

RELAJACIÓN RESIDUAL EN SALA DE RECUPERACIÓN DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO.

DIANA CRISTINA BENAVIDES ESCOBAR

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION
NEIVA - HUILA
2019

RELAJACIÓN RESIDUAL EN SALA DE RECUPERACIÓN DEL HOSPITAL
UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO.

DIANA CRISTINA BENAVIDES ESCOBAR

Trabajo de grado presentado como requisito para optar al título de Anestesiólogo

ASESOR CLÍNICO

Dr. Jesús Hernán Tovar Cardozo.

M.D. Anestesiólogo

Dr. Jorman Harvey Tejada Perdomo

M.D. Anestesiólogo Neuroanestesiólogo Dra. Patricia Gutiérrez

M.D. Anestesiólogo

ASESOR METODOLÓGICO

Dr. Carlos Montalvo Arce

M.D Epidemiólogo Salubrista Universidad Surcolombiana

ASESOR ESTADISTICO

Dr. Miguel Ángel Pinzón

M.D Anestesiólogo.

M.D Epidemiólogo Universidad Surcolombiana

COLABORADORES

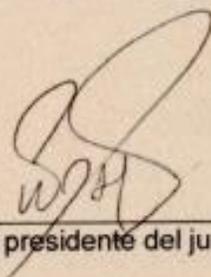
Dr. Carlos Beleño.

MD. General – UCPA-HHMP.

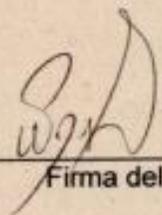
UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
ESPECIALIZACION EN ANESTESIOLOGIA Y REANIMACION
NEIVA - HUILA
2019

Nota de aceptación:

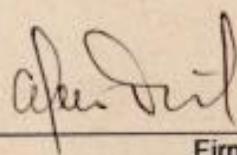
44



Firma del presidente del jurado



Firma del jurado



Firma del jurado

Neiva, 30 Abril de 2019

DEDICATORIA

Este trabajo es dedicado a dios por ser la piedra angular de mi vida y la fortaleza en mis momentos de caida.

A la memoria de mis padres que desde el cielo me han acompañado desde su partida, en el caminar de mi vida.

A mi hija isabela mi mejor compañerita de residencia quien me enseñó que la paciencia, la contancia y el amor logran todo.

Y a mi esposo y familia por su contante apoyo.

Diana Cristina

AGRADECIMIENTOS

El autor expresa sus agradecimientos a: La Universidad Surcolombiana, mi alma máter por ofrecer la oportunidad de seguir aprendiendo.

Al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo con todo su personal asistencial y logístico por permitirme formar como Anestesióloga.

Y a los profesores del posgrado de Anestesiología y Reanimación por la guía, la paciencia y el apoyo.

Diana Cristina

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	16
1. JUSTIFICACIÓN	17
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	19
4. OBJETIVOS	20
4.1 OBJETIVO GENERAL	20
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	20
5. ANTECEDENTES	21
6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	23
6.1 FISIOLOGÍA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR	23
6.2 CONTRACCIÓN MUSCULAR	25
6.3 FUNCIÓN NEUROMUSCULAR	26
6.4 UNIÓN NEUROMUSCULAR	27
6.5 TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR	28
6.6 INTERACCIÓN ACH- RECEPTOR	30
6.7 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES DESPOLARIZANTES	32

	Pág.	
6.8	MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES	33
6.9	MONITORIZACIÓN DE LA RELAJACIÓN MUSCULAR	34
6.10	MONITORÍA NEUROMUSCULAR	35
6.11	GRADOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR NO DESPOLARIZANTE	36
6.12	RELAJACIÓN RESIDUAL O PARÁLISIS POST OPERATORIA	38
7.	METODOLOGÍA PROPUESTA	41
7.1	TIPO DE ESTUDIO	41
7.2	UBICACIÓN DEL ESTUDIO	41
7.3	PERIODO DE ESTUDIO	41
7.4	POBLACIÓN Y MUESTRA	41
7.5	CRITERIOS DE SELECCIÓN	46
7.6	CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	46
7.7	VARIABLES	47
7.8	ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR SESGOS	49
7.9	CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	49
7.10	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	49
7.11	PROCEDIMIENTO Y TECNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	51
8.	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	52

	Pág.
9. CONSIDERACIONES ÉTICAS	53
10. PRESUPUESTO	55
11. RESULTADOS	56
12. DISCUSIONES	72
13. CONCLUSIONES	76
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	77

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Análisis descriptivo y bivariado de variables generales para la ocurrencia de complicaciones	57
Tabla 2	Análisis descriptivo y bivariado de variables intraoperatorias para la ocurrencia de complicaciones	58
Tabla 3	Análisis descriptivo y bivariado de variables desenlace para la ocurrencia de complicaciones	59
Tabla 4	Análisis multivariado de regresión para variables asociadas a la ocurrencia de complicaciones	63
Tabla 5	Análisis bivariado para la ocurrencia de relajación residual	64
Tabla 6	Análisis multivariado de regresión para variables asociadas a la ocurrencia de relajación residual	67
Tabla 7	Análisis de correlación para la medición de TOF post-operatorio	69
Tabla 8	Análisis multivariado de regresión para variables asociadas a la medición de TOF post-operatorio	69

