fármacos BNM se puede medir a través de las respuestas de contracción provocadas mediante diferentes aparatos y tipos de estímulo eléctrico.

La modalidad de estimulación más frecuentemente utilizada en la clínica es el “Tren de Cuatro estímulos” (Train-of-four, TOF). Este patrón está indicado para evaluar tanto el curso del BNM – inicio y recuperación – como la intensidad del mismo. Consiste en grupos de cuatro pulsos de intensidad supramáxima (es decir un estímulo de intensidad suficiente para reclutar todas la fibras musculares) de 200 milisegundos de duración, cada 0,5 segundos (2Hz).

El grado de relajación se determina cuando se compara la amplitud de la primera respuesta que produce este estímulo con la de la segunda, tercera y cuarta. La atenuación de la respuesta (entendiendo por atenuación la reducción de la amplitud del movimiento) proporciona la base para evaluar el grado de relajación al establecer la relación de la cuarta respuesta con respecto a la primera T_4/T_1 (cociente del TOF o TOF ratio, TOFr). La cuarta respuesta (T_4), según la descripción clásica, desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 75% (altura de la primera respuesta: 25% del control).

La tercera respuesta (T_3) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 80% (altura de la primera respuesta: 20% del control). La segunda respuesta (T_2) desaparece a una profundidad de bloqueo de aproximadamente 90% (altura de la primera respuesta: 10% del control).

La primera respuesta (T1) desaparece a una profundidad de bloqueo del 100% (altura de la primera respuesta 0%, bloqueo intenso). (cfr. Tabla 1)

TABLA 1. Teoría clásica de la relación entre TOF y bloqueo neuromuscular.

Número de estímulos (de un tren de cuatro)	Grado de relajación
0	100%
1	95%
2	90%
3	85%
4	<75%

Se define como TOFr la altura de la cuarta respuesta dividida por la altura de la primera de un mismo estímulo TOF. Esta es la definición clásica del TOF según la descripción original ¹⁶.

Existen varios instrumentos que permiten medir dicha acción farmacológica, y cada uno de estos se basa en un principio físico diferente. Existen monitores mecanomiográficos, electromiográficos y aceleromiográficos. Estos últimos son los que más se utilizan en la práctica clínica diaria y en los últimos años su uso se ha extendido también en la investigación clínica.

Los monitores aceleromiográficos utilizan los principios de la física clásica en concreto la segunda ley de Newton según el cual fuerza directamente proporcional a la masa y a la aceleración. En el caso que nos ocupa, si la masa es constante la fuerza de la contracción muscular se puede calcular midiendo la aceleración. En los monitores actuales, el movimiento muscular genera un voltaje en un cristal piezoeléctrico proporcional a la aceleración. Este tipo de monitores son los preferidos en la práctica clínica dado su tamaño reducido, su portabilidad y su facilidad de utilización a diferencia de los monitores mecanomiográficos, considerados como el patrón de referencia ¹⁷ en la monitorización neuromuscular, que son sin embargo muy aparatosos y complejos a la hora de usar y calibrar ¹⁸.

Existen varios tipos de monitor aceleromiográfico comercialmente disponibles actualmente el Infinity Trident NMT Smartpod (Dräger Medical, Lübeck, Alemania) o la serie TOF Watch (Organon Ltd, Oss, Holanda ahora MSD). De este último monitor existen diferentes versiones el TOF Watch, el TOF Watch-S y el SX. Los dos primeros solo se pueden utilizar en la práctica clínica pero no son recomendables para investigación dado que poseen un algoritmo de funcionamiento que recalcula automáticamente el registro de TOF para que el aparato nunca proporcione valores mayores de 100%. La versión SX no modifica los datos obtenidos por lo que es la que se utiliza en investigación. La utilización del TOF Watch SX en investigación ha ido creciendo tanto que en la última revisión de “Buenas prácticas en investigación clínica en estudios sobre farmacodinamia de agentes bloqueantes neuromusculares” ¹⁹ se acepta su uso incluso en estudios de fase I y II. Por consiguiente enteros corpus de evidencia (como por ejemplo los datos de los estudios sobre la validación del sugammadex, un nuevo fármaco reversor del BNM) se basan en la utilización de este tipo

de monitor. Una revisión sistemática ²⁰ analizó la evidencia publicada sobre comparación entre AMG y otros métodos de monitorización (MMG y EMG) y la conclusión a la que llegan los autores es que la AMG no pueden ser usada intercambiamente con los otros tipos de monitorización (por ejemplo se evidencia que para valores de TOF medido por MMG de 0,9 los valores de AMG pueden variar de 0,5 a 1,0 según los estudios y para valores más bajos de TOF-MMG como 0,6 la horquilla era aún más grande con TOF de 0,1 a 0,9 por AMG ²¹). En un posterior ensayo clínico aleatorizado Claudius et al. ²² compararon las curvas dosis-respuesta obtenidas mediante MMG y AMG y a pesar de observar pocas diferencias en los parámetros habituales (Dosis necesaria para 50% y 95% de depresión de estímulo , Dosis ED50 y ED95) los límites de acuerdo obtenidos con el método de Bland-Altman fueron grandes no pudiendo excluir un sesgo hacía dosis mayores con AMG de 13% para ED50 y 26% para ED95.

1.3 REPERCUSIONES CLINICAS

Los fármacos BNM son una clase de fármacos diseñados para antagonizar los receptores colinérgicos nicotínicos a nivel de la unión neuromuscular impidiendo así la propagación del estímulo nervioso a las fibras musculares. El efecto clínico de los BNM es una relajación muscular que se utiliza para facilitar la intubación y la ventilación mecánica y la ejecución de numerosas intervenciones quirúrgicas.

El desarrollo de algunas técnicas quirúrgicas mínimamente invasivas, en concreto la laparoscopia, está directamente relacionado en cuanto a condiciones técnicas con la utilización de estos fármacos ⁽²³⁾.

A pesar de que los BNM se han vuelto indispensables en el tratamiento anestésico moderno sus potenciales efectos adversos, especialmente el efecto residual en el periodo postoperatorio inmediato, han sido señalados como causa de complicaciones. Estos efectos adversos son conocidos desde hace tiempo ²⁴⁻²⁵ aunque en los últimos años han aparecido más publicaciones que refuerzan la evidencia sobre los riesgos asociados a la utilización de los BNM ²⁶. Arbous et al. ²⁷ en un estudio de casos y controles sobre factores relacionados con la morbilidad en el postoperatorio inmediato (definida como muerte o coma en las primeras 24 horas postoperatorias) encontraron que la utilización de los BNM se asocia con un aumento del riesgo de morbilidad inmediata y que la reversión del bloqueo neuromuscular con fármacos antagonistas disminuye dicho riesgo.

Estudios más recientes como los de Murphy et al. ²⁸⁻²⁹ relacionan el efecto residual de los BNM con la probabilidad de padecer eventos adversos en la Unidad de recuperación postquirúrgica (URPQ). En este estudio de casos controles emparejados (para cada caso se

empareja un control que no difiere del caso en edad, sexo, indicación, quirúrgica, índice de masa corporal, incidencia de obesidad, hábito tabáquico i enólico, clasificación de la ASA y comorbilidades) los autores encuentran una asociación significativa entre bloqueo neuromuscular residual (definido como tren de cuatro o TOF <90%) y eventos adversos críticos (definidos como obstrucción de la vía aérea superior e hipoxemia). Los mismos autores ³⁰ confirmaron estos resultados en un estudio prospectivo aleatorizado en el cual también encontraron menor incidencia de eventos adversos respiratorios en el grupo en que se usaba la monitorización cuantitativa (es decir basada en el registro informatizado del estímulo del TOF) intraoperatoria del bloqueo neuromuscular.

Grosse-Sundrup et al. ³¹ en un estudio prospectivo de cohortes con más de 46000 pacientes estudian la incidencia de desaturación arterial de oxígeno tras extubación traqueal y la necesidad de reintubación como objetivos principales en pacientes que recibieron fármacos BNM y pacientes que no los recibieron y analizaron los resultados mediante regresión logística multivariable. Estos autores encontraron que la utilización de BNM aumentaba el riesgo de desaturación tras extubación (Odds Ratio 1,36, IC95% 1,23 -1,51) y de reintubación (Odds Ratio 1,40, IC95% 1,09-1,80). Asimismo en cuanto a estrategias para prevenir el bloqueo neuromuscular residual (BNMR) se refería que el uso de neostigmina (independientemente de si se utiliza monitor de relajación neuromuscular) se asociaba con un aumento de desaturaciones (OR 1,32, IC95% 1,20-1,46) y reintubaciones con ingreso no planificado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (OR 1,76, IC95% 1,38-2,26). La monitorización cualitativa del bloqueo neuromuscular (es decir sin registro de TOF simplemente valorando las respuestas musculares visualmente o táctilmente) también se asociaba a un aumento de desaturaciones y reintubaciones. Los autores solo observaron un

efecto beneficioso en los pacientes que recibieron monitorización y neostigmina. Los resultados de este estudio son aún más importantes si cabe porque permiten estudiar eventos de incidencia muy baja (efectos adversos respiratorios en el postoperatorio inmediato. Por ejemplo los autores observaron 259 reintubaciones en más de 46000 casos) cuyo análisis necesita de un tamaño muestral muy grande para que un estudio tenga una potencia estadística adecuada para poder inferir conclusiones de los datos obtenidos.

Berg et al.³² en un estudio prospectivo aleatorizado, alargaron el seguimiento de las complicaciones a los primeros seis días postoperatorios para valorar neumonías y atelectasias. Aunque el estudio es más antiguo (el criterio utilizado para el bloqueo residual era todavía TOF<0,7) se observaba una mayor incidencia de complicaciones en el grupo con BNMR. Recientemente Ledowski et al.³³ han abordado el tema intentando focalizar su investigación sobre los efectos de la reversión del BNM y las complicaciones postoperatorias. Este estudio es interesante desde el enfoque de la presente tesis porque registra un pobre uso del monitor de relajación neuromuscular, tan pobre que los autores no pueden incluir esta variable en el análisis. Este tipo de resultados hace reflexionar sobre la aceptación por parte de los anesthesiólogos de los monitores tal vez debida al menos en parte a la ergonomía de dichos monitores.

Los efectos de los BNM han sido estudiados para evaluar la repercusión que tienen sobre la mecánica respiratoria³⁴ lo que es de capital importancia en el contexto de pacientes recién operados que además están sometidos a los efectos residuales de otros tipos de fármacos (opiáceos, hipnóticos) que a su vez tienen efecto depresor respiratorio por lo que la suma puede llevar al desarrollo de complicaciones graves³⁵.

En un estudio clásico ³⁶ se observó como en voluntarios sanos no sometidos a anestesia los parámetros de mecánica respiratoria (Capacidad vital, Flujo espiratorio máximo, Fuerza inspiratoria) volvían a valores razonablemente similares a los basales a un nivel de TOF de 0,7. Este valor fue tomado por la comunidad de anesthesiólogos y usado durante décadas y hasta hace muy poco como el valor umbral para discriminar si un paciente seguía curarizado o se podía extubar la tráquea con seguridad. Kumar et al. ³⁷ en un estudio más reciente y tomando como referencia de bloqueo residual un valor de 0,9 encontraron una reducción de la capacidad vital forzada (CVF) y flujo espiratorio máximo (PEF) del 21% y 19% respectivamente independientemente del tipo de BNM utilizado. Asimismo se observó en otro estudio que la repetición de las maniobras durante diferentes grados de bloqueo conllevaba una disminución (fading) de los valores espirométricos ³⁸ y además la correlación entre espirometría y valores de TOF así como los límites de acuerdo tras análisis de Bland-Altman fue pobre. Eikermann et al. ³⁹ en otro estudio en voluntarios sanos analizaron la correlación entre valores espirométricos y nivel de BNM derivando según un modelo de regresión lineal los valores de TOF para una recuperación aceptable de los valores espirométricos y encontraron que la CVF se recuperaba a un valor medio de TOFr de 0,56 (IC95% 0,22-0,71) mientras que el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV1, VEMS) se recupera en promedio a un TOF de 0,95 (IC95% 0,82-1,18). Los grandes límites de los intervalos de confianza obtenidos no permiten dar una validez clínica a dichos hallazgos y los autores concluyen que sería recomendable llegar a un TOFr de 1 para tener cierta seguridad de haber recuperado una situación de mecánica respiratoria basal (El valor predictivo negativo de TOF=1 para CVF, FIV1 y FEV1 mayores o iguales a sus respectivos valores basales es de 93%, 73% y 88% respectivamente en el estudio).

Los mismos autores ⁴⁰ en otro estudio en pacientes de UCI se propusieron estudiar si existía cierto nivel de bloqueo de la transmisión neuromuscular aún en pacientes que habían recuperado un nivel de TOFr de 0,9. En un estudio de cohortes compararon pacientes de UCI con voluntarios sanos que habían recuperado un TOF 0,9 sometiéndolos a estímulos tetánicos repetidos de 80 Hz (se escogió esa frecuencia para simular un nivel de contracción muscular voluntaria máximo). Los resultados muestran disminución de la contracción máxima significativamente superior en los pacientes frente a los controles. Aun recuperando un TOFr de 0,9 existe cierto grado de disminución de contracción muscular en pacientes quirúrgicos y los autores encontraron en un análisis post-hoc con un modelo de regresión logística que la duración de la cirugía, el número de concentrados de hematíes transfundidos, la temperatura intraoperatoria mínima y la dosis de BNM administrada explicaban el 85% de esta disminución latente de fuerza. Estos resultados hacen reflexionar sobre la aceptación acrítica de un determinado valor proporcionado por un monitor, especialmente cuando dicho monitor no siempre es capaz de mostrar valores fiables y reproducibles, como analizaremos a continuación.

Por otra parte un grado de bloqueo neuromuscular que se considera residual y que incluso durante mucho tiempo ha sido considerado como seguro para la extubación desde el punto de vista respiratorio (efectos mínimos sobre la capacidad vital), posee efectos sobre otros grupos musculares. Hay evidencia desde hace tiempo ⁴¹ de que cierto grado de parálisis neuromuscular impide el correcto funcionamiento de los músculos encargados de mantener permeable la vía aérea superior (VAS) e interfiere con algunas funciones fisiológicas de protección (deglución, maniobra de Valsalva para aproximar las cuerdas vocales, elevación mandibular voluntaria, caída involuntaria de la lengua hacia el orofaringe). Estos autores

mostraron una correlación entre grados de presión inspiratoria máxima (MIP, maximal inspiratory pressure según la bibliografía anglosajona) y afectación de los músculos de la VAS. Mientras la capacidad vital (CV) volvía a valores casi basales con MIP en torno a -30 cmH₂O otras funciones como la deglución (a pesar de poder observar el levantamiento del cartílago tiroides) o la oclusión glótica necesitaban de un grado de recuperación de MIP mayor para volver a valores casi basales por lo que se concluyó en este estudio que a un grado de BNMR al que se puede mantener la ventilación la correcta permeabilidad de la vía aérea superior puede no estar garantizada. Estos resultados son aún más interesantes si se considera que el estudio se efectuó en voluntarios sanos sin ningún tipo de patología que afectara la vía aérea superior y sus funciones fisiológicas. La mayor sensibilidad de los músculos de la VAS a la acción de los BNM y sus potenciales repercusiones también son conocidas desde hace tiempo. Isono et al.⁴² demostraron en voluntarios sanos que dosis mínimas de BNM (0,02 mg/kg de pancuronio) disminuían el registro EMG de los músculos suprahioides así como la fuerza de propulsión del mecanismo de deglución desencadenado por un bolo líquido.

Otro estudio en voluntarios sanos⁴³ estudió la relación entre una serie de medidas clínicas entre las cuales algunas que permiten evaluar la permeabilidad de la VAS (fuerza del músculo masetero, al tener que retener un depresor lingual los sujetos contra la fuerza del investigador) encontrando que hay una afectación de estos signos clínicos por debajo de un TOFr de 0.9, aunque es difícil establecer un punto de corte que relacione fiable y precisamente un signo con un umbral de TOFr (incluyendo en estos signos algunos que todavía hoy en día aparecen en las encuestas nacionales sobre la metodología usada por los

anestesiólogos para evaluar el BNMR en su rutina clínica como el levantamiento de la cabeza por más de 5 segundos y la fuerza de la mano).

En dos estudios conceptualmente relacionados Sundman et al.⁴⁴ y Eriksson et al.⁴⁵ estudiaron la relación entre grado de BNM y disfunción faríngea examinando con videoradiografía y manometría simultánea la deglución de un bolo de líquido de contraste en sujetos sometidos a grados diferentes de parálisis medidos como niveles de TOFr decrecientes (de 0.6 a 0.9 a intervalos de 0.1). Observaron una disminución del tono del esfínter esofágico superior con valores de TOFr incluso mayores que 0.9 y una descoordinación entre dicho esfínter y el músculo constrictor faríngeo. Asimismo el porcentaje de disfunción faríngea aumentaba al profundizar el bloqueo y el 80% de los episodios de disfunción provocaban un dirección equivocada del trayecto del bolo con contacto entre cuerdas vocales y líquido de contraste. No hubo en el estudio ningún caso de paso de bolo a nivel subglótico aunque el estudio se condujo en sujetos jóvenes sanos en posición lateral de seguridad y sin uso de hipnóticos.

Un estudio más reciente⁴⁶ efectuado en pacientes mayores de 65 años sanos (los ancianos suelen presentar de manera basal cierto grado de disfunción faríngea así como disfagia y episodios de aspiración traqueal⁴⁷) demostró como la incidencia de disfunción faríngea (definida según escalas validadas) medida por manometría y valorada por videoradiografía duplicaba la tasa basal del 37% durante BNM parcial (hasta TOF 0,9) de manera significativa. No se pudo detectar ningún efecto sobre el patrón respiración-deglución. Los investigadores achacaron este último hallazgo (objetivo secundario) especulando sobre una posible falta de tamaño muestral.