LISTA DE FIGURAS

		Pág.
Figura 1	Distribución de género por ocurrencia de complicaciones	60
Figura 2	Comportamiento de la temperatura del paciente por ocurrencia de complicaciones	61
Figura 3	Distribución de vía de abordaje quirúrgica según ocurrencia de complicaciones	61
Figura 4	Distribución de medición de TOF en UCPA según ocurrencia de complicaciones	62
Figura 5	Distribución de complicaciones	62
Figura 6	Distribución de la talla según presencia de relajación residual	65
Figura 7	Distribución de género según presencia de relajación residual	65
Figura 8	Comportamiento de la temperatura del paciente según presencia de relajación residual	66
Figura 9	Distribución de vía de abordaje quirúrgica según presencia de relajación residual	66
Figura 10	Distribución de medición de TOF en UCPA según presencia de relajación residual	67
Figura 11	Influencia del género sobre la medición de TOF en UCPA	70
Figura 12	Influencia de dosis repetida sobre la medición de TOF en UCPA	70
Figura 13	Correlación entre la talla, el peso ideal, dosis total y dosis total con peso ideal y la medición del TOF en UCPA	71

LISTA DE ILUSTRACIONES

		Pág.
Ilustración 1	Retículo sarcoplásmico	23
Ilustración 2	Tomado de Enciclopedia Británica, INC. Receptor nicotínico	31
Ilustración 3	Grados de bloqueo neuromuscular no despolarizante dependiendo de las respuestas a diferentes estímulos (tétanos, conteo pos tetánico y TOF- tren de cuatro).	37

RESUMEN

El uso de bloqueantes neuromusculares con potentes anestésicos inhalados o intravenosos es una práctica que ha marcado un efecto favorable en la anestesia actual, estos medicamentos proporcionan unas condiciones operatorias óptimas y acortan la duración del acto quirúrgico. Cuando se utilizan estos medicamentos es importante realizar un adecuado seguimiento para mantener un bloqueo neuromuscular adecuado y para determinar diagnóstico de la parálisis residual a tiempo antes que se presenten complicaciones en el paciente que lo lleven a desenlaces fatales. Solo la monitorización mediante un método objetivo puede eliminar la Parálisis residual ya que informa sobre el grado de bloqueo neuromuscular únicamente en el músculo paralizado. Para la extubación, se prefiere monitorizar el adductor pollicis, al ser un músculo más sensible, por ello su recuperación completa descarta cualquier problema. (11,17,18)

La aceleromiografía registra la aceleración isotónica de un músculo, el coste es bajo. El modelo TOF-Watch®-SX, permite la captura mediante un ordenador de las respuestas evocadas mediante un cable de fibra óptica y valora los datos en tiempo real.(11) El TOF es el método estándar de la monitorización neuromuscular, determinándose así la relajación residual como un valor $T4/T1 < 0,9$. (3,4,7,19–21, 29).

Existen diversas Interacciones importantes para la presencia de bloqueo residual como son: los anestésicos inhalatorios, la hipotermia, (14,26,27). Interacciones importantes con antibióticos tipo aminoglucósidos, anestésicos locales y antiarrítmicos, bloqueadores de los canales de calcio, fármacos antiepilépticos, dantrolene, diuréticos y azatriopina. (22). Todos estos factores generan incremento en la presencia de relajación residual generándose mayor morbilidad para los pacientes. En este trabajo se buscó la prevalencia de la relajación residual en nuestro hospital la cual fue de 42.24, los factores intrínsecos del paciente que llevan a la relajación residual neuromuscular fueron género femenino, la talla baja y la temperatura baja del paciente, los factores extrínsecos del paciente que se asociaron a la presencia de relajación residual neuromuscular fueron cirugía por vía endoscópica (laparoscopia toracoscopia) y la ausencia de monitoria de la relajación neuromuscular. Las complicaciones que se asociaron con la relajación neuromuscular residual de menor a mayor proporción son la saturación menor del 95% ($FIO_2 > 50\%$), dificultad para deglución, disminución de la protrusión máxima de la lengua y debilidad subjetiva. Los factores asociados a un valor del TOF disminuido: dosis repetidas de medicamentos relajantes neuromusculares, la dosis por peso real y no por peso ideal y la talla baja. Para evitar todo esto recomendamos el uso de MONITORIA de la relajación neuromuscular como rutina en el seguimiento intraoperatorio y al culminar la

cirugía para definir la necesidad de la reversión de la relajación neuromuscular con el medicamento y la dosis adecuada dando mejor atención y seguridad al paciente.

PALABRAS CLAVE: Aceleromiografía (Tof), Relajación Residual, Reversión De La Relación Neuromuscular, Complicaciones Ucpa.

ABSTRACT

The use of neuromuscular blockers with powerful inhaled or intravenous anesthetics is a practice that has marked a favorable effect in the current anesthesia; these medications provide optimal operative conditions and shorten the duration of the surgical act. When these drugs are used, it is important to perform adequate follow-up to maintain an adequate neuromuscular block and to determine the diagnosis of residual paralysis in time before complications occur in the patient that lead to fatal outcomes. Only monitoring by an objective method can eliminate residual paralysis since it informs about the degree of neuromuscular blockade only in the paralyzed muscle. For extubation, it is preferred to monitor the adductor pollicis, as it is a more sensitive muscle, so its complete recovery rules out any problem. (11,17,18)

Acceleromyography records the isotonic acceleration of a muscle, the cost is low. The model TOF-Watch®-SX, allows the capture by means of a computer of the responses evoked by means of a fiber optic cable and evaluates the data in real time. (11) The TOF is the standard method of neuromuscular monitoring, thus determining the residual relaxation as a T4 / T1 value <0.9. (3,4,7,19-21, 29).