Herbstreit et al.⁴⁸ examinaron el grado de colapsabilidad de la vía aérea midiendo la presión de cierre de la vía aérea superior y la actividad del músculo geniogloso (MG, encargado de mantener la permeabilidad) y encontraron que un grado leve de BNM (TOFr=0.8) influían en la actividad de dicho músculo (cuya actividad en condiciones normales casi se cuadruplica frente a un estímulo de presión negativa en faringe para mantener la permeabilidad de la VAS) y por lo tanto aumentaba la colapsabilidad de la VAS. Se observó en el estudio aumento de la colapsabilidad incluso con valores de TOFr de 1, por lo que los autores hacen hincapié sobre la fiabilidad de estas medidas dado que muchas veces los valores de TOFr control (basales) superan el 1. Otro dato interesante que se refiere en este artículo es la similitud entre el comportamiento de la VAS en un paciente parcialmente curarizado y un paciente con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS). Dicha similitud han sido utilizada en la investigación sobre el SAOS dado que en BNM constituye un buen modelo experimental del comportamiento de la VAS de un paciente SAOS durante el sueño⁴⁹.

Eikermann et al.⁵⁰ enfocaron la misma pregunta de investigación midiendo la obstrucción de la VAS con la espirometría usando como parámetro el cociente entre flujo máximo espiratorio e inspiratorio al 50% de la CV (MEF50/MIF50 ratio). Un valor mayor que 1 en esta medida es un parámetro establecido de obstrucción de VAS⁵¹⁻⁵². El estudio se efectuó en pacientes sometidos a anestesia general para cirugía abdominal y las medidas espirométricas se recogieron antes de la inducción de la anestesia y sucesivamente tras la extubación (que se llevó a cabo tras la obtención de un valor de TOFr >0.9) y a los 30 minutos en el postoperatorio inmediato. A pesar de haber recuperado un valor de TOFr de 0.9 la medida de MEF50/MIF50 en el postoperatorio mostró un aumento significativo con respecto al valor basal.

En un estudio más reciente del mismo grupo ⁵³ se utilizó la resonancia magnética nuclear para estudiar los volúmenes retropalatino y retrolingual así como el diámetro anteroposterior de la VAS y la actividad del MG mediante EMG durante BNM encontrando disminución significativa de las medidas estudiadas a diferentes grado de bloqueo (TOFr 0.5 y 0.8). Otra vez los investigadores remarcaron la interesante analogía entre la VAD en un paciente parcialmente curarizado y el SAOS.

Como se analiza en la primera parte de la introducción los fármacos BNM están diseñados para bloquear los receptores colinérgicos del musculo esquelético para facilitar múltiples tareas clínicas (intubación orotraqueal, ventilación mecánica, relajación muscular quirúrgica etc.).

Sin embargo aparte de los efectos que los BNM ejercen sobre los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular existen otras posibles dianas. Esta clase de fármacos parece tener cierta afinidad para los receptores colinérgicos muscarínicos. Se han descrito cinco subtipos de receptores muscarínicos ⁵⁴ tres de los cuales se encuentran en estructuras de la vía aérea. Los M1 se encuentran en el músculo liso e inician su contracción, los M2 funcionan como receptores de retroalimentación negativa en la parte presináptica de la fibras parasimpáticas postganglionares y los M3 que también se encuentran en el musculo liso de la vía aérea inhiben la relajación de dichos músculos. Un ejemplo de efectos sobre otros receptores es la taquicardia que provocan ciertos fármacos BNM (el pancuronio en particular) debida al bloqueo de receptores muscarínicos de ganglios autonómicos vagales. El rapacuronio, un fármaco BNM desarrollado e introducido en los años noventa poseía fuerte acción muscarínica y fue retirado del mercado tras varios casos de broncocostricción severa ⁵⁵.

En los últimos años se ha ido investigando la acción de los BNM sobre los receptores nicotínicos neuronales presentes en el glomus carotideo. La función de este órgano es la de quimiorreceptor sensible a cambios en la composición química plasmática y juega un papel fundamental en la respuesta fisiológica a la hipoxemia. Los fármacos BNM actúan bloqueando la respuesta hiperventilatoria secundaria a la hipoxia a nivel de los receptores nicotínicos del glomus. Varios estudios en modelos animales corroboran este hallazgo.

Wyon et al.⁵⁶ usaron como modelo experimental ratas de Nueva Zelanda cuyos glomus carotideos y raíz nerviosa C4 ipsilateral venían identificadas para estudiar la respuesta del nervio frénico a varios niveles de concentraciones isocápnicas de oxígeno tras la administración de diferentes dosis de vecuronio. La respuesta del nervio frénico disminuía administrando el fármaco BNM de manera concentración dependiente. Los mismos autores⁵⁷ evaluaron una curva respuesta-tiempo del efecto confirmando un efecto depresor dosis dependiente del fármaco BNM que se prolonga en el tiempo.

Jonsson et al.⁵⁸ en un preparado in vitro de glomus carotideo murino estudiaron la respuesta a la administración de nicotina de los quimiorreceptores carotideo antes y después de la administración de dosis repetidas y crecientes de fármaco BNM demostrando el bloqueo de dicha respuesta. Esto fue confirmado por los mismos autores⁵⁹ en el mismo modelo y en otros estudios más recientes⁶⁰⁻⁶¹ basados en un modelo in vitro diferente (se utilizó mRNA humano heterólogo inyectado en ovocitos de rana africana para que expresen los receptores nicotínicos muscular y neuronal humano y sucesivamente se medían las corrientes en un medio experimental generadas a nivel basal y a concentraciones crecientes de varios fármaco BNM). Estos resultados in vitro de inhibición de la respuesta respiratoria a la hipoxia se corroboraron en estudios in vivo. Eriksson et al.⁶² evaluaron en un grupo de voluntarios

sanos la respuesta generada por los quimiorreceptores carotideos midiendo el aumento del volumen minuto tras una estimulación hipóxica y sucesivamente hipercápnica a un nivel de TOFr 0.7 observando una disminución significativa de la respuesta respiratoria a la hipoxia pero no a la hipercapnia con respecto al valor basal en sujetos parcialmente curarizados. Estos resultados se repitieron en otro estudio evidenciando el mismo efecto independientemente de la clase de FBNM ⁶³.

1.4 EVALUACIÓN CLÍNICA DEL BLOQUEO NEUROMUSUCLAR

Tradicionalmente para monitorizar el efecto clínico de los fármacos BNM se utilizan una serie de simples signos clínicos que en teoría permiten al facultativo juzgar el nivel de curarización del paciente. Estos se utilizan sobre todo en un momento crítico del acto anestésico: la educción, a la hora de decidir si la tráquea del paciente se puede extubar con ciertas garantías de éxito. Se han propuesto varios signos clínicos (apertura ocular, protrusión de la lengua, esfuerzo inspiratorio máximo, fuerza al apretar la mano, apretar los dientes, posibilidad de levantar la cabeza por al menos 5 segundos, siendo este último como ya se ha subrayado previamente, el más citado y aceptado entre los propuestos) e incluso en encuestas entre facultativos publicadas ⁶⁴ aparecen otros métodos de valoración (patrón respiratorio “normal”, saturación de oxígeno normal, capacidad vital normal) del nivel de BNM residual. La reflexión sobre esta práctica es aún de actualidad dado que en recientes encuestas se refleja ⁶⁵ como el porcentaje de anesthesiólogos que declara basarse exclusivamente en alguno de estos signos (o una combinación de los mismos) en la toma de decisiones no es desdeñable (19,3% en Europa y 9,4% en Estados Unidos) e incluso en otras encuestas a nivel nacional ⁶⁴ en las que se profundiza el sondeo a facultativos que trabajan en hospitales comarcales y pequeños el porcentaje de los que se basan solo en la clínica sube al 50% y un porcentaje mayoritario de anesthesiólogos declaran utilizar como umbral de TOFr necesario para indicar ausencia de BNMR un valor de 0,7 ⁶⁶.

El proceso cognitivo que está a la base de la toma de decisiones ha sido estudiado con detalle sobre todo en economía a raíz de la investigación de autores como Kahneman y Tversky ⁶⁷⁻
⁶⁸. La principal contribución de estos autores fue una perspectiva novedosa sobre la dinámica

cognitiva que los individuos utilizan en las tomas de decisiones. Según ellos en entornos de incertidumbre los individuos tienen tendencia a apartarse de los principios básicos de la probabilidad y basarse sobre unos procesos cognitivos más básicos que los autores denominaron atajos heurísticos como por ejemplo el sesgo de disconformidad (tendencia a realizar una crítica negativa a la información que contradice nuestras ideas mientras que por otra parte aceptamos sin problema aquella información que es congruente con nuestra creencias o ideología) o el sesgo de superioridad o confianza (las personas con menos conocimientos tienden a sobreestimar sus cualidades mientras que aquellos más preparados se consideran menos competentes de lo que son). No siempre los anesestesiólogos, como el resto de individuos a pesar de la preparación profesional que tengan, son capaces de tomar decisiones basadas en un análisis racional sobre todo cuando están sometidos a presiones exteriores como una situación de urgencia o un escenario clínico complejo que se tiene que resolver en poco tiempo. A esto se añade una cierta dificultad intrínseca en la interpretación de datos probabilísticos. Si por ejemplo sabemos que la acción de un fármaco BNM tiene una distribución normal y dura en promedio 30 minutos y tiene una desviación estándar de 10 min sabemos que el 95% de individuos tendrá una duración de dicho fármaco entre 10 y 50 minutos, sin embargo esta información no nos permite a priori saber cuánto durará la acción del fármaco en un paciente concreto sin ninguna medida suplementaria una vez efectuada la administración ⁶⁹.

Esta rama de la psicología está siendo aplicada últimamente a la toma de decisiones clínicas y terapéuticas en medicina en general y en anesestesiología en particular ⁷⁰⁻⁷¹.

Estas consideraciones sobre "teoría de toma de decisiones" se pueden incluir en el ámbito de una rama de investigación que se ha desarrollado en otras disciplinas que necesitan de una

alta fiabilidad en los procesos (como por ejemplo la aviación). Este enfoque hace hincapié sobre las habilidades no técnicas *-non technical skills-* que un profesional tiene que adquirir para que su actuación sea satisfactoria y fiable. Independientemente de la competencia profesional específica un individuo que trabaja en un entorno de alta complejidad e interacción con muchas variables humanas y tecnológicas debe de desarrollar unas habilidades complementarias que les permitan analizar la situación y resolver los problemas que se les presenten. No obstante existen características inherentes a la personalidad y/o comportamiento, que forman parte de lo anterior, que también es preciso modelar.

Fletcher et al. ⁷² han definido una serie de habilidades no técnicas cruciales para el anestesiólogo (toma de decisiones, gestión de tareas, capacidad de trabajo en equipo, conocimiento de la situación) y han elaborado métodos de medición de dichas habilidades mediante cuestionarios validados y administrados por personal entrenado a facultativos anestesiólogos. Por lo que se refiere al conocimiento de la situación (*situation awareness* en la literatura anglosajona ⁷³) la disponibilidad y uso (forma de uso) de la monitorización del BNM, del propio monitor, y su correcta interpretación permite evitar problemas en este aspecto a un nivel fundamental, cual es la comisión de errores diagnóstico-terapéuticos ocasionados por no detectar o ignorar información crucial en el entorno o malinterpretarla.

La práctica de monitorización que reflejan las encuestas (y probablemente basada sobre la utilización de uno o más atajos heurísticos intuitivos sin tomar en consideración un enfoque clínico más estructurado) no representa el mejor nivel de cuidados para al paciente y es criticable desde el punto de la medicina basada en la evidencia de dos formas. En primer lugar existe evidencia de que una aparente recuperación clínica se correlaciona con niveles de BNMR importantes. Viby-Mogensen et al. ⁷⁴ registraron un porcentaje de 42% de pacientes

en su serie que a pesar de su aparente recuperación clínica presentaban niveles de TOFr < 0.7 medidos por MMG. Engbaek et al.⁷⁵ concluyeron que los pacientes no pueden sostener la cabeza con un TOF < 0.5 medido con MMG y EMG y en una ventana de TOF 0.45-0.75 recobran esta capacidad por lo que el test clínico es poco específico. Estos resultados se corroboran en trabajos más recientes. En un estudio⁴³ efectuado en voluntarios sanos sin anestesiarse sometidos a una perfusión de mivacurio y evaluación periódica clínica a diferentes niveles de BNM (hasta TOFr = 0.65) en el cual se documentó la reaparición de la capacidad de levantar la cabeza y de apretar la mano con fuerza normal en torno a valores de TOF de 0.5- 0.6 aunque con clínica fluctuante subjetivamente. En otro trabajo efectuado en pacientes⁷⁶ se observó una sensibilidad muy baja de los test clásicos aunque una especificidad buena para umbrales de TOFr 0,7-0,9 por lo que cuando el paciente supera estas pruebas clínicas la presencia de cierto grado de BNM no se puede excluir. En segundo lugar la utilización de test clínicos en el contexto en los que tienen que ser aplicados (paciente en educación anestésica) presentan un importante problema metodológico⁷⁷: necesitan de la colaboración del sujeto y pueden ser poco confortables de realizar generando cierto estrés al paciente⁷⁸. Como corolario al problema metodológico que se acaba de exponer hay que añadir que el enfoque exclusivamente clínico en la valoración del BNM residual es además “reductiva” tratando la utilización de los fármacos BNM como un “mal necesario” y preferiblemente evitable cuando en realidad son una excelente herramienta terapéutica que adecuadamente monitorizada puede ser utilizada incluso con aplicaciones en el periodo intraoperatorio⁷⁹. A raíz de estos hallazgos se están poniendo en marcha programas para la implementación del monitor de relajación muscular en la práctica rutinaria de quirófano y existen publicaciones sobre la estrategia de tal implementación⁸⁰.

Un argumento más a favor de la monitorización del BNM es la utilidad del registro para guiar y titular la dosis de los reversiones del efecto de los FBNM (inhibidores de la colinesterasa)⁸¹. Un posible problema en la utilización de estos fármacos es que a altas dosis pueden causar BNM en vez de revertirlo⁸². Se han propuesto varios mecanismos para explicar este fenómeno (bloqueo despolarizante, desensibilización de los receptores nicotínicos, bloqueo con canal abierto) En un estudio en modelo murino⁸³ demuestra como la administración de neostigmina en sujetos que habían recuperado un TOF electromiográfico de 1 disminuya la respuesta electromiográfica de manera dosis dependiente a nivel diafragmática y a nivel del musculo geniogloso con una consecuente reducción del volumen de la VAD.

Un primer tentativo de incorporar la monitorización neuromuscular en la práctica clínica ha sido utilizando el monitor valorado de manera cualitativa, es decir valorando la respuesta proporcionada visual o táctilmente. Se han propuesto incluso varios tipos de patrón de estimulación para encontrar el más preciso y fiable. Desafortunadamente esta aproximación no proporcionó gran aumento de sensibilidad o especificidad⁸⁴⁻⁸⁵. Viby-Mogensen et al.⁸⁶ evaluaron la capacidad de discriminativa de anestesiólogos con diferente grado de experiencia a quienes se pedía de evaluar táctil y visualmente un estímulo TOF sin tener acceso al monitor y encontraron que a un TOFr entre 0.4 y 0.7 (dependiendo del grado de experiencia del observador) los sujetos eran incapaces de detectar el fading (incluso los sujetos más expertos en BNM a 0,7). Otros autores valoraron la eficacia en este contexto de un estímulo tetánico examinando varias frecuencias. Ali et al.⁸⁷ encontraron cierta correlación entre un valor de TOFr de 0.7 y el mantenimiento de un estímulo tetánico de 50 Hz por lo que a esa frecuencia el tétano no ofrece una clara ventaja sobre el TOF. Kopman et al.⁸⁸ examinaron un estímulo tetánico de 100 Hz concluyendo que este tipo de estímulo,

además de ser poco práctico al ser doloroso, es excesivamente sensible ya que incluso se puede notar cierto *fading* sin administrar fármaco BNM. Drenck et al.⁸⁹ comparan un estímulo de doble ráfaga (double burst stimulation, DBS, dos estímulos tetánicos de 50 Hz separados por 750 milisegundos) con el TOFr y encuentran que este estímulo permite una discriminación manual de *fading* hasta valores de TOF de 0.6-0.7 por lo que es más sensible que el TOF aunque no lo suficiente como para ser utilizado en el contexto actual de consenso sobre BNMR (obtención de un valor de TOFr > 0.9). En la misma línea en otro estudio⁹⁰ se comparó la evaluación manual del DBS con una monitorización objetiva con MMG y disminuía la incidencia de BNMR sin eliminarlo del todo. Capron et al.⁹¹ utilizaron una regresión logística para calcular la probabilidad de detectar una atenuación en el estímulo evaluando manualmente un estímulo aceleromiográfico frente a MMG medida cuantitativamente (es decir medida por el aparato sin necesidad de valoración visual o táctil por el operador). La probabilidad de detección es de 1%, 11%, 3% y 66% para TOFr, DBS, tétano de 50 Hz y tétano de 100Hz respectivamente. Murphy et al.³⁰ compararon la monitorización cuantitativa y cualitativa del TOF medido por AMG encontrando mayor incidencia de recuperación neuromuscular incompleta y de efectos adversos con la segunda (medidos como desaturaciones arteriales y obstrucción de vía aérea superior en el postoperatorio inmediato).

1.5 ACELEROMIOGRAFIA: ASPECTOS METODOLÓGICOS

El acelerómetro es relativamente fácil de utilizar aunque ello no se traduce en extensión de su empleo según se deduce de encuestas sobre prácticas de monitorización a nivel internacional⁶⁵. No obstante ha desplazado a métodos más incómodos como la MMG. Las características de un monitor ideal en el contexto de la monitorización neuromuscular y en general son la no invasividad, registro continuo, exactitud, fiabilidad, reproductibilidad y la comodidad de utilización tanto para el paciente como para el profesional.

La AMG posee algunas particularidades que analizaremos a continuación y que hacen que el monitor, a pesar de ser el método mejor actualmente disponible sobre todo a nivel clínico, no cumple con todas las características expuestas anteriormente.

Al ser introducida en la clínica se recomendaba⁹² la medición de la aceleración del pulgar sin ningún tipo de obstáculo al movimiento libre del dedo. Sin embargo hay evidencia en literatura que asocia esta metodología con una falta de precisión y reproductibilidad del registro sobre todo en lo que se refería a la monitorización cualitativa (es decir táctil y/o visual). Brull et al.⁹³ demostraron que el pulgar no volvía a su posición basal y que corrigiendo este desplazamiento los valores de T4 (el cuarto estímulo de la serie) era hasta 40% menores y muy similares a los que se obtenían en el grupo control (sometido a MMG). Este hallazgo radica en el hecho que la relación entre fuerza y aceleración descrita por la ley de Newton $F=ma$ es muy probablemente una simplificación de las condiciones durante AMG ya que no tiene en cuenta las fuerzas elásticas que se oponen al movimiento del pulgar. Estas fuerzas se eliminan en la MMG dado que el pulgar es abducido y fijado. Una ecuación que describe mejor la AMG sería $F-f=ma$ donde f representa las fuerzas elásticas que se oponen

al movimiento del pulgar y en teoría estas fuerzas son más grandes cuanto más amplio es el movimiento del pulgar. Esto explicaría en parte porque las diferencias entre MMG y AMG son más mayores cuanto menor es el nivel de bloqueo (más movimiento del pulgar) ⁹⁴.

Otro factor que influye sobre el registro de la AMG es la posición de la mano. Dubois et al. ⁹⁵ compararon la MMG con la AMG medidas de manera simultánea en el mismo paciente pero con la mano colocada en cuatro posiciones diferentes (simplemente reposando sobre el brazal, con los dedos fijados, usando el adaptador diseñado al efecto o usando un dispositivo nuevo: el tubo-TOF) con diferente y creciente grado de oposición (o “precarga”) al movimiento del pulgar. Estos autores encontraron que la variabilidad con respecto a la MMG disminuía sobre todo con los dispositivos que proporcionan cierto grado de precarga al movimiento del pulgar y confirmaron los resultados en un estudio más reciente ⁹⁶. Otros autores comparan la estabilidad de la señal con los cambios de posición entre la AMG y la EMG ⁹⁷. En el trabajo se observaba como la AMG era significativamente más sensible a los cambios de posición de la mano (rotación de 90° del miembro, estimulando con estímulo único, Single-twitch, ST). El estímulo T1 variaba de 10,01% en promedio con AMG mientras que con la EMG variaba solo 0,26%.

La fuerza del estímulo proporcionado a las fibras musculares depende de la cantidad total de carga (Q, medida en coulomb) administrada y ésta es el producto de la intensidad de corriente aplicada (I, medida en miliamperios mA) por la frecuencia de pulso del estímulo (medida en segundos). Asimismo influyen en la respuesta muscular al estímulo el posicionamiento y la polaridad de los electrodos (la configuración con el electrodo negativo de forma distal es la convencionalmente aceptada e utilizada, al ser la que permite alcanzar respuestas máximas con menos carga) ⁹⁸. Ali HH et al. ⁹⁹ analizaron el efecto sobre la curva dosis-respuesta de

diferentes frecuencias de estímulo y encontraron que la curva se desplaza a la izquierda (es decir a más frecuencia de estímulo más dosis es requerida para obtener la misma inhibición de ST). Utilizando MMG Eikermann et al.¹⁰⁰ observaron cómo variando la frecuencia del estímulo (0,15 Hz frente a 0,1 Hz con ST) se observaban diferencia en el tiempo de acción del fármaco BNM (onset time).

Otro factor a tener en cuenta es la calibración del monitor. Para que la monitorización aporte datos fiables sobre la contracción muscular evocada hay que asegurar que el estímulo administrado sea capaz de evocar una contracción en todas las fibras musculares disponibles, en otras palabras hay que asegurarse que el estímulo administrado sea supramáximo¹⁰¹. Estudios efectuados en los años 80¹⁰² y 90¹⁰³ han llevado a la configuración actual de los monitores (amperímetro digital, procedimientos de calibración automática). Los procedimientos de calibración automática están diseñados para que tras una búsqueda del estímulo supramáximo se establezca la altura de la respuesta como la altura 100% a las que se comparan todos los demás registros.

A pesar de estos procedimientos para estandarizar las lecturas de los registros se ha ido acumulando evidencia en la literatura de una característica peculiar de la AMG: el valor basal de TOFr tras la calibración del monitor no es 1 (o 100%) sino que muchas veces se obtiene un valor mayor^{92,104} (1,10-1,20). Esto se ha estudiado en la literatura sobre todo por la potencial implicación sobre la valoración del TOF en la fase de recuperación. Suzuki et al.¹⁰⁵ y otros autores propusieron la normalización de los valores de TOFr en la recuperación según el valor basal obtenido (por ejemplo valor real de TOFr0.9= 0,9 x valor basal de TOF). Claudius et al.¹⁰⁶ analizaron en otro estudio como normalizar los datos de TOFr disminuía el sesgo de la AMG frente a MMG. El mecanismo por el cual el TOFr basal es mayor que 1

cuando se mide por AMG no ha sido todavía explicado homogéneamente sin embargo hay varias posibles explicaciones: el movimiento del pulgar (sobre todo cuando no está frenado por ningún tipo de oposición elástica o precarga) hace que el dedo no regrese a su posición original con cada estímulo o bien el fenómeno de deriva del valor basal (baseline drift) puede jugar un papel en esta medición.

Pese a que se intente estandarizar hay otro fenómeno que influye en las mediciones de los monitores (especialmente la AMG) y que es responsable del fenómeno baseline drift expuesto anteriormente. En el contexto del BNM y su monitorización, se denomina fenómeno de facilitación (FF, staircase phenomenon) el hecho de que repetidas estimulaciones eléctricas administradas a un nervio motor resultan en contracciones musculares de amplitud creciente. El FF está influenciado por la duración, el tipo y la intensidad del estímulo pudiendo condicionar el inicio y la recuperación del BNM registrados por aceleromiografía. Si el periodo de estabilización basal de la señal es breve se ha observado que los estímulos pueden registrar valores incluso mayores de 100%. Viegas et al.¹⁰⁷ encontraron, tras un periodo de estabilización de 2 minutos y subsiguiente calibración del monitor, que durante la recuperación del bloqueo los estímulos T1 daban valores de hasta 150%. McCoy et al.¹⁰⁸ usando MMG estudiaron la influencia de diferentes periodos de estabilización de la línea basal (1, 5, 10, 15, 20 minutos) administrando a pacientes sometidos a anestesia general estímulos TOF encontrando que la duración del periodo de estabilización influenciaba la duración del efecto del BNM registrada por el monitor. Otros autores investigaron el fenómeno usando la AMG¹⁰⁹ aunque con un tamaño muestral reducido (20 pacientes) por lo que los resultados tienen poca validez externa. La influencia del periodo de estimulación sobre la respuesta evocada en el músculo se confirmó en otro estudio donde se analizan

varias duraciones de estímulo y la influencia de la administración de un estímulo tetánico de varias duraciones (2 segundos y 5 segundos) a la misma frecuencia (50 Hz)¹¹⁰. Estos autores concluyen que la duración clínica y el tiempo de inicio de acción del fármaco BNM en ausencia de estímulo tetánico están influenciados por la duración de la estimulación administrada. Kopman et al. intentaron describir con más detalle el fenómeno¹¹¹ y concluyendo que: el TOFr es poco influenciado por dicho fenómeno, el FF se puede observar tanto en la MMG como en la AMG y es directamente proporcional al número de estímulos proporcionados de ahí que la administración de un estímulo tetánico acorte el periodo de desviación (drifting) de la línea basal. Este fenómeno puede tener implicaciones durante la monitorización en la práctica clínica diaria donde muchas veces es difícil incluso la obtención de un valor control mediante la calibración del instrumento antes de la administración de las drogas y a pesar de que se haya calibrado el instrumento raramente se puede disponer del tiempo suficiente para que la línea basal se estabilice.

2. HIPOTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVO

El fenómeno de facilitación podría tener repercusiones no solo a la hora de la calibración del monitor de la relajación muscular sino también en el tiempo de inicio y de recuperación tras la administración de un fármaco BNM.

La aplicación de un estímulo tetánico de 50 Hz produce una estabilización de la señal del tren de cuatro estímulos (TOF) mejor que su no aplicación.

La aplicación del estímulo tetánico no interfiere en las determinaciones sucesivas (características de la señal registrada) del TOF.

En línea general nos proponemos medir la magnitud del fenómeno de facilitación y su efecto sobre diversos aspectos del bloqueo neuromuscular

Los objetivos de este estudio son:

1. Medir los efectos del fenómeno de facilitación sobre el tiempo de inicio (onset time) de acción de un fármaco bloqueante neuromuscular.
2. Medir los efectos del fenómeno de facilitación en el tiempo de recuperación tras la administración de un bloqueante neuromuscular.
3. Medir los efectos del fenómeno de facilitación en los tiempos de recuperación con los datos normalizados.
4. Objetivar y cuantificar el fenómeno de facilitación así como evaluar si su presencia influye en la relación entre primer estímulo y TOFr.

3. MATERIAL Y METODOS

El estudio obtuvo la aprobación de la Comisión de Investigación y del Comité de Ética del Consorcio Hospital General Universitario y del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia . Se obtuvo el consentimiento informado escrito de los pacientes (ANEXO 1 y ANEXO 3).

Se llevó a cabo el estudio en conformidad con la declaración de Helsinki y de acuerdo a la legislación vigente (Real Decreto 223/2004 y Ley de Investigación Biomédica de 2007). Se trata de un ensayo clínico controlado y aleatorizado.

Población de referencia: población adscrita al Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia y al Hospital l'Horta Manises de Valencia que se somete a cirugía que necesita de la utilización de fármacos BNM.

Criterios de elegibilidad: Pacientes con estado físico según la American Society of Anesthesiologists para el riesgo anestésico-quirúrgico (ASA) I-II, sometidos a cirugía que no interesara la vía aérea.

Los criterios de exclusión fueron: estar embarazada, tener un índice de masa corporal (IMC) >35 Kg/m², vía aérea difícil prevista, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad neuromuscular con cualquier grado de afectación, recibir medicación previa que interfiera con la acción del fármaco BNM o en la transmisión neuromuscular, tener inestabilidad hemodinámica o cirugía en la que se previera hemorragia notable, alergia a cualquiera de los fármacos empleados.

Intervención: Tras la obtención del consentimiento informado los pacientes fueron aleatorizados a los dos grupos de estudios (ver Tabla 2):

Aleatorización: La asignación se llevó a cabo mediante una lista de números aleatorios generada por ordenador (según una semilla de números pseudoaleatorios utilizando una

Macro de SPSS !RNDSEQ V2011.09.09 ©JM.Domenech. Numero semilla para generar la secuencia: -21234509) tras lo que se empleó el método de los sobres cerrados para la asignación.

Periodo intraoperatorio: El tratamiento anestésico consistió en: premedicación intravenosa con atropina 0,1 mg/kg y fentanilo 1 mcg/Kg, y midazolam 2 mg. Inducción anestésica con propofol 1,5-2,5 mg/kg e inserción de mascarilla laríngea (o intubación orotraqueal si se precisara) sin fármaco BNM. El mantenimiento se llevó a cabo con propofol 50-75 mcg/kg/min (para mantener el índice biespectral BIS entre 40-60) así como fentanilo (bolos de 0,10-0,15 mg según requerimientos).

Se evitó la utilización de agentes anestésicos volátiles así como cualquier otro tipo de fármaco que pueda interferir con la acción del fármaco BNM tal como fue establecido en las normas emitidas en la Conferencia de consenso de Estocolmo ¹⁹ por lo que se empleó anestesia total intravenosa con propofol.

Los pacientes fueron ventilados en modalidad controlada por volumen para mantener un EtCO₂ (presión de anhídrido carbónico telespiratorio) entre 35-40 mmHg. Las determinaciones se llevaron a cabo con estabilidad hemodinámica que no interfiriese en las mediciones.

Monitorización del BNM consistió en aceleromiografía con el monitor TOF-Watch SX (Organon Ltd. Holanda) y registro en el programa TOF-MON para Windows, para análisis de las gráficas y los datos.

Procedimiento:

Grupo 1 (Grupo control): Inducción anestésica. Calibración del monitor de relajación muscular (calibración modo Auto2 del monitor TOF-Watch. Esta calibración consiste en

administración automática de estímulos de 1 Hz con intensidad 60 mA y ajusta la ganancia de la respuesta T a 100% y sucesivamente baja la intensidad a intervalos de 5mA hasta que la respuesta cae por debajo del 90% de la respuesta inicial tras lo cual vuelve a subir la intensidad del estímulo un 10% de la intensidad de estímulo a la que la respuesta está por debajo de 90%). Tras esto, se administraron estímulos TOF cada 15 segundos durante 20 minutos. Tras este periodo se inyectó bromuro de rocuronio 0,6 mg.kg⁻¹ en un bolo en 5 segundos, según las normas de la Conferencia de consenso de Estocolmo sobre investigación clínica sobre fármacos bloqueantes neuromusculares¹⁹.

Grupo 2 (Grupo de estudio): Antes de calibrar el monitor (Modo Auto 2) se administra un estímulo tetánico de 50Hz durante 5 segundos a 50mA. Tras éste se administraron estímulos TOF cada 15 segundos durante 20 minutos. A continuación se administrará bromuro de rocuronio según las mismas pautas del grupo 1.

Preparación de monitor: Según los criterios aceptados actualmente para una monitorización fiable⁽¹⁹⁾ se aplica el acelerómetro a la superficie volar del pulgar entre la primera y segunda falange. Se fijan los dedos al brazal de la mesa quirúrgica salvo el pulgar al que se aplica un precarga constante. Se utiliza sensor de temperatura cutánea y se aplican medidas para evitar el descenso de la temperatura por debajo de 32°C (calentamiento con manta de aire). La vía venosa para la administración de fármacos se coloca en el brazo contralateral a la monitorización neuromuscular (brazo no dominante).

Se registran los siguientes datos (Anexo 2):

Respuestas a estímulos:

1. Altura (en %) respecto a la línea de base del primer estímulo tras la calibración (BASAL, **Tb**),

2. Valor del primer TOFr tras la calibración (**TOFR-B**)
3. Altura (en %) del último estímulo antes de la administración del fármaco BNM (postestabilización, **Tes**).
4. Valor del último TOFr antes de la administración del fármaco BNM tras 20 minutos de estimulación (**TOFR-ES**)

Tiempos:

Tras la inyección del fármaco BNM,

1. Tiempo de acción del BNM (onset time, tiempo de inicio, **Tmax**), que es el tiempo que transcurre para que el fármaco produzca su pleno efecto
2. Tiempo desde la administración del BNM hasta la recuperación del 25% de primer estímulo T1. (**DUR25**)
3. Tiempo de recuperación 25-75 (**T25-75**, tiempo empleado entre la recuperación del 25% y el 75% de la altura de la primera respuesta T1).
4. Tiempo de recuperación hasta TOFr 0,9 (**TOFR9**).

Los tiempos de recuperación son obtenidos en base al valor máximo de T1 en la recuperación como indican las líneas guía actuales (es decir se obtienen de manera retrospectiva en base al valor máximo que alcanza de T1 en la recuperación) ¹⁹.

Asimismo se calculó un valor de TOFR9 normalizado según el valor de TOFR-ES (**TOFR9N**). (ejemplo: si el valor de TOFR-ES es 1,20 el valor de TOR9N es $1,20 \cdot 0,9 = 1,08$).

No obstante si se hubiera precisado administrar algún tipo de fármaco reversor de BNM por exigencias clínicas, los tiempos de recuperación DUR25, T25-75, TOFR9 se registrarán solo hasta que la recuperación hubiera espontánea.

Por lo que se refiere a los parámetros que el monitor programa tras la calibración se registraron la sensibilidad y la intensidad de estimulación en mA. La sensibilidad es un parámetro que el monitor asigna tras la calibración. Es un número que va de 1-512 y mide la responsividad del monitor a los movimientos del pulgar. Por ejemplo si el movimiento del pulgar es menor del 3% de la altura de T1 calibrada como 100% el monitor no enseñara ningún valor de recuento de TOF.

Enmascaramiento: El investigador que administraba el fármaco BNM intraoperatorio así como el que recogía las variables intraoperatorias desconoce el grupo al que pertenece el paciente.

TABLA 2. Protocolo de trabajo

GRUPO 1	GRUPO 2
<p>1. <i>PREMEDICACIÓN</i> Atropina 0,1mg/Kg -1 Fentanilo 5 mcg/kg Midazolam 2 mg</p> <p>2. <i>INDUCCIÓN ANESTÉSICA</i> Propofol 1,5-2,5 mg/Kg-1 Inserción Mascarilla Laríngea (ML)(o Intubación orotraqueal si preciso)</p> <p>3. <i>MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA</i> Propofol 50-75 mcg/kg-1/min-1 (para índice bispectral BIS en 40-60) Fentanilo (0,10-0,15 mg según requerimientos)</p> <p>4. <i>MONITORIZACIÓN DEL BNM mediante TOF Watch SX</i></p> <p>5. <u>Calibración de monitor y administración de TOF cada 15 segundos durante 20 minutos</u></p> <p>6. INYECCIÓN de bromuro de ROCURONIO 0,6/mg/Kg</p> <p>7. RECOGIDA DE DATOS: Tb: Altura (en %) respecto a la línea de base del primer estímulo tras la calibración. Tes: Altura (en %) del último estímulo antes de la administración de rocuronio Tmax: Tiempo (en segundos) para que el fármaco llegue a su pleno efecto T25-75: Tiempo (en segundos) empleado entre la recuperación del 25% y el 75% de la altura de la respuesta al estímulo Tb). Si el paciente requiere bolos suplementarios de BNM será excluido de esta última medición TOF9. Tiempo (en segundos) empleado para que la recuperación alcance un TOFratio de 0,9</p> <p>8. ANÁLISIS DE DATOS</p>	<p>1. <i>PREMEDICACIÓN</i> Atropina 0,1mg/Kg -1 Fentanilo 5 mcg/kg Midazolam 2 mg</p> <p>2. <i>INDUCCIÓN ANESTÉSICA</i> Propofol 1,5-2,5 mg/Kg-1 Inserción Mascarilla Laríngea (ML)(o Intubación orotraqueal si preciso)</p> <p>3. <i>MANTENIMIENTO DE LA ANESTESIA</i> Propofol 50-75 mcg/kg-1/min-1 (para índice bispectral BIS en 40-60) Fentanilo (0,10-0,15 mg según requerimientos)</p> <p>4. <i>MONITORIZACIÓN DEL BNM mediante TOF Watch SX</i></p> <p>5. <u>ESTIMULO TETÁNICO de 50 Hz durante 5 segundos y; luego calibración de monitor y administración de TOF durante 20 minutos</u></p> <p>6. INYECCIÓN de bromuro de ROCURONIO 0,6/mg/Kg</p> <p>7. RECOGIDA DE DATOS: Tb: Altura (en %) respecto a la línea de base del primer estímulo tras la calibración Tes: Altura (en %) del último estímulo antes de la administración de rocuronio Tmax: Tiempo (en segundos) para que el fármaco llegue a su pleno efecto T25-75: Tiempo (en segundos) empleado entre la recuperación del 25% y el 75% de la altura de la respuesta al estímulo Tb). Si el paciente requiere bolos suplementarios de BNM será excluido de esta última medición. TOF9. Tiempo (en segundos) empleado para que la recuperación alcance un TOFratio de 0,9</p> <p>8. ANÁLISIS DE DATOS</p>

Selección de la muestra: Muestreo aleatorio simple entre pacientes sometidos a cirugías que cumplan con los criterios de inclusión.