There are several important interactions for the presence of residual block such as: inhalational anesthetics, hypothermia, (14,26,27). Important interactions with aminoglycoside-type antibiotics, local anesthetics and antiarrhythmics, calcium channel blockers, antiemetic drugs, dantrolene, diuretics and azatriopine. (22) All these factors generate an increase in the presence of residual relaxation, generating greater morbidity for patients. In this work we sought the prevalence of residual relaxation in our hospital which was 42.24, the intrinsic factors of the patient that lead to residual neuromuscular relaxation were female gender, the short stature and the patient's low temperature, the extrinsic factors of the Patients who were associated with the presence of residual neuromuscular relaxation were endoscopic surgery (laparoscopic thoracoscopy) and the absence of monitoring of neuromuscular relaxation. The complications that were associated with residual neuromuscular relaxation from lower to higher proportion are saturation lower than 95% (FIO₂ > 50%), difficulty in swallowing, decreased maximum protrusion of the tongue and subjective weakness. The factors associated with a decreased TOF value: repeated doses of neuromuscular relaxing drugs, the dose by actual weight and not by ideal weight and short stature. To avoid all this we recommend the use of MONITOR of neuromuscular relaxation as a routine in the intraoperative follow-up and at the end of the surgery to define the need for the reversion of the neuromuscular relaxation with the medication and the adequate dose giving better attention and safety to the patient.

KEY WORDS: Acceleromyography (Tof), Residual Relaxation, Reversal of the Neuromuscular Relationship, Complications Ucpa.

INTRODUCCIÓN

La relajación neuromuscular es un proceso obligado en los pacientes que requieren de anestesia general, para ello se utilizan los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes (BNMND), con los cuales se facilita la intubación orotraqueal y la ventilación mecánica durante el procedimiento quirúrgico así como también se le facilita al cirujano la exploración de las diversas cavidades corporales. Estos bloqueadores neuromusculares tienen una duración de acción que se puede modificar por diferentes factores incrementándose su duración y generando afecciones a nivel respiratorio en los pacientes, por ello se debe monitorizar al paciente que se le coloca dicha medicación para determinar si presenta o no relajación residual que altere su funcionalidad. (1)

La relajación residual post operatoria se define actualmente como una relación T4/T1 menor de 0.9 frente a estimulación de tipo tren de cuatro (TOF) , este es el principal factor para definirla y a este se asocian signos clínicos que presenta el paciente que pueden hacer sospechar de la misma como lo son la limitación para sostener la cabeza, hacer agarre con la mano o elevar las extremidades inferiores.

La incidencia actual de la relajación residual es de 40%- 80% según diferentes publicaciones y se hace importante determinarla en cada servicio de anestesia para tomar medidas al respecto, que eviten complicaciones de los pacientes pues al no tener funcionalidad de músculos laríngeos, del esófago superior y al no lograr mantener una adecuada mecánica respiratoria que permitan una adecuada ventilación minuto se lleva a complicaciones por dificultad para lograr mantener una adecuada oxigenación y ventilación que deterioran la condición del paciente. Los índices de TOF < 0,9 se asocian a mayores tiempos de estancia en la unidad de cuidados postanestésicos. (2)

Dada que la incidencia de la relajación residual es alta se hace necesario determinar este problema en nuestro hospital para tomar medidas que logren un mejor acto anestésico disminuyendo complicaciones y generando así un proceso seguro en los pacientes.

1. JUSTIFICACIÓN

El termino monitoreo abarca varios significados pero en el campo anestésico se asocia con el que indaga e investiga el efecto de la cirugía, de la anestesia y del ambiente hacia el paciente y los cambios que el ocurren afectando su fisiología normal. Así se tiene que la monitoria en anestesia es el pilar para saber el estado real del paciente, sirve para informar el estado real (4)

Por ello se hace necesario utilizar la monitoria básica compuesta por el analizador de oxígeno y pulsioximetría, la capnografía, la presión arterial no invasiva, el electrocardiograma, la temperatura, la monitorización de la profundidad anestésica y la monitorización del bloqueo neuromuscular. (5,5,6).

Siendo este último el de mayor interés en este trabajo pues en la actualidad no siempre se realiza y esto lleva a que se presente inadvertidamente parálisis residual que genere incremento en la morbimortalidad de la población. Por ello la relajación residual es uno de los problemas en las unidades de cuidado post anestésico que genera complicaciones en su mayoría respiratorias que llevando a inestabilidad del paciente e incrementando su estancia hospitalaria. Es como se hace necesario determinar su incidencia en nuestro medio y su relación con factores intrínsecos y extrínsecos del paciente sobre los que se pueda llegar a intervenir con el fin de obtener procesos seguros para el paciente generando una menor estancia hospitalaria, un mayor giro cama y así un proceso costo efectivo que ayude a controlar los costos de la institución y genere atención segura en los pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La relajación neuromuscular es un proceso obligatorio en la mayoría de pacientes adultos que son llevados a cirugía y que requieren de anestesia general, para esto se usan relajantes neuromusculares no despolarizantes, y se recomienda monitorizar la relajación neuromuscular para determinar a tiempo la relajación residual que se diagnostica con un tren de cuatro menor de 0.9. La importancia de esta determinación radica en que este estado se asocia con atelectasias, edema pulmonar, reintubación orotraqueal, hipoxia obstrucción de vía aérea superior, desaturación, microaspiración y así genera lesión cerebral hipoxica, hipoxia miocárdica o incluso la muerte. Todo esto lleva a un mayor tiempo hospitalario (3) que incrementa costos de atención en salud y la posibilidad de exposición a otros riesgos.

El HUHMP es de referencia en la región ya que atiende las necesidades de alta complejidad de cinco departamentos por ello maneja un volumen importante de población que se ve afectada si las estancias hospitalarias se incrementan pues esto genera disminución en cupos para que los pacientes de regiones distantes sean operados, afectándose así el indicador de giro cama y la atención en salud.

3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la prevalencia de la relajación residual en la unidad de cuidados postanestésicos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo durante un periodo de tiempo entre diciembre de 2018 y febrero de 2019?

4. OBJETIVOS

4.1 GENERAL

Determinar la incidencia de relajación residual en la unidad de cuidado post anestésico del HUHMP, en pacientes mayores de 18 años.

4.2 ESPECÍFICOS

Determinar los factores intrínsecos del paciente que puedan llevar a relajación residual.

Determinar los factores extrínsecos del paciente que pueden llevar a desarrollar relajación residual.

Determinar las complicaciones inmediatas secundarias a la relajación residual.

5. ANTECEDENTES

Viví Mogensen et al. Demostraron en 1979 que cuando los pacientes eran examinados en sala de recuperación después de cirugía muchos de ellos muestran parálisis residual. Se estudiaron 72 pacientes adultos que recibieron tubocurarina, gallamine o pancuronio para relajación muscular. La relación TOF fue menor de 0.7 en 30 pacientes (42%) y 16 (24%) de los 68 pacientes en los cuales estando despiertos no eran capaces de sostener la cabeza por 5 segundos^{1,2}.

En 1991 Brull et al. Encontraron que la relajación residual fue comúnmente encontrada posterior a la administración de relajantes de acción prolongada a pesar de monitoreo intraoperatorio del TOF³. Similares estudios desarrollados en varios países han reportado una alta incidencia de parálisis residual en adultos (Relación TOF < 0.7) de 20 50% (4,10). En general los estudios realizados desde la década pasada han demostrado que a pesar de una aparente reversión clínica adecuada de agentes bloqueadores neuromusculares un considerable número de pacientes demuestran evidencia de inadecuada función neuromuscular, cuando son evaluados en la unidad de cuidados post anestésicos, siendo este problema más común con agentes relajantes de larga duración en comparación con agentes de acción intermedia.

En 1995 Goldsmith et al. Realizaron un estudio en el que tomaron 110 pacientes adultos a quienes administraron respectivamente vecuronio, atracurio y pancuronio y midieron la incidencia de la relación TOF < 0.05 a 0.1. 47 pacientes (42.7%) TOF menor 0.9, y 35 pacientes (31.8%) TOF menor de 0.7. Demostraron que el uso de agentes neuromusculares de duración intermedia no ha resultado en baja incidencia de bloqueo neuromuscular en sala de recuperación. (7)

En estudios nacionales actuales se encuentra un estudio en la Universidad del Valle de 2015, donde se reclutaron 102 pacientes, encontrando una prevalencia de relajación residual del 42,2%. Pancuronio fue asociado con un riesgo elevado de TOF < 0,9 al ingreso a recuperación (RR:2.56 [IC95% 1,99-3,30]; p = 0,034). (2) Otro estudio nacional de 2015 indica que la incidencia de relajación residual en pacientes mayores de 65 años con relajantes neuromusculares no despolarizante preextubación fue del 23,2% y al ingreso en la sala de recuperación del 9,2%. La reversión farmacológica con neostigmina exhibió un éxito del 89,4% y con sugammadex del 100%, con similares tiempos a una T4/T1 menor de 0,9. (1)

A nivel local dentro de la búsqueda no se encontraron estudios relacionados con incidencia de relajación residual, por ello se hace necesario la búsqueda de datos propios.

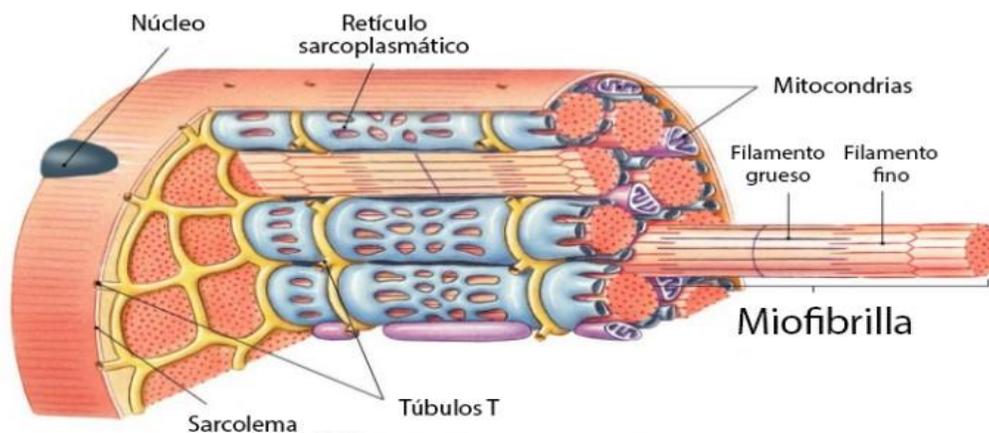
6. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

6.1 FISIOLÓGÍA DE LA CONTRACCIÓN MUSCULAR.

Las fibras musculares se desarrollan de la fusión de múltiples mioblastos. Por ello contiene muchos núcleos a más de las mitocondrias (sarcosomas) y de un extenso retículo endoplasmico (retículo sarcoplasmico). Incluyen también miofilamentos, que son filamentos proteicos orientados longitudinalmente, los cuales constituyen el sistema contráctil, agrupándose en estructuras cilíndricas de aproximadamente 1 μ de diámetro, las miofibrillas. El sarcoplasma (citoplasma, endoplasma) de cada fibra contiene miles de núcleos colocados bajo la membrana (centro de la fibra en el musculo cardiaco). Existen igualmente numerosas mitocondrias dispersas por el sarcoplasma. (8)

El retículo sarcoplasmico (RS), forma una intrincada red de túbulos y sacos que corren paralelos a las miofibrillas; a intervalos, se fusionan formando las cisternas terminales que circundan las miofibrillas. La función primordial del RS es la de retener y almacenar iones de calcio, tanto que tiene una menor dependencia en el calcio extracelular para mantener la contracción muscular que el musculo. La membrana plasmática (sarcolema) forma invaginaciones que se introducen en las fibras, los túbulos en T (TT), quedando en estrecho contacto con los sacos laterales del RS. Cada TT junto con los dos sacos laterales configura una triada. (8)

Ilustración 1. Retículo sarcoplásmico.