Tamaño de la muestra: Tamaño muestral para detectar diferencias en **Tmax** (objetivo principal del estudio) del 20% con un error alfa del 5% y beta 10% calculado según una desviación estándar de 30 segundos (calculada en pacientes sanos sometidos a dosis de rocuronio similares a las del presente estudio ¹¹²) es de 42 pacientes. En previsión de posibles pérdidas se recluta una muestra de 50 pacientes.

Análisis estadístico: Las variables continuas serán expresadas como media y desviación estándar en caso de distribución normal (comprobando la normalidad mediante la prueba de Shapiro-Wilk), mediana y rango intercuartílico si la distribución no es normal. Las variables categóricas se expresan en porcentajes y proporciones.

Para limitar el sesgo de información el observador que recoge las variables a estudio es diferente del que efectúa la intervención y desconoce a qué grupo pertenecen los sujetos. Para minimizar el sesgo de confusión se utilizará la aleatorización. Se analizará por intención de tratar para evitar el sesgo de mala especificación.

Se trata de un estudio realizado en población quirúrgica de un hospital al cual acuden todos los pacientes que se programan para una intervención con anestesia general por lo que los resultados son generalizables a la población en general de pacientes.

La influencia de otros factores sobre el consumo de opiáceos puede condicionar los resultados (duración de la cirugía, variables demográficas). Por ello se analizará la comparabilidad de los grupos con respecto a esos valores estratificando el análisis si fuera necesario.

Las variables cuantitativas (tiempos de inicio y de recuperación del efecto del FBNM) se analizaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para valorar si los grupos difieren,

realizaremos un análisis multivariable ajustando por las variables preoperatorias si fuera necesario.

La correlación entre estímulo TOF basal y los datos de recuperación de TOFr a 0,9 normalizados se evaluó mediante un modelo de regresión lineal simple.

La diferencia en la respuesta T1 antes de la administración del fármaco BNM (T1-es) así como la diferencia del TOF-r en el mismo momento (TOF-res) se evaluó mediante test no paramétrico U de Mann-Whitney.

Los cálculos se efectúan mediante el programa SPSS® (IBM, Estados Unidos) versión 19.

4. RESULTADOS

Se incluyó 50 pacientes y se excluyeron 4 pacientes del análisis. Los motivos de exclusión fueron: 1 paciente excluido por error en la calibración del monitor, 1 paciente excluido por error de administración de dosis de fármaco BNM, 2 pacientes excluidos por imposibilidad de inmovilización del brazo monitorizado.

Se incluyeron por consiguiente en el análisis 46 pacientes cuyas variables demográficas se resumen en la TABLA 3.

TABLA 3. Variables demográficas.

	Grupo		p
	Control (N=24)	Estudio (N=22)	
Edad (años)	45,9 (12,6)	47,9 (10,5)	0,553
Sexo (M/V) (%)	17/7 (71/29)	17/5 (77/23)	0,619
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,6 (3,2)	25,1 (2,9)	0,594
Duración de la cirugía (minutos)	119 (46)	98 (41)	0,115

Los datos de edad, índice de masa corporal y duración de cirugía se expresan en media (desviación estándar)

No se observan diferencias significativas en las variables basales.

El tiempo de inicio (T_{max}) del fármaco BNM fue de 106,9 segundos en promedio (DS: 55,717) en el grupo control con una mediana de 90,0 segundos (IQR: 29,0) y un fue en promedio de 75,77 (DS: 15,8) se

gundos en el grupo de estudio en el que se administra el estímulo tetánico con una mediana de 75,0 segundos (IQR:29,0). Los resultados de significación estadística se resumen en la TABLA 4.

TABLA 4. *Tiempo de inicio de acción.*

	Grupo		p
	Control (N=24)	Estudio (N=22)	
Tmax (segundos)	90,0 (29,0)	75,0 (29,0)	0,002

Los datos de Tmax se expresan en mediana (rango intercuartílico).

Los datos de cuantificación del fenómeno de facilitación se resumen en la TABLA 5. Se observó un aumento significativo del valor de T1 tras la estimulación pasando de una mediana de 90,0 (IQR: 12,0) a 123,0 (IQR:42,0). Asimismo se notó un aumento de la dispersión de los datos al aumentar el rango intercuartílico.

Por lo que se refiere a los valores de TOFr no se observó una diferencia significativa en los valores antes y después de la estimulación en ninguno de los grupos.

TABLA 5. Valores de T1 y TOF-ratio basales y tras el periodo de estabilización

	Grupo		Valor p
	Control (N=24)	Estudio (N=22)	
T1 basal (primer TOF tras calibrar) T1B	90,5 (12,0)	94,0 (24,0)	0,46
T1 antes de administrar el FBNM T1ES	123,0 (42,0)	78,0 (24,0)	0,01
TOF-ratio basal (primer TOF-R tras calibrar el monitor) TOFR-B	113,0 (12,0)	109,0 (9,0)	0,27
TOF-ratio antes de administrar el FBNM TOFR-ES	112,0 (13,0)	110 (12,0)	0,95

T1B y **T1ES** se expresan en porcentaje de altura según se registra con el monitor TOF-Watch SX. **TOFR-B** y **TOFR-ES** se expresan en porcentaje T4/T1. Las medidas que se detallan son mediana (rango intercuartílico).

Los datos disponibles para las variables de recuperación (objetivo secundario) tienen un número de pacientes menor que las variables principales debido a que se excluyen del análisis los sujetos en los que se tuvo que administrar reversión del BNM por exigencias clínicas.

La duración en minutos de T1 hasta el 25% (DUR25) fue en promedio de 90,21 (DS: 16,2) en el grupo control y de 84,6 (17,3) en el grupo del tétano con una diferencia de 6,1 minutos (IC95% -0,7-12,876).

No se observó una diferencia significativa en la duración del tiempo de recuperación entre el 25% y el 75% de T1 (T25-75).

La duración en minutos hasta la recuperación espontánea de un TORr de 0,9 fue en promedio de 65,0 (DS 12,3) en el grupo control y de 57,5 (17,5) en el grupo del tétano con una diferencia de 7,5 minutos (IC95% -2,5-17,5). (TABLA 6)

TABLA 6. Variables de recuperación.

	Grupo de estudio (N= número de sujetos)		Diferencia media (IC95%)
	Control	Tétano	
Tiempo hasta la recuperación del 25% de T1 (minutos) DUR25	90,21 (16,2) N=22	84,6 (17,3) N=20	6,1 (-0,7-12,876) p= 0,081
Tiempo entre recuperación entre 25% y el 75% de T1 (minutos) T2575	13,1 (9,9) N=19	14,6 (7,9) N=20	-1,5 (-7,4-4,4) p= 0,607
Tiempo hasta recuperación espontánea de TOF ratio de 0,9 TOFR-0,9	65,0 (12,3) N= 20	57,5 (17,5) N=17	7,5 (-2,5-17,5) p= 0,138

Los datos se expresan en media (desviación estándar).

Por lo que se refiere a los datos de TOF normalizados (TABLA 7) se observó una duración media (en minutos) de 70,13 (DS: 14,9) y de 62,1 (DS: 21.2) en el grupo del estímulo tetánico (diferencia 8,0 IC95% -4,6-20,7). Hay que remarcar que al ser una de las medidas más tardías en la recogida en el intraoperatorio el tamaño muestral se ha visto afectado por las pérdidas de mediciones debida a la administración de reversor de BNM.

TABLA 7. *Tiempo de recuperación de TOF-ratio normalizado.*

	Grupo de estudio		Diferencia (IC95%)
	Control (N=16)	Tétano (N=17)	
Tiempo hasta recuperación de TOF-r 0,9 normalizado TOFR9N	70,13 (14,9)	62,1 (21.2)	8,0 (-4,6-20,7) p= 0,204

Los datos se expresan en media (desviación estándar).

La diferencia de tiempo entre valores normalizados y valores crudos del TOFr se resume en la TABLA 8. La mediana de la diferencia de tiempos (en minutos) en el grupo control fue de 4,5 (IQR: 4,50) y de 4,0 (IQR: 4,0) en el grupo de estudio siendo las diferencia estadísticamente no significativa.

TABLA 8. *Diferencia entre los tiempos normalizados y crudos*

	Grupo de estudio (N= número de sujetos)		Valor p
	Control (N=16)	Tétano (N=17)	
Δ TOFr0,9-TOFr0,9N	4,50 (5,0)	4,00 (4,0)	0,709

Los datos se expresan en media (desviación estándar).

La relación entre la diferencia de tiempos entre valores crudos y normalizados de TOFr 0,9 (es decir la diferencia entre el valor de TOFr 0,9 que retorna el monitor y el que se calcula en base al valor de TOFr del sujeto) y el TOFr basal se analizó mediante regresión lineal (figura 3). Se observa una débil correlación lineal (R^2 : 0,497) entre las dos variables.

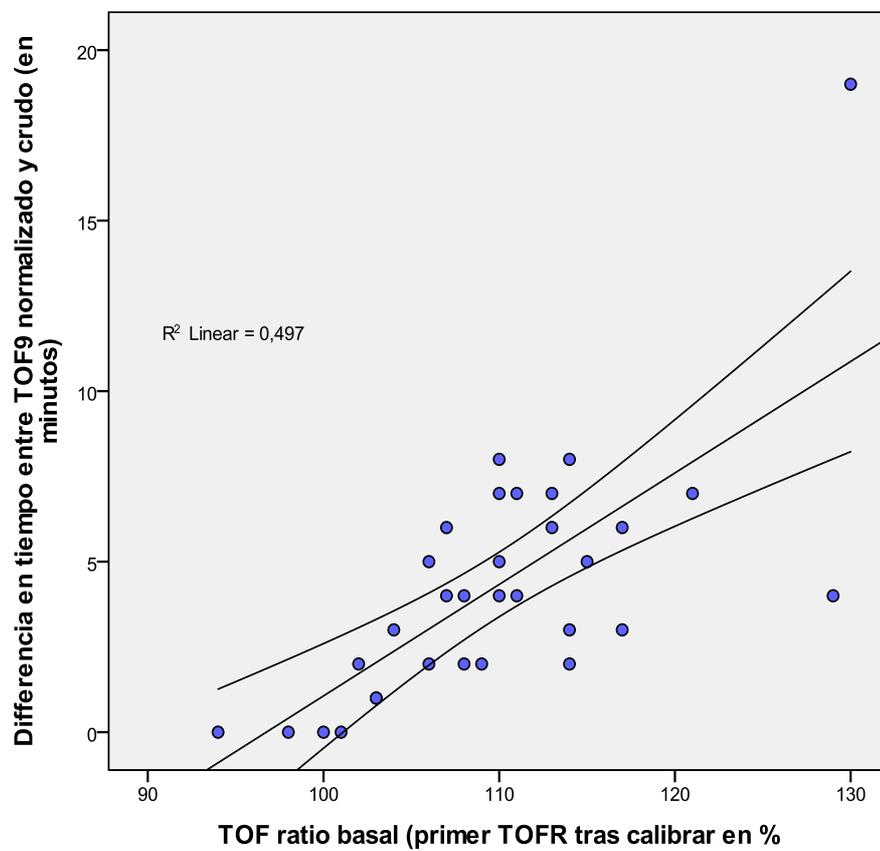


Figura 3. Correlación entre valores basales de TOF-ratio y la diferencia en tiempo entre valores de TOF-ratio 0,9 crudos y los normalizados según los valores de TOF-ratio basales. Se dibuja la recta de regresión con las bandas de confianza 95% de la media.

Sin embargo al subdividir la muestra en los grupos de estudios esta correlación lineal desaparece (Figura 4).

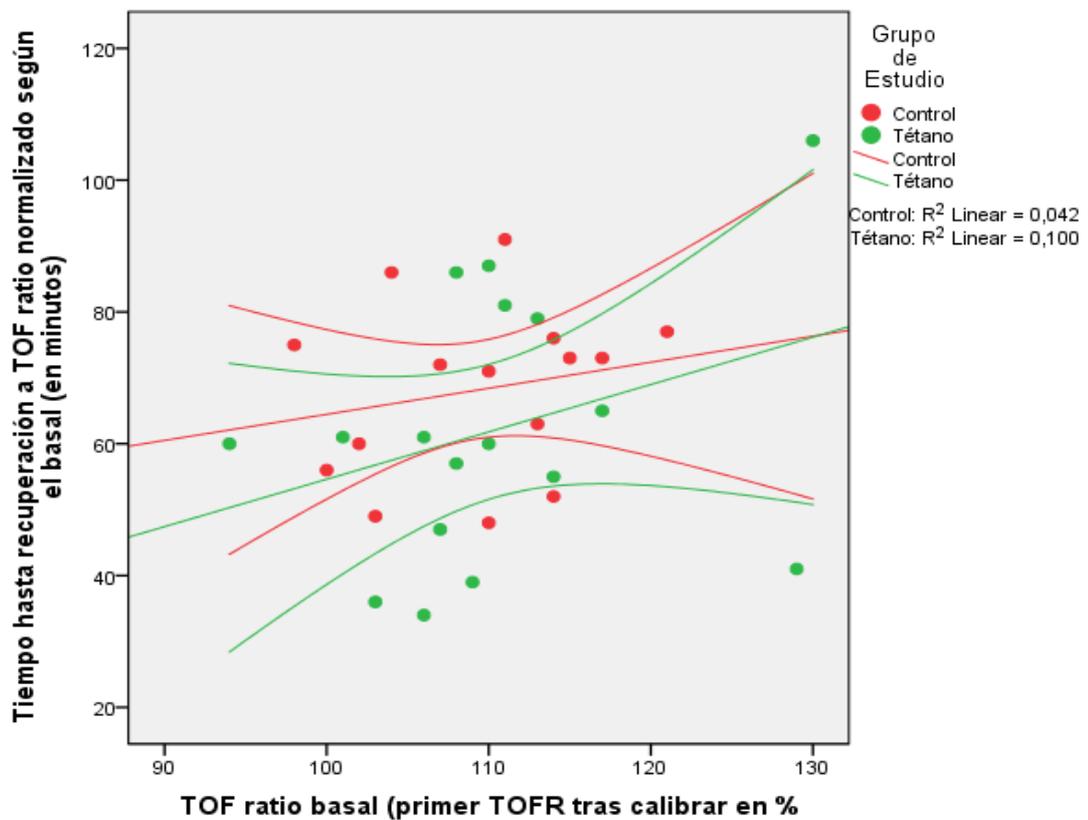


Figura 4. Correlación entre valores basales de TOF-ratio y la diferencia en tiempo entre valores de TOF-ratio 0,9 crudos y los normalizados según los valores de TOF-ratio basales. Se dibuja la recta de regresión con las bandas de confianza 95% de la media para los dos grupo por separado. Se observa como la relación lineal débil se anula.

La sensibilidad registrada por el monitor tras la calibración se muestra en la TABLA 9 y en la Figura 5.

TABLA 9. *Sensibilidad del monitor tras la calibración.*

	Grupo de estudio		Diferencia (IC95%)
	Control (N=22)	Estudio (N=22)	
Sensibilidad	214,6 (63,2)	160,55 (76,1)	54,0 (11,5-96,6) p= 0,014

Los datos se expresan en media (desviación estándar).

Se observó que la sensibilidad era significativamente más elevada en el grupo control (diferencia 54,0 IC95%: 11,5-96,6).

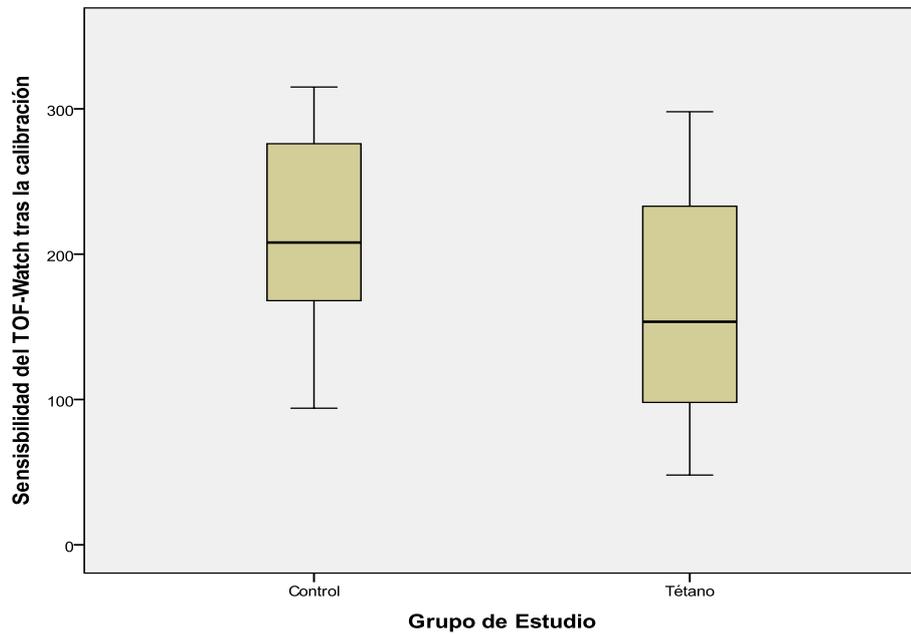


Figura 5. Diagrama de caja de sensibilidad del monitor tras la calibración según los grupos.

La intensidad del estímulo tras la calibración es de 55mA (rango intercuartilico:10) y 60 mA (rango intercuartilico:10) de mediana en los grupos control y de estímulo tetánico respectivamente (TABLA 10 y Figura 6).