Tomado de: <http://fisiologiamuscularprs.blogspot.com/2017/11/anatomia-y-estructura.html>

Existe una estructura que conecta las membranas de TT y el RS, los pedículos. Es una proteína de estructura tetramérica, que actúa como detector de voltaje y como canal de calcio y tiene un papel importante en el acoplamiento excitación-contracción. (8)

Los miofilamentos son de dos tipos: gruesos, de unos 15 nm de diámetro, constituidos por miosina; finos de 5 nm, compuestos fundamentalmente por actina, a la que se asocian otras dos proteínas, troponina y tropomiosina. Los filamentos de actina se encuentran anclados a una membrana, la membrana o disco Z, que está compuesta a su vez por dos estructuras en forma de disco. La zona entre dos membranas Z es el sarcomero, unidad básica de la contracción, en el cual se distinguen dos bandas claras entre las que se halla otra banda más oscura, que dan la típica apariencia estriada. La banda oscura se debe a los filamentos de miosina y las claras a los de actina. (8)

Las moléculas de miosina, con un peso molecular de 470000 daltons, tienen una cabeza globular y una larga cola en doble hélice. En esa cabeza hay dos zonas catalíticas con actividad ATPasa, enzima que requiere Ca^{++} para su activación. Las moléculas de actina, con un peso molecular de 46000 daltons, son esféricas (actina G) y tienen una gran afinidad por el ATP, que provoca su polimerización y formación de dos largas cadenas entrelazadas helicoidalmente, la actina F. Cada unidad de actina G contiene también una zona de unión para la cabeza de la miosina. Esta unión conlleva la hidrólisis de ATP, que se encuentra en la actina, por la ATPasa activada por el Ca^{++} , que se encuentra en la cabeza de la miosina. (9)

Las moléculas de troponina y tropomiosina forman una unidad que va unida a las cadenas de actina. La troponina de un peso molecular de 86000 daltons, es una cabeza globular que está formada por 3 subunidades: troponina T que es la que se une a la tropomiosina; troponina I, capaz de inhibir la unión entre actina y miosina y troponina C que se une al Ca^{++} reversiblemente, dependiendo de su concentración. La tropomiosina, de un peso molecular de 130000 daltons, conforma una cola con dos cadenas entrelazadas helicoidalmente, que a su vez se entrelazan con las de actina. (8)

Las fibras musculares pueden además dividirse según sus propiedades contráctiles en:

Lenta, rojas, pequeñas y tónicas, con tiempos largos de contracción, fuerza máxima baja y alta resistencia a la fatiga. Tienen un alto contenido en enzimas oxidativas, pero baja actividad ATPasa y de glucólisis. Su sustrato metabólico es

la glucólisis aerobia. (8)

Rápidas resistentes, con tiempos de contracción más rápidos pero capaces de mantener su fuerza incluso tras un gran número de contracciones. Tienen altas cantidades de enzimas oxidativas y glucolíticas, así como de actividad de ATPasa. (8)

Rápidas fatigables, con tiempos de contracción muy rápidos y con gran fuerza, pero incapaces de mantener, sin reposo, estas tensiones por más de unas pocas contracciones. Tienen una alta capacidad glucolítica y de actividad ATPasa, pero una baja capacidad oxidativa. (8)

Intermedias, con tiempos de contracción rápidos y que mantienen parcialmente su fuerza con la actividad repetitiva. (8)

La gran mayoría de los músculos contienen los tres tipos de fibras aunque en distintas proporciones. Pero todas las fibras inervadas por una motoneurona tienen las mismas características.

6.2 CONTRACCIÓN MUSCULAR

A la contracción muscular se llega tras una serie de momentos que inician por el potencial de acción producido por la apertura de los canales iónicos de los receptores nicotínicos colinérgicos de la unión neuromuscular por la acetilcolina. El potencial se propaga por el sarcolema y los TT induciendo liberación de Ca^{++} , que permitirá la interacción entre la actina y la miosina, con lo que los filamentos de actina se deslizarán a lo largo de los filamentos de miosina, ocasionando la contracción, sin que se produzcan cambios en la longitud de los distintos filamentos de miosina, ocasionando la contracción, sin que se produzcan cambios en la longitud de los distintos filamentos. Estos eventos que llevan de la despolarización a la activación del mecanismo contráctil, es el acoplamiento de excitación-contracción. (9)

El potencial de acción generado por la liberación de acetilcolina en la hendidura sináptica es la que provoca la contracción muscular. El potencial de acción se propaga a lo largo del sarcolema y a través de los TT hasta las triadas, en donde se encuentra en estrecho contacto con el RS, y es donde la despolarización es captada por receptores de canales de calcio sensibles a cambios de voltaje, que

se concentran en los pedículos que unen los TT con el RS. Se llaman también receptores dihidropiridina (DHP). Estos receptores son tipo L, es decir, lentos, con tiempos largos de apertura y cierre. El Ca^{++} que entra a través de estos canales liberadores de Ca^{++} provoca liberación masiva de calcio desde el RS al sarcoplasma. Estos canales están acoplados a un receptor de rianodina (RR), (un alcaloide vegetal). Este RR forma parte igualmente de los pedículos entre TT y RS. Esta liberación de calcio almacenado en el RS evita la dependencia del calcio extracelular y permite respuesta rápida al potencial de acción. El RR se abre a bajas concentraciones de calcio, pero se inhibe con concentraciones altas, así cuando el calcio se libera del RS comienza a inhibir el RR, evitando que la liberación de calcio sea continua. (9)

Las cabezas de miosina y sus ATPasas son activadas por el contacto con la actina y por el calcio, que se une a la calmodulina y a la cinasa en la cadena de miosina activándose la enzima y fosforilando el residuo de serina en la porción terminal amino de la cadena ligera en la miosina. La hidrolisis de ATP hace que se deslicen la fibras entre actina y miosina La vuelta al estado de relajación tras el cese del estímulo y despolarización del sarcolema, exige disminución del calcio y separación de este de la troponina C, con lo que la troponina I puede ejercer su efecto inhibitorio sobre la unión de la actina y la miosina. Los sacos laterales del RS secuestran activamente el calcio por medio de una bomba ATPasa, capaz de transportar dos iones de calcio por molécula de ATP hidrolizada. Las mitocondrias del musculo son capaces de contribuir a este proceso dado que almacenan mucho calcio. La fuerza de contracción depende de la cantidad de calcio liberado, de la capacidad de cada sarcomero, de la unión actina – miosina y de la formación y rotura de estas uniones. El musculo tiene un muy variable consumo energético que transforma en trabajo y en calor, el ATP es la fuente principal al metabolizarse a ADP y Fosforo. (8)

6.3 FUNCIÓN NEUROMUSCULAR.

La función de la unión neuromuscular es la de transmitir y recibir mensajes químicos. Cada neurona motora discurre desde el cuerno ventral de la medula hasta la unión nervio- musculo como un largo axón mielinizado. Este axón transporta, no solo las señales eléctricas desde la medula espinal hasta los músculos, sino también todo el aparato bioquímico necesario para transformar la señal eléctrica en una señal química. Todos los canales iónicos, enzimas, mitocondrias necesarios para que se sintetice, almacene y libere acetilcolina (Ach) se producen en el cuerpo celular y se transfieren (transporte axonal) al terminal nervioso. Solo pequeñas moléculas tales como colina y acetato utilizadas para sintetizar Ach, se obtiene localmente en el terminal nervioso. En el axón terminal existen gran número de vesículas presinápticas con alto contenido de Ach. La Ach

se transporta al área postsináptica, provocando despolarización y consiguiente potencial de acción (PA), el cual induce al músculo para que inicie la contracción. (8,10,11)

6.4 UNIÓN NEUROMUSCULAR.

Es una sinapsis que consta de una neurona motora y una célula muscular separada por una estrecha hendidura. El nervio y el músculo no están en contacto directo. La transmisión del PA desde el nervio al músculo sucede como consecuencia de la liberación de Ach en el terminal nervioso presináptico. (8,10,12)

La inervación motora del músculo estriado proviene de las motoneuronas (células longitudinales que se originan en el asta anterior medular o en los núcleos motores de los pares craneales). Cada motoneurona, su axón y las fibras musculares por ella inervadas, constituyen en conjunto la unidad biológica de la función muscular denominada unidad motora. Su estimulación origina la contracción simultánea de todas las fibras musculares de la unidad motora. Esta inervación puede ser focal, en la que cada fibra muscular es inervada por 1-3 unidades motoras, o múltiple, en la que las fibras musculares tienen muchas unidades motoras, dando la impresión de racimos. Este último tipo de inervación se encuentra en los músculos extraoculares y en algunos músculos de la cara, de la laringe, tercio superior del esófago y oído medio. (8,10,12)

Cuando los axones de las motoneuronas se aproximan al músculo que inervan, pierden su capa de mielina y se dividen en varias ramificaciones finas, cada una de las cuales se introduce en una depresión de la fibra muscular, hendiduras profundas y estrechas. Esta disposición configura la arquitectura del área sináptica de la membrana muscular. El nervio y el músculo se mantienen herméticamente alineados por filamentos proteicos denominados lámina basal o teloglia de Cousteaux, la cual se extiende por la hendidura entre el nervio y la placa terminal. En esta unión neuromuscular se distinguen el terminal presináptico y la membrana del músculo esquelético o membrana postsináptica, separadas ambas por la hendidura sináptica separadas ambas por la hendidura sináptica. En el terminal presináptico del nervio se sintetiza, almacena y libera Ach. (9,13)

En la membrana postsináptica muscular se localizan los receptores de la Ach (Ach-R). La superficie del músculo en la placa terminal tiene pliegues profundos con varias crestas secundarias que tienen alta concentración de Ach-R. El músculo esquelético contiene el sarcolema que tiene una membrana excitable eléctricamente, respondiendo así ante los estímulos con la presencia de la

contracción muscular. (8,9)

La interacción de la actina y la miosina esta inhibida por la troponina y la tropomiosina, en ausencia de calcio. El potencial de acción (PA) dispara la liberación de iones calcio por el retículo sarcoplasmico. El calcio liberado se liga a la fracción TpC de la troponina produciendo cambios alostericos que son trasmitidos a la tropomiosina y de allí a la actina, capacitándola para interaccionar con la miosina y provocar contracción. (8,9)

6.5 TRANSMISIÓN NEUROMUSCULAR.

La llegada de un PA a la terminación presináptica origina liberación de Ach hacia la hendidura sináptica. El PA es el activador normal para liberar Ach. (8,9)