TABLA 10. Intensidad de la estimulación ajustada por el monitor tras la calibración

	Grupo de estudio (N= número de sujetos)		p
	Control (N=22)	Estudio (N=22)	
Intensidad de estímulo tras la calibración (en mA)	55,0 (10)	60,0 (10)	0,407

Los datos se expresan en mediana (rango intercuartilico).

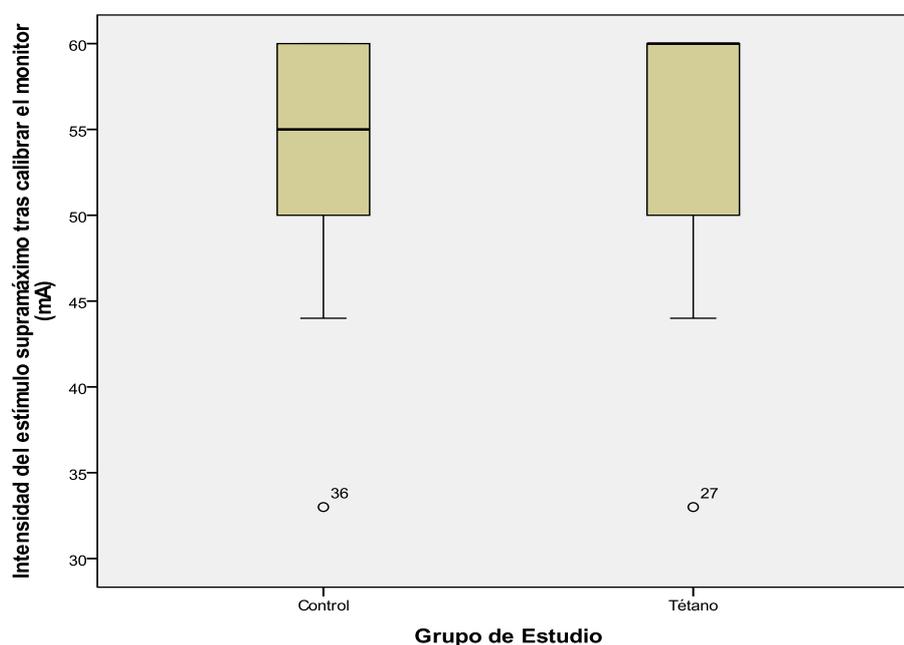


Figura 6. Diagrama de caja de la intensidad del estímulo del monitor tras la calibración según los grupos de estudio.

Para lo que se refiere a T1 durante la recuperación (TABLA 11, Figura 7) , en el grupo control al 95% de la recuperación T1 es en promedio 90,7 (DS: 37,6) en el grupo control y 59,8 (DS:24,4) en el grupo de estudio. Hay cierta diferencia, aunque hay que considerar que estos valores están íntimamente relacionados con los valores de T1 previos por lo que no se puede se deben interpretar con cautela.

TABLA 11. Altura registrada como máxima durante la recuperación

	Grupo de estudio (N= número de sujetos)		Diferencia (IC95%) p= 0,006
	Control (N=19)	Tétano (N=18)	
T1 al 95% d la recuperación máxima	90,7 (37,6)	59,8 (24,4)	30,9 (9,6-52,3) p= 0,006

Los datos se expresan en media (desviación estándar).

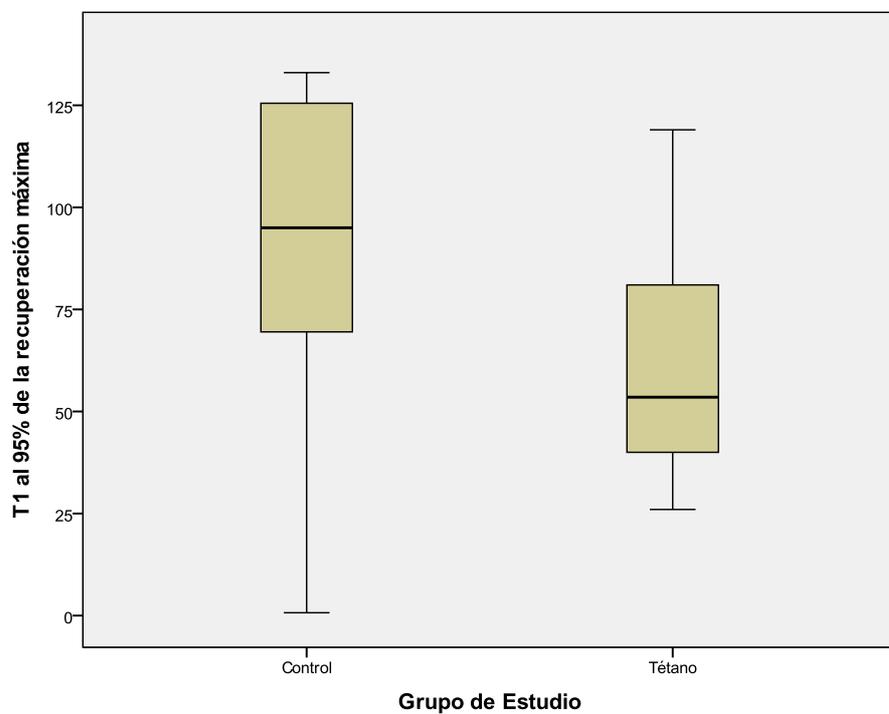


Figura 7. Diagrama de caja de T1 al 95% de la recuperación máxima según los grupos.

En la figura 8 se detallan los trazados típicos registrados por el monitor en los dos grupos.

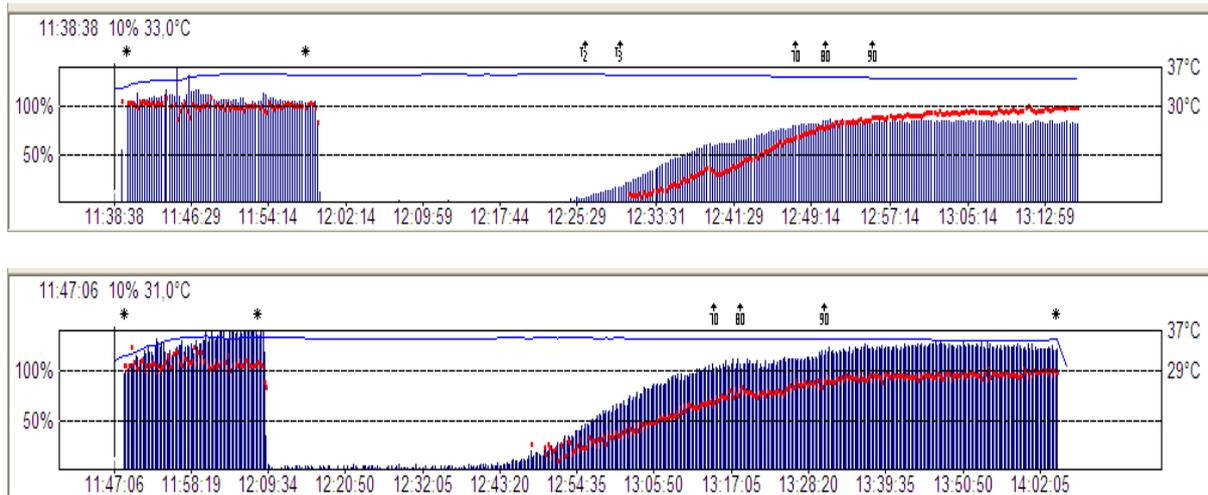


Figura 8. Registro de las respuestas en los dos grupos. La primera figura es de un paciente del grupo control y la segunda de un paciente del grupo de estudio con estímulo tetánico previo a la calibración. La escala temporal (que se puede ver en la parte de abajo del trazado) no es la misma por lo que el periodo de estimulación del segundo paciente aparece más corto en la figura aunque sea de la misma duración.

5. DISCUSIÓN

Desde hace tiempo se conoce que la morbilidad laríngea puede ser considerable tras una maniobra de intubación. Kambic et al.¹¹³ utilizando una laringoscopia indirecta con espejo en el postoperatorio inmediato observaron una incidencia de morbilidad laríngea de 6,2% (hematoma o laceración de cuerda vocal) en una cohorte de 1000 pacientes. En una revisión sistemática publicada recientemente¹¹⁴ sobre morbilidad laríngea e intubación traqueal el grado de relajación muscular se contó entre los factores involucrados en la aparición de complicaciones laríngeas tras la intubación.

La indicación principal para la utilización de los fármacos BNM es facilitar la laringoscopia durante la intubación orotraqueal para ventilación mecánica durante anestesia general. Entre otros efectos, los fármacos BNM permiten una parálisis de las cuerdas vocales durante la maniobra de intubación que limita la morbilidad laríngea. Esta práctica ha sido largamente aceptada durante mucho tiempo y aunque más recientemente se han desarrollado técnicas anestésicas que prescinden de su utilización (por ejemplo anestesia ambulatoria de corta duración con la utilización de dispositivos supraglóticos, inducción anestésica con agentes inhalatorios) hay evidencia reciente de que los fármacos BNM tienen un efecto beneficioso si se precisa intubar la tráquea.

Mencke et al.¹¹⁵ en un estudio aleatorizado y controlado observaron como la utilización de un fármaco BNM aumentaba la proporción de condiciones buenas de intubación y disminuía la incidencia de sintomatología laríngea (dolor de garganta, tos, dolor al habla) y la morbilidad laríngea tras evaluación de las cuerdas vocales con estroboscopia (menos incidencias de hematoma, granuloma o inflamación de cuerdas en el grupo de relajantes) en el grupo en que se empleaba relajantes.. En otro estudio más reciente¹¹⁶ se obtuvieron resultados similares. La mayoría de estas complicaciones suelen resolverse con tratamiento

sintomático aunque otras pueden adquirir carácter crónico (granulomas o estenosis subglóticas) y necesitar de tratamiento invasivo (tratamiento endoscópico de dilatación o exéresis).

En el estudio que se presenta se observó se observa como el fenómeno de facilitación tienen influencia sobre el tiempo de acción de una dosis estándar de fármaco BNM.

La repercusión del FF en el tiempo de inicio puede parecer pequeña dado que se trata de segundos pero dadas las posibles complicaciones de una intubación sin fármacos BNM parece razonable una vez que nos hemos decantado por la utilización de estos fármacos y hay que esperar el tiempo necesario para que estos actúen.

Este fenómeno que puede tener repercusiones importantes ha sido poco considerado hasta hace pocos años ¹¹¹, aunque los investigadores dedicados al estudio del BNM eran conocedores de su existencia y de forma empírica aplicaban ya en décadas pasadas un estímulo tetánico en el proceso de calibración del monitor porque habían observado que acortaba el periodo de estabilización basal. A pesar de dicho empirismo hay muchos estudios antiguos e incluso relativamente recientes ¹¹⁷ en que se proporciona una descripción de una estabilización basal del registro tras solo dos minutos de estímulo. Actualmente las guías sobre investigación con fármacos BNM ¹⁹ recogen esta problemática y recomiendan una estabilización basal cuidadosa, sin embargo en la práctica clínica este fenómeno no es tomado en consideración.

Existe evidencia en la literatura de la influencia del FF sobre los tiempo de inicio de acción de los fármacos BNM registrados en MMG ¹⁰⁸ sin embargo, hasta donde sabemos y según la bibliografía revisada, no hay ningún estudio que analice el fenómeno en condiciones clínicas habituales y con enfoque en la AMG. Asimismo hay evidencia de que el FF se presenta

también cuando se registra la respuesta muscular con otros tipos de monitorización ¹¹⁸ (MMG y fonomiografía, pareciendo la menos afectada la EMG ¹¹⁹) aunque afecta más cierto tipos de músculos (*el musculo corrugator supercilii* es relativamente insensible). Este estudio se centra en investigar la repercusión del FF en las condiciones de monitorización más cercanas posibles a la práctica habitual en el quirófano por lo que investiga la AMG y la monitorización del musculo aductor del pulgar.

El fenómeno de facilitación se objetiva en el grupo control en el que se observa un progresivo aumento de las respuestas del pulgar al estímulo eléctrico reflejado en el aumento de T1 de aproximadamente un 45% de su valor basal.

Kopman et al. ¹¹¹ investigaron este el fenómeno de facilitación en varios tipos de estimulación eléctrica (single twitch y TOF) y observaron que la respuesta muscular registrada con AMG aumentaba de una manera proporcional al número de estímulos administrados hasta llegar a una zona de meseta. El aumento de respuesta era aproximadamente del 50% según el tipo de estímulo. Zhou et al. ¹²⁰ en un estudio en niños, analizaron el fenómeno de facilitación con un protocolo basado exclusivamente en estímulos TOF y observaron como este fenómeno estaba presente con características similares a los adultos a partir de los 12 meses de edad, mientras que en los neonatos dicho fenómeno era menor. Los autores explican los hallazgos del estudio por la posible inmadurez de la unión neuromuscular y la incapacidad de niños menores de 12 semanas de mantener un estímulo tetánico. Por otra parte en este estudio se confirman las otras características del FF (aumento progresivo y proporcional al número de estimulaciones administradas y estabilización en una meseta tras 10-15 minutos).

En el presente estudio se observa el aumento progresivo de la respuesta T1 y la llegada llega a una meseta en torno a los 15-18 minutos. La explicación biológica del FF reside en el que las estimulaciones repetidas provocan un aumento en la fosforilación de las cadenas ligeras de miosina que en modelos animales ha evidenciado ser proporcional al FF ¹²¹. Este aumento de la fosforilación aumenta la sensibilidad de la célula al calcio con consecuente aumento de la fuerza de contracción muscular ¹²². Por otra parte se observa como los valores de TOFr son relativamente independientes del FF y no se vió un aumento proporcional del valor de TOFr con el aumento de T1 debido al hecho que el FF influencia por igual los cuatro estímulos del tren de cuatro. Así este tipo de estimulación, ejerciendo como su propio control, es menos influenciado por cambio de la línea basal de los estímulos.

El hecho de que el FF influya sobre todos y cada uno de los estímulos pueden tener en teoría una repercusión sobre las mediciones convencionales que describen la recuperación del BNM. Martin Flores et al. ¹²³ observaron en un modelo animal como el hecho de no asegurar una estabilización basal de las respuestas (en el estudio simplemente se calibraba el monitor y se administraba el fármaco BNM, una situación muy similar a la práctica habitual) antes de administrar el fármaco BNM hace que la altura de los estímulos sigan aumentando en la recuperación con la consecuente subestimación de los tiempos de recuperación que se basan en la lectura de un solo estímulo como por ejemplo la DUR25% que es el tiempo en el que el estímulo registrado por el monitor ha vuelto al 25% de su valor inicial. El diseño experimental de nuestro estudio es diferente ya que la estimulación repetida durante 20 minutos se efectúa en los dos grupos por lo que se puede suponer razonablemente una estabilización satisfactoria de la línea basal. Aun así, los resultados evidencian cierta diferencia entre los grupos en este parámetro así como cierta variación en el tiempo de

recuperación de TOFr a 0,9 (los cuatro estímulos están en teoría influenciados por el FF). Cabe destacar que la calibración se efectúa antes del periodo de estimulación, así que si en el grupo control asumimos como valor de 100% verdadero el obtenido al final de la estimulación (que en promedio es 45% mayor aproximadamente), DUR25 podría estar subestimado en este grupo con un consecuente aumento de la diferencia con el grupo estudio. Debido al diseño del estudio (pacientes de práctica clínica habitual y siendo el objetivo principal del estudio el tiempo de inicio de acción y la cuantificación del FF antes de la administración del fármaco BNM) se han excluido del análisis los sujetos a quienes se administró un fármaco reversos del BNM al finalizar la cirugía con consecuente pérdida de tamaño muestral para las variables de recuperación. Creemos que esta es la razón de la no significación estadística de estos resultados en la recuperación y sería interesante plantear otra investigación con estas variables como objetivo principal dado que hay pocos estudios que analicen este aspecto. Las publicaciones recientes recogen las recomendaciones de Estocolmo y hacen especial hincapié en la estabilización basal del monitor con periodos de estabilización de hasta 30 minutos¹⁰⁵ o con administración de estímulos tetánicos¹²⁴ y se centran en otros aspectos como la comparabilidad entre tipos de monitores diferentes. Sin embargo esta estabilización no se lleva a cabo *de facto* nunca en condiciones clínicas normales (simplemente se recomienda la calibración del monitor utilizando una de las modalidades integradas en el mismo aparato, aunque esto como hemos observado en la presente investigación no elimina el FF) por lo que consideramos de interés una evaluación en profundidad de estos parámetros.

La calibración del monitor se lleva a cabo con una finalidad doble: por un lado establecer un estímulo supramáximo y asegurar el reclutamiento de todas las fibras musculares y por otro

ajustar el valor de T1 control al que se referirán los demás registros. Este estudio pone en entredicho ambas finalidades de la calibración sobre todo la validez del valor control sin no se ha obtenido previamente una estabilización del valor basal. En otras palabras un valor control que no se ha estabilizado es de utilidad discutible y puede ser incluso incorrecto basarse en datos erróneamente controlados. El estímulo TOF es más robusto frente este tipo de errores dada su característica de ejercer de su propio control por lo que es un test de extrema utilidad en la práctica clínica diaria en las que las condiciones de monitorización puede no ser ideales. Por otra parte la duda metodológica de fondo permanece, es decir si no podemos asegurar un valor basal estable no podemos afirmar con seguridad si el registro del monitor tiene una correlación con la evolución clínica del BNM y la ocupación de receptores a nivel molecular.

Los datos recogidos sobre los ajustes del monitor tras la calibración enseñan una diferencia significativa entre los grupos en la sensibilidad que el aparato determina automáticamente. El hecho de administrar un estímulo tetánico hace que el monitor fije una sensibilidad significativamente menor (diferencia de 54,0, IC95% 11,5-96,6. El parámetro tiene una escala de 1-512). Esto puede tener cierta repercusión sobre como el monitor registra los estímulos aunque la literatura al respecto es extremadamente escasa . Por otra parte la intensidad del estímulo (otra vez marcada automáticamente durante el proceso de calibración) se mantienen elevada en los dos grupos con unas medianas de 55 y 60 mA para el grupo control y el grupo de estudio respectivamente por lo que el estímulo se demuestra elevado independientemente del grupo de estudio. El estímulo TOFr una vez más se demuestra extremadamente robusto a las variaciones de las condiciones e intensidad de estimulación ya que es suficiente un estímulo de 10 mA superior a la intensidad umbral (la intensidad de

estímulo que genera respuesta motora registrable) para obtener un trazado fiable ¹²⁵. Esta característica ha sido aprovechada en varios estudios recientes sobre metodología de la monitorización ¹²⁶ y sobre bloqueo neuromuscular residual ¹²⁷. La presente investigación reitera que se necesitan estimulaciones de intensidad elevada para conseguir reclutar todas las fibras musculares.

A pesar de ser una medida muy robusta hay evidencia en la literatura ¹⁰⁵ de que los valores basales de TOFr registrado con AMG suelen ser mayores de 100% y se ha visto como esto puede influir sobre el valor real del TOFr 0,9 en la recuperación ya que el valor que retorna el monitor no tiene en cuenta este aspecto. Se ha propuesto como medida de control la normalización de los valores obtenidos en la recuperación a los valores basales.

Gran parte del conocimiento en monitorización del BNM se basa en estudios llevados a cabo con la MMG, cuya metodología se basa en la medición de la contracción isométrica de un músculo en respuesta a un estímulo eléctrico. Tras calibrar este monitor los valores de TOFr suelen variar en el rango de 0,9-1 ¹⁰⁶. La AMG es un método relativamente novedoso que se introdujo a finales de los años 80 y gracias a su simplicidad y ergonomía se ha impuesto como el método de elección en la monitorización del BNM e incluso ha ido desplazando la MMG en el campo de la investigación. Sin embargo la calibración de este tipo de monitor no proporciona valores en el mismo rango de TOFr sino que los valores habituales son 1,10-1,15 en incluso pueden llegar a ser más elevados como 1,47 ¹⁰⁵. Esta discrepancia ha sido propuesta como una de las posibles explicaciones de porque los dos métodos no se puedan utilizar indiferentemente en los estudios de farmacodinamia que evalúan el efecto de una dosis de fármacos BNM ^{20-21, 91, 128-129} y que los resultados obtenidos en dichos estudios no puedan ser comparables. Se ha propuesto como medida de calibración adicional para la

AMG la utilización de una precarga aplicada al movimiento del pulgar para controlar el problema de la variabilidad de la posición del pulgar en medidas repetidas y la normalización de los datos según el valor de TOFr obtenido de manera basal. Claudius et al.¹⁰⁶ en un estudio aleatorizado comparaban en los mismos pacientes los datos obtenidos con MMG y con AMG (aplicando una precarga y normalizando los datos) aplicando cada monitor en un brazo. El acuerdo entre las dos metodologías se valoró aplicando el método de Bland-Altman¹³⁰ que valora el sesgo entre las diferencias promedio de las medidas y los límites de acuerdo del intervalo donde se sitúa el 95% de las diferencias entre estas medias. Los autores observaron que la aplicación de una precarga mejoraba la precisión de las medidas aceleromiográficas aunque aumentaba el sesgo con respecto a MMG. La normalización de los datos disminuía el sesgo y este se eliminaba al normalizar también los datos de la MMG (aunque los límites de acuerdo seguían siendo muy amplios). Otro hallazgo importante fue que el sesgo entre las medidas iba aumentando a medida que aumentaba el tiempo de estimulación. Heier et al.¹²⁶ establecieron una correlación entre valores de TOFr normalizados y variables de recuperación clínica. En voluntarios sanos y midiendo el TOFr con AMG (a nivel del pulgar utilizando precarga y normalización), analizaron su correlación con los test de función pulmonar y pruebas clínicas. La capacidad vital volvía a parámetros basales con un TOFr mayor que 0,9 y entre la batería de pruebas clínicas evaluadas ninguna cumplía un perfil de sensibilidad adecuado siendo algunas (capacidad de sustentar la cabeza, protrusión de lengua, apertura ocular) demasiado poco sensibles (normales a valores de TOFr de 0,4-0,5) y otras (capacidad de focalizar la mirada) demasiado sensibles (normalizándose incluso después de la recuperación aceleromiográfica). Parece claro que para que los datos puedan ser comparables con otros estudios la normalización y precarga parece razonable,

pero existe controversia sobre si la normalización es compatible con la utilización del AMG en la práctica clínica diaria ¹³¹⁻¹³³. Estudios incluso muy recientes que están enfocados en la valoración de la recuperación del BNM no utilizan la normalización de los datos ¹³⁴⁻¹³⁵. En el presente estudio hemos observado una diferencia entre los tiempos de recuperación según se utilicen datos normalizados o no (tiempo de recuperación a TOFr 0,9: 70,13 (14,9) en el grupo control frente a 62,1 (21,2) en el grupo de estudio, diferencia 8,0 (IC95%-4,6-20,7) $p=0,204$) aunque la diferencia de tiempos entre valores crudos y normalizados (TABLA 8) no sea estadísticamente significativa. Los valores crudos también mostraban diferencia entre los grupos aunque esta no fuera significativa sugiriendo una influencia del FF en estos valores aunque la potencia del estudio fue inadecuada en este sentido. Aunque los datos de los tiempos normalizados sean diferentes a los valores crudos con resultados similares a los publicados en la literatura ¹⁰⁵ el hecho de normalizar no elimina la diferencia entre los dos grupos. Asimismo se ha explorado la potencial relación entre valor basal de TOFr y la diferencia de tiempos entre valores normalizados y crudos de TOFr 0,9 durante la recuperación, observándose una moderada relación lineal ($R^2: 0,497$) sin embargo esta relación desaparece si se analizan separadamente el grupo control y de estudio sugiriendo que el FF no influye sobre esta relación (este hecho se corrobora aún más examinando los valores de TOFr basal en los dos grupos que no presentan diferencias significativas). Por lo tanto parece existir cierta influencia del FF sobre los valores crudos de TOFr y la normalización de los datos obtenidos en el presente estudio ofrece resultados similares a los de la literatura. En consecuencia parece razonable desde el punto de vista metodológico recomendar la comunicación de los resultados según sus valores normalizados siempre que sea posible para permitir una correcta comparación entre estudios (eliminando posibles sesgos debidos a

distribuciones muestrales diferentes de TOFr basal. Sin normalizar los tiempos de recuperación de TOFr 0,9 obtenidos en muestras con valores de TOFr basal diferentes pueden no ser comparables). El problema de la traducción de esta metodología en el contexto de la práctica clínica es muy pertinente y debatido actualmente entre los expertos ¹³²⁻¹³³. Mientras la aplicación de una precarga no parece causar dificultades adicionales a la utilización de la AMG, la normalización de los datos supone disponer del tiempo para poder calibrar satisfactoriamente el monitor con razonable seguridad de poder mantener el posicionamiento del brazo libre de interferencias que pueden causar artefactos en las mediciones (cambios de posición del paciente, cambios de posición del brazo etc.). En un escenario real de quirófano este objetivo parece ambicioso por una parte y contraproducente por otra para la difusión del monitor de relajación neuromuscular, monitor no tan extendido como debiera entre la comunidad de los anestesiólogos. De ahí que se hayan propuesto otras soluciones para obviar este problema como por ejemplo un algoritmo simplificado de TOF que registre el ratio del segundo estímulo (T2) cuando este sea mayor que T1 y redondee los TOFr >1 a 1 (un algoritmo similar al que utiliza el monitor TOF-Watch S ⁽¹³⁶⁾) aunque todavía no se haya verificado la idoneidad de este método en un estudio aleatorizado. En nuestra opinión este algoritmo aunque permita eliminar valores de TOFr mayores de 1 a la hora de calibrar el monitor puede llevar a una pérdida de información en los datos de la fase de recuperación. Un enfoque sencillo que no se basa en la manipulación del registro del AMG es simplemente considerar un TOFr de 1 como valor que asegura de forma fiable una recuperación aceptable de la fuerza muscular que interese no solo la musculatura respiratoria sino también los otros grupos musculares más sensibles a la acción de los fármacos BNM como los de la vía área superior. Algunos autores sugieren esta medida como deseable ¹²⁶ sobre todo cuando no es

posible disponer de datos normalizados. Como parte de este enfoque dirigido a una monitorización práctica en situaciones reales de clínica, si no se puede por el motivo que fuera obtener una calibración del monitor, se puede tener una razonable fiabilidad de datos administrando un estímulo tetánico y fijado la intensidad del estímulo a 55 mA para asegurar una estimulación supramáxima. Con esta metodología se pueden obtener datos que no distan mucho de los normalizados y que pueden ser una buena aproximación cuando el gold standard de la monitorización no sea alcanzable.

Otro aspecto importante en la valoración del BNM es la relación que existe entre el estímulo T1 y el TOFr. Esta relación ha sido de gran importancia desde el principio de la monitorización neuromuscular y revistió gran importancia en la elección del umbral de TOFr de 0,7 como marcador de recuperación. Hace más de treinta años al establecer este umbral Ali et al.⁸⁷ observaron utilizando con MMG que a este nivel de bloqueo el volumen minuto respiratorio volvía a valores casi basales y además con un TOF de 0,7 el nivel de T1 había recuperado su valor control y los estudios raramente seguían registrando la recuperación más allá de este umbral. Estos resultados se corroboraron en otros estudios con MMG¹³⁷⁻¹³⁸.

Existe evidencia de que la AMG no sigue este patrón de relación T1/TOFr y en particular una recuperación de T1 al valor control no suele ocurrir con un TOFr de 0,7. Los valores durante la recuperación de los estímulos usando la AMG son mucho más variables y no mantienen una relación con el valor de TOFr de manera que se prevé la posibilidad de que al acabar la fase de recuperación el valor de los estímulos individuales sea diferente del valor control y se insta a normalizar los valores de la recuperación a este “nuevo” valor control¹⁹⁻²⁰. El FF puede tener cierta repercusión en esta relación y se ha documentado como los valores de los estímulos individuales pueden ir incluso más allá del valor control (con valores que excedan

el 100%)¹¹¹. En animales¹²³ se observó como una calibración sin estabilización previa de la línea basal podía llegar a lectura de estímulos individuales que superaran el valor control. En el presente estudio los valores de T1 al 95% de la recuperación máxima son de 90,7 (37,6) en el grupo control y de 59,8 (24,4) en el grupo de estudio con estímulo tetánico (IC95% de la diferencia: 30,9 (IC95%: 9,6-52,3) y se observa como mientras que en grupo control los valores se asemejan más al control tras calibrar (aunque con variabilidad importante) los valores del grupo de estudio se acercan más al valor tras el periodo de estimulación previo. A pesar de estos hallazgos la influencia del FF se intuye sobre los resultados de DUR25% y de TOF-r 0,9 aunque para poder inferir conclusiones habría que diseñar un estudio con la potencia de tamaño muestral adecuada.

Este estudio tiene varias limitaciones. Debido a las características del diseño (monitorización en condiciones “cotidianas” de quirófano) se preveía posibles complicaciones a la hora de obtener una señal estable, una calibración eficaz y posibilidad de mantener el posicionamiento del brazo. Estos problemas inherentes con la tecnología utilizada llevaron a la pérdida de 4 sujetos tras el reclutamiento. En previsión de estas dificultades se había incluido un porcentaje esperado de pérdidas en el tamaño muestral de modo que el tamaño calculado para una potencia estadística adecuada para valorar el objetivo principal (tiempo de inicio de acción del fármaco BNM) se ha conservado.

Existe evidencia en la literatura sobre diferencias relacionadas al sexo en las respuestas a los fármacos en general y a los fármacos utilizados en anestesia en particular. Las mujeres en edad fértil están sometidas a cambios hormonales durante el ciclo menstrual que producen cambios sobre la masa muscular y tiene repercusión sobre el funcionamiento de otros sistemas enzimáticos (como el sistema CYP450 hepático) y receptores neuronales (efecto directo de la

progesterona sobre los receptores GABAérgicos o alteraciones de la concentración de opioides endógenos)¹³⁹. En el presente estudio existe una leve diferencia no significativa entre la composición de los grupos de estudios en lo que a sexo se refiere por lo que no se ha efectuado análisis controlando por este factor. Por otra parte sería interesante estudiar si hay una posible diferencia ligada al sexo en otra investigación diseñada con esta finalidad específica.

La vía venosa para administración de fármacos se insertó por protocolo en el brazo no dominante por lo que la monitorización se aplicaba al brazo dominante. Existe la posibilidad de que en algún paciente por dificultad técnica la colocación de la cánula no haya seguido este protocolo. Claudius et al.¹⁴⁰ demostraron recientemente que no hay diferencias entre la monitorización de brazo dominante o no dominante en un mismo paciente por lo que excluimos este tipo de sesgo.

Se ha utilizado como dosis de fármaco BNM la dosis estándar del fármaco utilizado de manera rutinaria en el servicio de Anestesiología donde se ha llevado a cabo el estudio. El tiempo de inicio de acción del fármaco BNM está sujeto a factores farmacocinéticos como el volumen de distribución y la perfusión tisular del músculo. Para asegurar condiciones constantes a nivel muscular hemos aplicado medidas de normotermia y mantenido la estabilidad hemodinámica durante la recogida de datos. Otro parámetro que influye en los tiempos de acción de los relajantes es la cantidad de dosis o de manera más precisa la masa de fármaco administrada dado que para que el BNM pueda actuar debe penetrar en la hendidura sináptica. Un mayor número de moléculas permite un mayor flujo hacia los receptores de acetilcolina en esta etapa limitante¹⁴¹.

La teoría que explica este fenómeno farmacocinético es la teoría de la difusión tamponada, (buffered diffusion) y ha sido verificada con estudios de simulación ¹⁴². Asimismo esta teoría permite dar una explicación sobre la relación inversamente proporcional que existe entre la potencia de un BNM y su velocidad de acción. Los BNM de acción más rápida como el rocuronio se utilizan en dosis más elevadas por su menor potencia (mayor dosis para mantener la misma ED95, la dosis para producir una depresión de la respuesta muscular del 95%) y por consiguiente actúan más rápido al penetrar más moléculas en la hendidura sináptica. Para valorar un tiempo de inicio más alargado se hubieran podido utilizar otros fármacos (por ejemplo cis-atracurio que tiene un tiempo de inicio de acción más lento) o el rocuronio pero a una dosis menor con el objetivo de magnificar el tiempo de inicio y que las diferencia entre los dos grupos fueran mayores y más visibles en términos absolutos. Sin embargo se optó para conservar el fármaco y la dosis protocolaria en un intento de reproducción de las condiciones normales de práctica clínica.

Por otra parte no se utilizó una dosis menor de rocuronio dado que eso hubiera podido ocasionar nivel de bloqueo neuromuscular subóptimo y hubiera podido interferir con el normal desarrollo del procedimiento quirúrgico. Aunque la diferencia encontrada en los tiempos de inicio entre el grupo control y el grupo de estudio es en el orden de segundos en términos porcentuales no es desdeñable (un 25-30% de diferencia).

Por lo que se refiere a los objetivos secundarios, la limitación principal ha sido no disponer de una muestra adecuada para confirmar a nivel estadístico que exista cierta influencia del FF sobre los tiempos de recuperación. Esto se debe a que una vez más dado el diseño del estudio en varios casos la cirugía se terminó antes de que la recuperación espontánea se hubiese completado con la consecuente pérdida de muestra que se acentúa cuanto más avanzada es la

variable de recuperación, esta limitación hubiese podido subsanarse eligiendo solamente indicaciones quirúrgicas largas. Sin embargo este tipo de elección hubiese podido causar el problema opuesto pudiendo generar situaciones en las que la intervención necesitará de una reinyección de fármaco BNM acortando igualmente la recuperación espontánea tras una dosis única y la influencia de otros factores hubiera sido inevitable.

6 - CONCLUSIONES

Las conclusiones de este estudio son:

1. El fenómeno de facilitación (staircase phenomenon) obtenido durante la monitorización neuromuscular mediante AMG en el músculo aductor del pulgar produce prolongación de inicio de acción de una dosis de rocuronio de 0,6 mg/kg.
2. El fenómeno de facilitación alarga los tiempos de recuperación hasta el 25% de la altura del estímulo T1 y el tiempo hasta la recuperación espontánea de un valor de TOF-r de 0,9.
3. Los valores del tiempo de TOFr normalizados según el valor control no se ven influenciados por el FF. Asimismo la relación lineal entre la medición basal de TOFr y la diferencia de tiempos entre valores crudos y normalizados de TOFr 0,9 no puede ser explicada por dicho fenómeno.
4. La administración de un estímulo tetánico lleva la calibración a ajustar un valor de sensibilidad significativamente menor por lo que el monitor es más sensible a los movimientos del pulgar.

7 - ANEXOS

ANEXO 1. Hoja de información al paciente y consentimiento informado.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE**1. INTRODUCCIÓN:**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

En el contexto del bloqueo neuromuscular y su monitorización (una técnica usada normalmente en la anestesia general que consiste en suprimir la fuerza muscular para que el cirujano pueda llevar a cabo la intervención), se denomina "fenómeno de facilitación" el hecho de que repetidas estimulaciones eléctricas administradas a un nervio motor resultan en contracciones musculares de amplitud creciente en la musculatura correspondiente. Es un fenómeno fisiológico normal ya

conocido. El presente estudio se propone medir su amplitud y estudiar las interacciones que dicho fenómeno tiene con la monitorización neuromuscular rutinaria (la que se utiliza siempre en el quirófano) en pacientes sometidos a anestesia general.

En el desarrollo de la investigación NO será utilizada ninguna técnica ni fármacos que no estén ampliamente aceptados y utilizados en la práctica anestésica rutinaria. Se procederá sin embargo a un estudio y análisis del trazado de la monitorización neuromuscular (efectuado con técnicas estándar) para estudiar específicamente el “fenómeno de la escalera”.

Es decir, desde el punto de vista de Ud. como paciente, no va a percibir ningún tipo de molestia, ni se va a emplear nada que no se use en otra intervención normal y para otro paciente cualquiera.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:

El riesgo principal asociado: **No hay ningún riesgo adicional a los que se la habrán explicado en la visita preanestésica respecto a la anestesia general** (y que figuran en el documento estándar de Consentimiento Informado de la Consellería de Sanitat y que puede consultar aquí: http://www.san.gva.es/web/dgoeicap/guia-ci-castellano/-/document_library_display/50Lu/view/512050;jsessionid=2E85100277F537EF06BBDDAEB5F182AE.alsis1). Por tanto son los riesgos que acompañan cualquiera anestesia general con relajación muscular.