La Ach se encuentra en el axoplasma y el citosol del cuerpo celular, su concentración más alta es en el axón terminal. Cada vesícula contiene aproximadamente 20000 moléculas de Ach, la cual entra en las vesículas por transporte activo en la membrana vesicular por medio de una bomba de magnesio-ATPasa dependiente. Existen diferentes formas de almacenamiento, el 1% de las vesículas forman el pool de liberación inmediata, responsable del mantenimiento de la liberación del neurotransmisor en condiciones de baja actividad nerviosa. El 80% de Ach está en el pool de reserva, de donde se libera en respuesta al estímulo nervioso. El resto está en el pool estacionario. Desde su posición en el citoesqueleto, puede movilizarse hacia el pool de liberación inmediata para reemplazar las vesículas que se han destruido o bien para participar en la transmisión neuromuscular ante trabajos duros. (8,9)

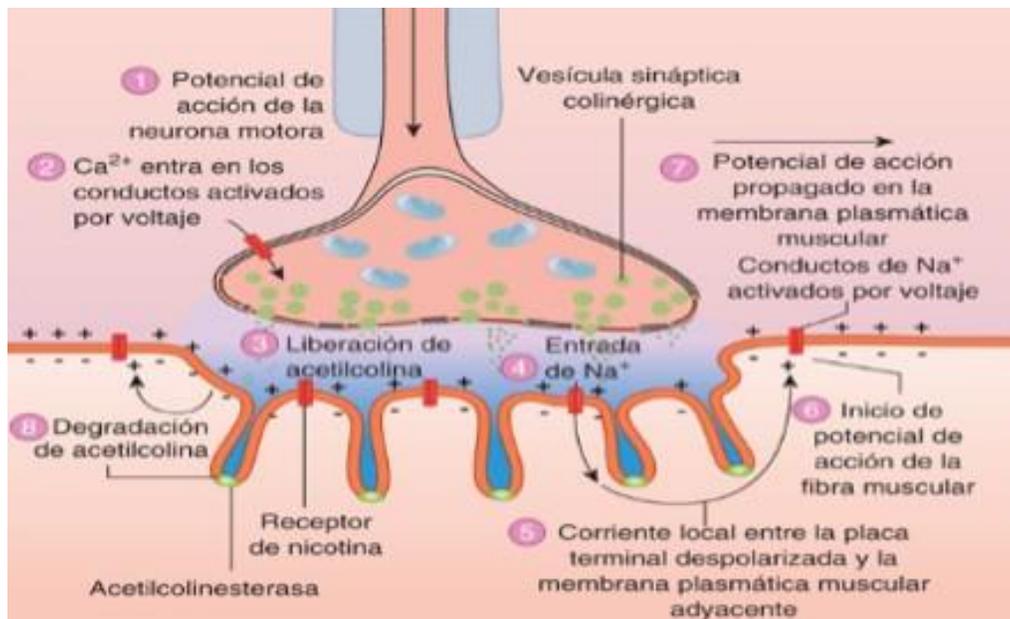
Existen 4 mecanismos de liberación de Ach: 1) liberación en cuantos debido a exocitosis de una vesícula sináptica. 2) liberación subcuantica por exocitosis de una vesícula incompletamente rellena, 3) liberación gigante, en que una cantidad de axoplasma conteniendo Ach se inyecta a través de la membrana, 4) perdida no cuántica por difusión de Ach s través de la membrana. (8,9)

Cuando el terminal nervioso es invadido por PA, los canales de calcio, en el terminal, se abren: el calcio entra al terminal y se produce liberación sincrónica, calcio- dependiente, del contenido de 50-100 vesículas, como mínimo 200-400 cuantos de aproximadamente 5000-10000 moléculas cada uno. Al liberarse el neurotransmisor se activan aproximadamente 500000 receptores. Cuando la llegada del PA produce la entrada de calcio, se inicia la fosforilacion de la

sinapsina I por la ciclina de adenosina monofosfato dependiente de proteincinasas y por la calcio- calmodulina activada por proteinaquinasa II y II. Esto debilita la unión entre la vesícula sináptica (VS) y el citoesqueleto, permitiendo la movilización de VS del pool de reserva al pool activo para localizarse cerca de la membrana plasmática. (8,9)

La VS se une a las membranas presinápticas en un proceso llamado acoplamiento. Las sinaptotagminas, sinaptofisinas y las proteínas asociadas a la membrana de las vesículas sinápticas (VAMP o sinaptobrevina) son proteínas que participan en el proceso de acople de las VS con una región especializada denominada zona activa, la cual se caracteriza por la presencia regiones electrodensas ricas en canales de calcio. La sinaptotagmina I es la principal proteína de unión al calcio y de regulación central, cuya afinidad por el calcio se ve afectada por la interacción de su dominio C2B con los fosfolípidos ácidos. La sinaptogramina está involucrada en localizar las VS en la zonas sinápticas ricas en canales de calcio voltaje dependientes y en la estabilización de acoplamiento de las vesículas en la membrana presináptica, uniéndose simultáneamente a los fosfolípidos y los complejos SNARE(3 proteínas SNAP 25, sintaxina 1 y sanaptobrevina), que se ensambla gracias a la esfingocina, formando el anclaje para que se den las cascadas entre proteínas que llevan a la exocitosis. (8,9)

Las proteínas de las VS son lugar de acción de toxinas ambientales; las neuraxinas son receptores de alga latrotoxina (veneno de araña de viuda negra), que causa liberación masiva del neurotransmisor; las neurotoxinas del Clostridium tetani y del Botulinum inhiben la exocitosis al fragmentar la SNAP25, la sintaxina 1 y la sinaptobrevina. (8,9)



Las moléculas de Ach que no se unen a un receptor o que son liberadas desde sus lugares de unión son destruidas por la enzima acetilcolinesterasa en la hendidura sináptica. La acetilcolinesterasa se produce en el musculo bajo la placa terminal. Se segrega desde el musculo pero se permanece unida por filamentos de colágeno a la membrana basal. La neostigmina actúa disminuyendo la cantidad de acetilcolinesterasa con el fin de aumentar la cantidad de moléculas de Ach para que de forma competitiva con las moléculas de relajante muscular pueda antagonizar el efecto del relajante. (8,9)