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar a la mejor comprensión de los mecanismos fisiológicos de la relajación muscular y a una mejor monitorización intraoperatoria. Por extensión ayudará a mejorar la seguridad respecto al empleo de estos fármacos en lo sucesivo.

Además, según su condición clínica esta información podrá o no ser aprovechada en su propia salud.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Como ya previamente mencionado en el desarrollo de la investigación NO será utilizada ninguna técnica ni fármacos que no estén ampliamente aceptados y utilizados en la práctica anestésica rutinaria por lo tanto no se existe ningún tipo de tratamiento alternativo.

6. N° DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio Dr. Mazzinari en el número de teléfono Extensión (Hospital de Manises) 8003/8023

7. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, n° de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será

para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

8. COMPENSACIÓN ECONÓMICA

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna.

9. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio que se descubra durante su participación y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque consideren que usted no está

cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio: EL FENOMENO DE FACILITACIÓN Y SUS IMPLICACIONES EN LA MONITORIZACIÓN NEUROMUSCULAR DURANTE ANESTESIA GENERAL

Yo, *(nombre y apellidos)*.

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.

He hablado con: *(nombre del Investigador)*

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:
Fecha:

Nombre:
Fecha:

IMPRESO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LOS SUJETOS A INCLUIR EN EL PROYECTO DE INVESTIGACION

TÍTULO: Fenómeno de facilitación y sus implicaciones en la monitorización neuromuscular durante anestesia general

INVESTIGADOR PRINCIPAL: Dr. Guido Mazzinari; Dr. Carlos L. Errando Oyonarte;

***OBJETIVOS:** El objetivo del presente estudio es medir la magnitud del “fenómeno de la escalera” en pacientes sometidos a anestesia general y sus efectos sobre el tiempo de acción de un fármaco bloqueante neuromuscular*

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO

En el contexto del bloqueo neuromuscular y su monitorización (una técnica usada normalmente en la anestesia general que consiste en suprimir la fuerza muscular para que el cirujano pueda llevar a cabo la intervención), se denomina “fenómeno de la escalera” el hecho de que repetidas estimulaciones eléctricas administradas a un nervio motor resultan en contracciones musculares de amplitud creciente en la musculatura correspondiente. Es un fenómeno fisiológico normal ya conocido. El presente estudio se propone medir su amplitud y estudiar las interacciones que dicho fenómeno tiene con la monitorización neuromuscular rutinaria (la que se utiliza siempre en el quirófano) en pacientes sometidos a anestesia general. En el desarrollo de la investigación **NO será utilizada ninguna técnica ni fármacos que no estén ampliamente aceptados y utilizados en la práctica anestésica rutinaria.** Se procederá sin embargo a un estudio y análisis del trazado de la monitorización neuromuscular (efectuado con técnicas estándar) para estudiar específicamente el “fenómeno de la escalera”. Es decir, desde el punto de vista de Ud. como paciente, no va a percibir, ni se va a emplear nada que no se use en otra intervención normal y para otro paciente cualquiera.

Si Ud. está de acuerdo, libremente firme el Anexo que para este fin se ha añadido en el impreso de autorización.

Si Ud. está de acuerdo, libremente firme el consentimiento de participación en este estudio que para este fin se ha añadido al final de este impreso.

RIESGOS Y BENEFICIOS

El riesgo principal asociado: No hay ningún riesgo adicional a los que se la habrán explicado en la visita preanestésica respecto a la anestesia general (y que figuran en el documento

estándar del Servicio de Anestesiología de Consentimiento Informado). Por tanto son los riesgos que acompañan cualquiera anestesia general con relajación muscular.

Con su participación en este estudio, usted va a ayudar a la mejor comprensión de los mecanismos fisiológicos de la relajación muscular y a una mejor monitorización intraoperatoria. Por extensión ayudará a mejorar la seguridad respecto al empleo de estos fármacos en lo sucesivo.

Además, según su condición clínica esta información podrá o no ser aprovechada en su propia salud.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Su participación en este estudio es totalmente voluntaria y no recibirá remuneración alguna.

Como paciente, el rechazo a participar no supondrá ninguna penalización o ni afectará en modo alguno a la calidad de la asistencia sanitaria que reciba.

CONFIDENCIALIDAD

Toda la información obtenida será confidencial, los datos recogidos se introducirán, por el Equipo investigador, en una base de datos para realizar el análisis de los mismos pero su nombre no aparecerá en ningún documento del estudio, sólo se le asignará un número codificado. En concreto, las mediciones se identificarán con un número y se agruparan por grupos de estudio. En ningún caso se le identificará en las publicaciones que puedan realizarse con los resultados del estudio. Sin embargo, esta información podrá ser revisada por el Comité Ético de Investigación Clínica de este Hospital así como por organismos gubernamentales competentes.

El procedimiento de destrucción de las hojas de recogida de datos se realizará como habitualmente en el Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. Puede ejercer su derecho de acceso y rectificación de sus datos. También, si así lo desea, puede ser informado de los resultados del estudio

El estudio se realizará asegurando el cumplimiento de normas éticas y legales vigentes (Declaración de Helsinki).

Si tiene alguna duda o no entiende este texto consulte antes de firmar el documento con El Dr. Guido Mazzinari, con nº de teléfono 617335580, que es el médico responsable de esta investigación y le puede preguntar cualquier duda o problema que tenga relacionado con este estudio o consulte con sus familiares y, finalmente, si está de acuerdo firme este consentimiento. Se le entregará una copia.

Fdo.: Guido Mazzinari

Investigador Principal del Proyecto
Servicio de Anestesiología y reanimación y tratamiento del dolor
Tel: Ext 961972138

CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE SUJETO DE ESTUDIO

Yo,

He leído la hoja de información anterior.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con

- Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
- Cuando quiera.
 - Sin tener que dar explicaciones.
 - Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

- Doy mi consentimiento para que este material aparezca en informes y artículos de revista de publicaciones médicas.
Entiendo que:
- Mi nombre no será publicado.
 - El material no será utilizado para publicidad o embalaje.
 - El material no será utilizado fuera de contexto.

Firmado

Fecha.....

ANEXO 2. Hoja de Recogida de datos.

FENOMENO DE LA ESCALERA E IMPLICACIONES EN LA MONITORIZACION
NEUROMUSCULAR. PROTOCOLO DE TRABAJO.

Dr. Carlos L. Errando, Dr. Guido Mazzinari

¡CONFIDENCIAL!

Introducción . En el contexto del bloqueo neuromuscular y su monitorización, se denomina fenómeno de la escalera el hecho de que repetidas estimulaciones eléctricas administradas a un nervio motor resultan en contracciones musculares de amplitud creciente en la musculatura correspondiente. Este fenómeno fisiológico puede tener repercusiones en la fiabilidad y reproductibilidad de la monitorización neuromuscular del paciente en la anestesia general.

Premisas y objetivos. El objetivo del presente estudio es medir la magnitud del fenómeno de la escalera en pacientes sometidos a anestesia general y sus efectos sobre el tiempo de acción de un fármaco bloqueante neuromuscular (bnm, bromuro de rocuronio), así como en el tiempo de recuperación posterior.

Pacientes, materiales y métodos. Pacientes ASA I-II, aleatorizados en 2 grupos, sometidos a cirugía que no interesa la vía aérea. premedicación iv: atropina 0,1 mg.kg-1 y fentanilo 0,1mg. inducción anestésica con propofol 1,5-2,5 mg.kg-1. Inserción de mascarilla laríngea (o intubación orotraqueal si preciso) sin bnm. Mantenimiento de la anestesia con propofol 50-75 mcg.kg-1.min-1 (para mantener bis 40-60) y fentanilo (bolos de 0,10-0,15 mg según requerimientos). monitorización del bnm mediante aceleromiografía con el monitor TOF-watch sx y registro en el programa TOF-mon para windows, para análisis de los datos.

Grupo 1: calibración del monitor tof-watch sx. administración de estímulos tof (tren de cuatro) cada 15 segundos durante 20 minutos. tras este periodo se inyectará bromuro de rocuronio 0,6 mg.kg⁻¹.

Grupo2: antes de calibrar el monitor se administra un estímulo tetánico de 5 segundos supramáximo de 50 hz. tras éste se administrarán estímulos tof durante 20 minutos cada 15 segundos.

Parámetros a evaluar:

Respuesta a estímulos: (1) altura (en %) respecto a la línea de base del primer estímulo tras la calibración (basal, **tb**), (2) altura (en%) del último estímulo antes de la administración del bnm (postestabilización, **tes**).

Tiempos: (1) tiempo empleado para llegar al 50% del efecto de bloqueo máximo (**t50%**), (2) tiempo de acción del bnm (onset time, tiempo de inicio, **tmax**), que es el tiempo que transcurre para que el bnm llegue a su pleno efecto, y (3) el tiempo de recuperación (**t25-75**, tiempo empleado entre la recuperación del 25% y el 75% de la altura de la respuesta al estímulo tb). Los pacientes que requieran bolos suplementarios de bromuro de rocuronio durante la cirugía se excluirán de esta última medición.

Criterios de exclusión: embarazo, IMC >35 kg/m², vía aérea difícil prevista, enfermedad renal, enfermedad hepática, enfermedad neuromuscular, medicación previa que interfiera con la acción del bloqueo neuromuscular, alergia a cualquiera de los fármacos empleados.

FENÓMENO DE LA ESCALERA. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Date _____ Group 1|_| 2|_| Number _____

Patient

Sex (1)men|_|(2)woman|_|, Age____, weight____, height____ BMI:

Surgical procedure _____

Duration_____min.

FC

PAS

PAM

PAD

Min -20 -10 0 2 5 10 30

TOF-WATCH SX measures:

Tbasal %:

Tes:

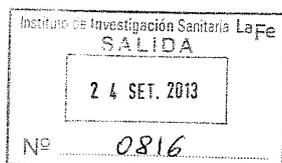
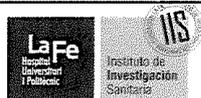
T50%:

Tmax:

T 25-75:

Commentaries

ANEXO 3. Autorización de la Comisión de Investigación



Dr/a. Guido Mazzinari
Servicio de Anestesia y Reanimación

Asunto: Autorización Inicio Estudio.

Valencia, 17 de Septiembre de 2013.

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente**.

A la vista de los dictámenes emitidos, el Proyecto de Investigación titulado: "EL FENOMENO DE FACILITACIÓN Y SUS IMPLICACIONES EN LA MONITORIZACIÓN NEUROMUSCULAR DURANTE ANESTESIA GENERAL", puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,



Dr. José V. Castell, PhD., MD.
Director General



Comisión de Investigación



El Dr. Guillermo Sáez Tormo, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital General Universitario de Valencia

INFORMA

Que la Comisión de Investigación de este Centro, tras revisar el Proyecto de Investigación titulado "*Fenómeno de la escalera e implicaciones en la monitorización neuromuscular*", cuyo investigador principal es el Dr. Guido Mazzinari.

CONSIDERA

Que dicho proyecto reúne las condiciones de necesidad, oportunidad y viabilidad de las tareas de investigación propuestas, el plan de recepción e integración del candidato y el valor añadido para este Centro, así como de aplicabilidad al Sistema Nacional de Salud, por lo que

ACUERDA

Informar favorablemente la solicitud para su realización.

Lo que firmo en Valencia, a 4 de marzo 2009

Fdo. Dr. Guillermo Sáez Tormo
Presidente de la Comisión de Investigación



8 - BIBLIOGRAFÍA

1. Hayes N, Bennett A, Baines A. Selective Ca²⁺-dependent interaction of calmodulin with the head domain of synapsin I. *Biochem J.* 1991; 255: p. 93-7.
2. Naguib N, Flood P, McArdle J, Brenner H. Advances in neurobiology of the neuromuscular junction. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology.* 2002; 96: p. 202-31.
3. Bowman W. Physiology and pharmacology of neuromuscular transmission, with special reference to the possible consequences of prolonged blockade. *Intens Care Med.* 1993; 19: p. 45-53.
4. Paton W, Waud D. The margin of safety of neuromuscular transmission. *J Physiol.* 1967; 191: p. 59-90.
5. Bowman W. Neuromuscular block. *British Journal of Pharmacology.* 2006; 147: p. S277-96.
6. Wilson G, Karlin A. Acetylcholine receptor channel structure in the resting, open and desensitized states probed with substituted cysteine accessibility method. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA.* 2001; 98(3): p. 1241-1248.
7. Corringer P. Nicotinic receptors at the amino acid level. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology.* 2000; 40: p. 431-58.
8. Fagerlund M, Eriksson L. Current concepts in neuromuscular transmission. *BJA.* 2009; 103(1): p. 108-114.
9. Burns B, Paton W. Depolarization of the motor endplate by decamethonium and acetylcholine. *J*

- of *Physiol.* 1951; 115: p. 41-73.
10. Jonsson M, Dabrowski M, Gurley D, Larsson O, Johnson E, Fredholm Bea. Activation and inhibition of human muscular and neuronal nicotinic acetylcholine receptors by succinylcholine. *Anesthesiology.* 2009; 104: p. 724-33.
 11. Timoteo M, Faria M, Correia-de-Sa P. Endogenous adenosine prevents post-tetanic release facilitation mediated by alpha3beta2 nicotinic autoreceptors. *European Journal of Pharmacology.* 2003; 464: p. 115-25.
 12. Griffith HE JG. The use of curare in general anesthesia. *Anesthesiology.* 1942; 3: p. 418-20.
 13. Jenkison D. The antagonism between tubocurarine and substances which depolarize the motor end-plate. *J Physiol.* 1960; 152: p. 309-324.
 14. Jonsson M, Gurley D, Dabrowski M, Larsson O, Johnson E, Eriksson L. Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal acetylcholine receptors. A possible explanation for the train-of-four fade. *Anesthesiology.* 2006; 105: p. 521-33.
 15. Fagerlund M, Dabrowski M, Eriksson L. Pharmacological characteristics of the inhibition of nondepolarizing neuromuscular blocking agents at human adult muscle nicotinic acetylcholine receptor. *Anesthesiology.* 2009; 110: p. 1244-52.
 16. Lee C. Train-of-4 quantitation of competitive neuromuscular block. *Anesth Analg.* 1975; 54: p. 649-53.
 17. May O, Kirkegaard N, Werner M. The acceleration transducers. An assesment of its precision in comparison with a force displacement transducer. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988; 32: p. 239-

- 43.
18. Itagaki T, Tai K, Katsumata N, H S. Comparison between a new acceleration transducer and a conventional force transducer in the evaluation of twitch responses. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988; 32: p. 347-9.
19. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard L, Eriksson L, Mirakhur R, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: the Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007; 51: p. 789-808.
20. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice. a systematic review of evidence. *Anesthesiology.* 2008; 108: p. 1117-40.
21. Loan P, Paxton L, Mirakhur R, Connolly F, McCoy E. The TOF-Guard neuromuscular transmission monitor. A comparison with the Myograph 2000. *Anaesthesia.* 1995; 50: p. 699-702.
22. Claudius C, Skovgaard L, Viby-Mogensen J. Acceleromyography and mechanomyography for establishing potency of neuromuscular blocking agents: a randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53: p. 449-54.
23. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology.* 2010; 112: p. 1013-1022.
24. Bodlander F. Deaths associated with anesthesia. *BJA.* 1975; 47: p. 36-40.
25. Bevan D, Donati F, Kopman A. Reversal of neuromuscular blockade. *Anesthesiology.* 1992; 77: p. 785-805.

26. Maybauer D, Geldner G, Blobner M, Puhlinger F, Hofmockel R, Rex C, et al. Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administration of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia*. 2007; 62: p. 12-17.
27. Arbous M, Meursing A, van Kleef J, de Lange J, Spoormans J, al. e. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. 2005; 102(2): p. 257-68.
28. Murphy G, Szokol J, Marymont J, Greenberg S, Avram M, Vender J. Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*. 2008; 107(1): p. 130-137.
29. Murphy G, Szokol J, Marymont J, Franklin M, Avram M, Vender J. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth and Analg*. 2005; 100: p. 1840-5.
30. Murphy G, Szokol J, Marymont J, Greenberg S, Avram M, Vender J, et al. Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*. 2008; 109(3): p. 389-98.
31. Grosse-Sundrup M, Henneman J, Sandberg W, Bateman B, Villa Uribe J, NT N. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ*. 2012 Oct; 345: p. e6329.
32. Berg H, Viby.Mogensen J, Roed J, Mortensen G, Engbaek J, Skovgaard T, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor fo postoperative pulmonary complications. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997; 41: p. 1095-1103.

33. Ledowski T, Falke L, Johnston F, Gillies E, Greenway M, De Mel A, et al. Retrospective investigation of postoperative outcome after reversal of residual neuromuscular blockade. *EJA*. 2014; 31: p. 423-429.
34. Bragg P, Fisher D, Shi J, Donati F, Meistelman C, Lau M, et al. Comparison of twitch depression of the adductor pollicis and the respiratory muscles. *Anesthesiology*. 1994; 80(2): p. 310-319.
35. Zeggwagh A, Abouqal R, Madani N, Zekraoni A, Kerkeb O. Weaning from mechanical ventilation: a model for extubation. *Intens Care Med*. 1999; 25: p. 1077-1083.
36. Ali H, Wilson R, Savarese J, Kitz R. The effect of tubocurarine on indirectly elicited train-of-four muscle response and respiratory measurements in humans. *BJA*. 1975; 47: p. 570-4.
37. Kumar G, Nair A, Murthy HJ, Ramachandra K, Parameshwara G. Residual neuromuscular blockade affects postoperative function. *Anesthesiology*. 2012; 117(6): p. 1234-44.
38. Eikermann M, Groeben H, Bunten B, Peters J. Fade of pulmonary function during residual neuromuscular blockade. *Chest*. 2005; 127(5): p. 1703-1709.
39. Eikermann M, Groeben H, Husing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 2003; 98: p. 1333-7.
40. Eikermann M, Gervig M, Hasselmann C, Fiedler G, Peters J. Impaired neuromuscular transmission after recovery of the train-of-four ratio. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51: p. 226-234.
41. Pavlin E, Holle R, Schoene R. Recovery of airway protection compared with ventilation in

- humans after paralysis with curare. *Anesthesiology*. 1989; 70: p. 381-85.
42. Isono S, Ide T, Kochi T, Mizuguchi T, Nishino T. Effects of partial paralysis on the swallowing reflex in conscious humans. *Anesthesiology*. 1991; 75: p. 980-84.
43. Kopman A, Yee P, Neuman G. Relationship of the Train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*. 1997; 86(4): p. 765-71.
44. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg E, Kuylenstierna R, Eriksson L. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans. *Anesthesiology*. 2000; 92: p. 977-84.
45. Eriksson L, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans. *Anesthesiology*. 1997; 87(5): p. 1035-43.
46. Ceborg AI, Sundman E, Boden K, Witt Hedstrom H, Kuylenstierna R, Ekberg Oea. Pharyngeal function and breathing pattern during partial neuromuscular block in the elderly. Effects on airway protection. *Anesthesiology*. 2014 ; 120 (2): p. 312-25.
47. Butler S, Stuart A, Castell D, Russell G, Koch K, Kemp S. Factors influencing aspiration during swallowing in healthy older adults. *Laryngoscope*. 2010; 120: p. 2147-52.
48. Herbstreit F, Peters J, Eikermann M. Impaired upper airway integrity by residual neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 2009; 110(6): p. 1253-60.
49. Fogel R, White D, Pierce R, Malhotra A, Edwards J, Dunai Jea. Control of upper airway muscle activity in younger versus older men during sleep onset. *J Physiol*. 2003; 553: p. 533-44.

50. Eikermann M, Blobner M, Groeben H, Rex C, Grote T, Neuhauser M et al. Postoperative upper airway obstruction after recovery of the train of four ratio of the adductor pollicis muscle from neuromuscular blockade. *Anesth Analg*. 2006; 102: p. 937-42.
51. Melissant C, Lammers J, Demedts M. Rigid external resistances cause effort dependent maximal expiratory and inspiratory flows. *Am J Resp Crit Care*. 1995; 152: p. 1709-12.
52. Rotman H, Liss H, Weg J. Diagnosis of upper airway obstruction by pulmonary function testing. *Chest*. 1975; 68: p. 796-9.
53. Eikermann M, Vogt F, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge M, Ochterbeck C, et al. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Resp Crit Care*. 2007; 175: p. 9-15.
54. Lee A, Jacoby D, Fryer A. Selective muscarinic receptor antagonists for airway diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2001; 1: p. 223-9.
55. Jooste E, Zhang Y, Emala C. Neuromuscular blocking agents' differential bronchoconstrictive potential in guinea pig airways. *Anesthesiology*. 2007; 106: p. 763-72.
56. Wyon N, Eriksson LY, Lindahl S. Vecuronium-induced depression of phrenic nerve activity during hypoxia in the rabbit. *Anesth Analg*. 1996; 82: p. 1252-6.
57. Wyon N, Joensen H, Yamamoto Y, Lindahl S, Eriksson L. Carotid body chemoreceptor function is impaired by vecuronium during hypoxia. *Anesthesiology*. 1998; 89(6): p. 1471-9.
58. Jonsson M, Kim C, Yamamoto Y, Runold M, Lindahl G, LI E. Atracurium and vecuronium block nicotine-induced carotid body chemoreceptor responses. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2002;

- 46: p. 488-494.
59. Jonsson M, Wyon N, Lindahl S, Fredholm B, Eriksson L. Neuromuscular blocking agents block carotid body neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *European Journal of Pharmacology*. 2004; 497: p. 173-180.
60. Jonsson M, Gurley D, Debrowski M, Larsson O, Johnson E, Eriksson L. Distinct pharmacologic properties of neuromuscular blocking agents on human neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Anesthesiology*. 2006; 105: p. 521-33.
61. Chiodini F, Charpentier E, Muller D, Tassonyi E, Fuchs-Buder T, Bertrand D. Blockade and activation of the human neuronal nicotinic acetylcholine receptors by atracurium and laudanosine. *Anesthesiology*. 2001; 94(4): p. 643-651.
62. Eriksson L, Sato M, Severinghaus J. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology*. 1993; 78(4): p. 693-699.
63. Eriksson L. Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996; 40: p. 520-523.
64. Della Rocca G, Iannuccelli F, Pompei L, Pietropaoli P, Reale C, Di Marco P. Neuromuscular block in Italy: a survey of current management. *Minerva Anesthesiol*. 2012; 78(7): p. 767-73.
65. Naguib M, Kopman A, Lien C, Hunter J, Lopez A, Brull S. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg*. 2010; 111: p. 10-9.
66. Grayling M, Sweeney B. Recovery from neuromuscular block: a survey of practice. *Anaesthesia*. 2007; 62: p. 806-809.

67. Tversky A, Kahneman D. Judgement under uncertainty: heuristics and biases. *Science*. 1974; 185: p. 1124-31.
68. Kahneman D. A perspective on judgement and choice: mapping bounded rationality. *American Psychologist*. 2003; 58: p. 697-720.
69. Meretoja O. Neuromuscular block and current treatment strategies for its reversal in children. *Paediatr Anaesth*. 2010; 20: p. 591-604.
70. Stiegler M, Tung A. Cognitive process in anaesthesiology decision making. *Anesthesiology*. 2014; 120: p. 204-217.
71. Stiegler M, Neelankavil J, Canales C, Dhillon A. Cognitive errors detected in anaesthesiology: a literature and pilot study. *BJA*. 2012; 108(2): p. 229-35.
72. Fletcher G, Flin R, McGeorge P, Glavin R, Maran N, Patey R. Anaesthetists Non-Technical Skills (ANTS): evaluation of a behavioural marker system. *BJA*. 2003; 90(5): p. 580-8.
73. Schulz, CM; Endsley, MR; Kochs, EF; Gelb, AW; Wagner, KJ. *Anesthesiology*. 2013; 118(3): p. 729-742.
74. Viby-Mogensen J, Chremmer Jorgensen B, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology*. 1979; 50: p. 539-41.
75. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J, Skovgaard L. Clinical recovery and train of four measured mechanically and electromyographically following atracurium. *Anesthesiology*. 1989; 71: p. 391-5.

76. Debaene B, Plaud B, Dilly M, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003; 98: p. 1042-8.
77. Brull S, Murphy G. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Anal*. 2010; 111: p. 129-40.
78. Murphy G, Brull S. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010; 111: p. 120-8.
79. Dubois P, Putz L, Jamart J, Marotta M, Gourdin M, Donnez O. Deep neuromuscular block improves surgical conditions during laparoscopic hysterectomy. A randomised controlled trial. *EJA*. 2014; 31: p. 430-36.
80. Todd M, Hindman B, King B. The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. *Anesth and Analg*. 2014; 119: p. 323-331.
81. Baurain M, Hoton F, D'Hollander A, Cantraine F. Is recovery of neuromuscular transmission complete after the use of neostigmine to antagonize block produced by rocuronium, vecuronium, atracurium and pancuronium. *BJA*. 1996; 77: p. 496-499.
82. Piccioni F, Mariani L, Bogno L, Rivetti I, Tramontano G, Carbonara M, et al. An acceleromyographic train-of-four-ratio of 1.0 reliably excludes respiratory muscles weakness after major abdominal surgery:a randomized double-blind study. *Can J Anaesth*. 2014; 61: p. 641-649.

83. Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, Takahashi M, Kubo S, Jordan A, et al. Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology*. 2007; 107(4): 621-9.
84. Capron F, Alla F, Hottier C, Meistelman C, Fuchs-Buder T. Can acceleromyography detect low levels of residual paralysis? *Anesthesiology*. 2004; 100(5): p. 1119-24.
85. Eikermann M, Groeben H, Husing J, Peters J. Predictive value of mechanomyography and accelerometry for pulmonary function in partially paralyzed volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48: p. 363-70.
86. Viby-Mogensen J, Jensen N, Engbaek J, Ording H, Skovgaard L, Chraemmer-Jorgensen B. Tactile and visual evaluation of the response of train-of-four stimulation. *Anesthesiology*. 1985; 63: p. 440-3.
87. Ali H, Savarese J, Lebowitz P, Ramsay F. Twitch, tetanus, and train-of-four as indices of recovery from non-depolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1981; 54: p. 294-7.
88. Kopman A, Epstein R, Flashburg M. Use of 100-Hertz tetanus as an index of recovery from pancuronium-induced non-depolarizing neuromuscular blockade. *Anesth Analg*. 1982; 61: p. 439-41.
89. Drenck N, Ueda N, Olsen N, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard L. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology*. 1989; 70: p. 578-81.
90. Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, El-Mahdy A. 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: p. 1168-1174.
91. Capron F, Fortier L, Racine S, Donati F. Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst-stimulation, 50-Hertz tetanus, 100-Hertz tetanus, and acceleromyography. *Anesth Analg.* 2006; 102: p. 1578-84.
92. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M, Nielsen H. Measurement of acceleration: a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988; 32: p. 395-400.
93. Brull S, Silverman D. Real time versus slow motion train-of-four monitoring: a theory to explain the inaccuracy of visual assessment. *Anesth Analg.* 1995; 80: 548-51.
94. McCluskey A, Meakin GHJ, Baker R. A comparison of acceleromyography and mechanomyography for determination of the dose-response curve of rocuronium in children. *Anaesthesia.* 1997; 52: 345-49.
95. Dubois P, Gourdin M, Russell K, Jamart J. Installation of the hand influences acceleromyography measurement. A comparison with mechanomyography during neuromuscular recovery. *Acta Anaesthesiol Belgica.* 2005; 56: p. 163-160.
96. Dubois P, De Bel M, Jamart J, Mitchell JGM, Dransart C, et al. Performance of acceleromyography with a short and light TOF-tube compared with mechanomyography. *EJA.* 2014; 31: p. 404-410.
97. Hanzi P, Leibundgut D, Wessendorf R, Lauber R, Zhinden A. Clinical validation of electromyography and acceleromyography as sensors for muscle relaxation. *EJA.* 2007; 24: p. 882-8.

98. Brull S, Silverman D. Pulse width, stimulus intensity, electrode placement, and polarity during assesment of neuromuscular block. *Anesthesiology*. 1995; 83: p. 702-709.
99. Ali H, Savarese J. Stimulus frequency and dose-response curve to d-tubocurarine in man. *Anesthesiology*. 1980; 52: p. 36-39.
100. Eikermann M, Peters J. Nerve stimulation at 0,15Hz when compared to 0,1Hz speeds the onset of action of cisatracurium and rocuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000; 44: p. 170-174.
101. Murphy G, Szokol J. Monitoring neuromuscular blockade. *International Anesthesiology Clinics*. 2004; 42: p. 25-40.
102. Kopman A, Lawson D. Miliamperage requirements for supramaximal stimulation of the ulnar nerve with surface electrodes. *Anesthesiology*. 1984; 61: p. 83-85.
103. Brull S, Ehrenworth J, Silverman D. Stimulation with submaximal current for train-of-four monitoring. *Anesthesiology*. 1990; 72: p. 629-632.
104. Kopman A, Klewicka M, Neuman G. The relationship between acceleromyographic train-of-four fade and single twitch depression. *Anesthesiology*. 2002; 96: p. 583-7.
105. Suzuki T, Fukano N, Kitajima O, Saeki S, Ogawa S. Normalization of acceleromyographic train-of-four ratio by baseline value for detecting residual neuromuscular block. *BJA*. 2006; 96: p. 44-7.
106. Claudius C, Skovgaard L, Viby-Mogensen J. Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization?A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology*. 2009; 110: p. 1261-70.

107. Viegas O, Kopman A, Klewicka M. An open label, parallel group, comparative randomized multicenter trial to compare the time course of the neuromuscular effects and safety of Raplon (rapacuronium bromide) for injection and mivacurium in adults. *Anesth and Analg.* 2001; 92: p. S211.
108. McCoy EMR, Connolly F, Loan P. The influence of the duration of control stimulation on the onset and recovery of neuromuscular block. *Anesth and Analg.* 1995; 80: p. 364-7.
109. Girling K, RP M. The effect of stabilization on the onset of neuromuscular block when assessed using accelerometry. *Anesth and Analg.* 1996; 82: p. 1257-60.
110. Lee G, Iyengar S, Szenohradsky J, Caldwell J, Wright P, Brown R et al. Improving the design of muscle relaxants studies. *Anesthesiology.* 1997; 86: p. 48-54.
111. Kopman A, Kumar S, Klewicka M, Neuman G. The staircase phenomenon. *Anesthesiology.* 2001; 95: p. 403-7.
112. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology.* 1994; 80: p. 1241-47.
113. Kambic V, Radsel Z. Intubation lesions of the larynx. *BJA.* 1978; 50: p. 587-90.
114. Mendels E, Brunings J, Hamaekers A, Stokroos R, Kremer B, Baijens L. Adverse Laryngeal Effects Following Short-term General Anesthesia. A systematic review. *Archives Otolaryngology and Head and Neck Surgery.* 2012; 132: p. 257-64.
115. Mencke T, Echternach M, Kleinschmidt S, Lux P, Barth V, Plinkert P, et al. Laryngeal morbidity

- and quality of tracheal intubation. *Anesthesiology*. 2003; 98: p. 1049-1056.
116. Combes X, Andriamifidy L, Dufresne E, Suen P, Sauvat S, Scherrer E. Comparison of two induction regimens using or not using muscle relaxants: impact of postoperative upper airway discomfort. *BJA*. 2007; 99(2): p. 276-281.
117. Miguel R, Witkowski T, Nagashima H, Fragen R, Bartkowski R, Foldes F, et al. Evaluation of neuromuscular and cardiovascular effects of two doses of rapacuronium (ORG 9487) versus mivacurium and succinylcholine. *Anesthesiology*. 1999; 91: p. 1648-54.
118. Deschamps S, Trager G, Mathieu P, Hemmerling T. The staircase phenomenon at the corrugator supercilii muscle in comparison with the hand muscles. *BJA*. 2005; 95(3): p. 372-6.
119. Duchateau J, Hainaut K. Nonlinear summation of contractions in striated muscle. II. Potentiation of intracellular Ca^{2+} movement in single barnacle muscle fibers. *Journal of Muscle Research and Cell Motility*. 1986; 7: p. 18-24.
120. Zhou Z, Wang X, Zheng S, Zhang X. The characteristics of the staircase phenomenon during the period of twitch stabilization in infants in TOF mode. *Paediatr Anaesth*. 2013; 23: p. 322-327.
121. Moore R, Houston M, Iwamoto G, Stull J. Phosphorylation of rabbit skeletal muscle myosin in situ. *J Cell Physiol*. 1985; 125: p. 301-5.
122. Persechini A, Stull J, Cooke R. The effect of myosin phosphorylation on the contractile properties of skinned rabbit skeletal muscle fibers. *J Biol Chem*. 1985; 260: p. 7951-4.
123. Martin Flores M, Lau ECL, Erb H, Gleed R. Twitch potentiation: a potential source of error during neuromuscular monitoring with acceleromyography in anesthetized dogs. *Vet Anaesth*

- Analg. 2011; 38: p. 328-335.
124. Kopman A, Chin W, Cyriac J. Acceleromyography vs. electromyography: an ipsilateral comparison of the indirectly evoked neuromuscular response to train-of-four stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005; 49: p. 316-322.
125. Silverman D, Connelly N, O'Connor T, Garcia R, Brull S. Acceleromyographic train-of-four monitoring at varying stimulating currents. *Anesthesiology.* 1992; 76: p. 34-8.
126. Heier T, Caldwell J, Feiner J, Liu L, Ward T, Wright P. Relationship between normalized adductor pollicis train-of-four-ratio and manifestations of residual neuromuscular block. A study using acceleromyography during near steady-state concentrations of mivacurium. *Anesthesiology.* 2010; 113(4): p. 825-32.
127. Esteves S, Martins M, Barros F, Barros F, Canas V, Vitor P, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: an observational multicentre study in Portugal. *EJA.* 2013; 30(5): p. 243-9.
128. Harper NJ, Martlew R, Strang T, Wallace M. Monitoring neuromuscular block by acceleromyography: Comparison of the Mini-Accelograph with the Myograph 2000. *BJA.* 1994; 72: p. 411-4.
129. Kirkegaard-Nielsen H, Helbo-Hansen H, Lindholm P, Pedersen H, Severinsen I, Schmidt M. New equipment for neuromuscular transmission monitoring: A comparison of the TOF-Guard with the Myograph 2000. *J Clin Monitor Comput.* 1998; 14: p. 19-27.
130. Bland J, Altman D. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical

- measurement. *Lancet*. 1986; 1: p. 307-10.
131. Della Rocca G, Pompei L, Pagan d, Paganis C, Tesoro S, Mendola C. Reversal of rocuronium induced neuromuscular block with sugammadex or neostigmine: a large observational study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013; 57: p. 1138-45.
132. Kopman A. Recovery times after sugammadex: is the data flawed? *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58(4): p. 496-7.
133. Pompei L, Della Rocca G. Is TOF normalization suitable on daily clinical practice? In reply. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58(4): p. 497-8.
134. Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P, van Duijnhoven W, Heeringa M. Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex, a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*. 2007; 106: p. 283-8.
135. Schaller S, Fink H, Ulm K, Blobner M. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology*. 2010; 113: p. 1054-60.
136. Kopman A, Kopman D. An analysis of the TOF-watch algorithm for modifying the displayed train-of-four ratio. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006; 50(10): p. 1313-4.
137. Graham G, Morris R, Pybus D, Torda. Relationship of train-of-four ratio to twitch depression during pancuronium-induced neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1986; 65: p. 579-583.
138. McCoy E, Connolly F, Mirakhur R, Loan P. Nondepolarizing neuromuscular blocking drugs and train-of-four fade. *Can J Anaesth*. 1995; 42: p. 213-6.

139. Ciccone G, Holdcraft A. Drugs and sex differences: a review of drugs relating to anaesthesia. *BJA*. 1999; 82(2): p. 255-65.
140. Claudius C, Skovgaard L, 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. *BJA*. 2010; 105(3): p. 310-17.
141. Bhatt S, Kohl J, Amann A, Nigrovic V. The relationship between twitch depression and twitch fade during neuromuscular block produced by vecuronium: correlation with the release of acetylcholine. *Theoretical biology and medical modelling*. 2007; 4: p. 24-32.
142. Dilger J. Simulation of the kinetics of neuromuscular block: implications for speed of onset. *Anesth Analg*. 2013; 117: p. 792-802.