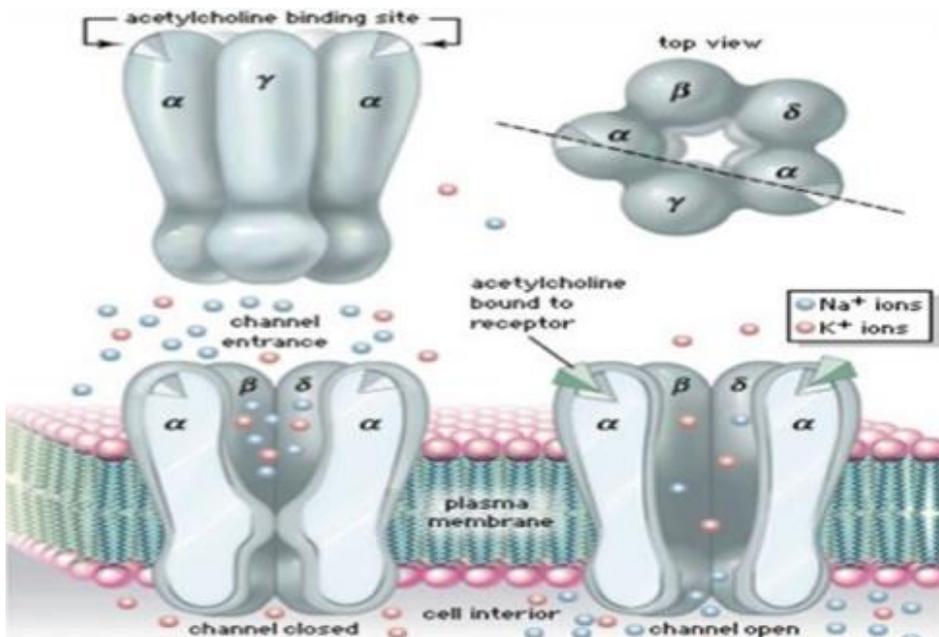
6.6 INTERACCIÓN ACH - RECEPTOR

Los receptores de Ach están densamente localizados en los pliegues de unión, opuestos a las zonas activas presinápticas. Cada receptor consta de 5 subunidades proteicas que se extienden a lo largo de la membrana postsináptica, constituyendo un canal catiónico activado por ligandos. Dos de las subunidades alfa son idénticas con un peso molecular de 40000D. Las otras 3 son ligeramente más grandes, denominadas beta, gamma y delta. Las dos subunidades alfa llevan cada una un lugar de reconocimiento capaz de unirse agonistas nicotínicos como Ach, antagonistas reversibles como tobocurarina e irreversibles como alfa –bungarotoxina. La activación del receptor implica que los dos lugares de unión del receptor estén ocupados. (8,9)

Ach-R exceden en mucho los necesarios para garantizar una eficiente transmisión

neuromuscular. (8,9)

Ilustración 2. Tomado de Enciclopedia Britanica, INC. Receptor nicotínico.



Los mioblastos se fusionan para crear microtúbulos que cuando se desarrollan general la sarcomera. Normalmente el poro del canal está cerrado por la aproximación de los cilindros (subunidades). La ocupación de los dos lugares de reconocimiento por un agonista como la Ach induce cambio conformacional en la proteína de la subunidad alfa provocando apertura de canal iónico, que es selectivo para cationes sodio, potasio y calcio, (sodio y calcio del exterior al interior y potasio del interior al exterior). La corriente transportada por los iones despolariza la membrana y la corriente neta es una despolarización que crea un potencial de placa terminal que estimula al musculo para contraerse. Una vez termina la despolarización de la membrana muscular, la concentración intracelular de calcio desciende y el complejo calcio.TpC se disocia, la tropomiosina origina el bloqueo de la interacción actina-miosina, previniendo hidrolisis del ATP, e inicia la relajación del musculo. (8,9)

Cada impulso nervioso libera mucha más Ach que la necesaria para generar el grado critico de despolarización de la placa terminal al cual se dispara un potencial de acción. En condiciones normales, la cantidad de Ach liberada y el número de Ach-R exceden en mucho los necesarios para garantizar una eficiente transmisión neuromuscular. (8,9)

Existen dos isoformas de Ach-R post sinápticos. Una presente en la unión neuromuscular de los adultos, denominados maduros, adultos o receptores de la unión. Otra isoforma se expresa cuando hay actividad muscular disminuida(como el feto, las lesiones de neurona motora superior, en quemaduras o sepsis y después de otros eventos que aumenten el catabolismo de proteínas musculares), estos receptores son denominados inmaduros, fetales o extrasinápticos. Las diferencias en la estructura proteica de las dos isoformas producen variaciones cualitativas significativas en la respuesta individual de los pacientes a los relajantes. Los receptores maduros están en la membrana muscular de la placa motora y los inmaduros pueden estar en cualquier lugar de la placa motora. Los cambios fisiológicos que se intensifican en pacientes inmovilizados o denervados (lesión medular, SNC), inducen Ach-R inmaduros o fetales, con un aumento del número total de receptores y proliferación de receptores extraunión (up regulation). Todo ello provoca resistencia a los bloqueadores neuromusculares. (8,9)

6.7 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES DESPOLARIZANTES.

Los fármacos BNMD poseen actividad intrínseca (agonistas) y alta persistencia de la unión fármaco-receptor. Es suficiente la activación del 10% de los receptores postsinápticos para desensibilizar y despolarizar la sinapsis originando el bloqueo de la TNM. Esto explica la rapidez de acción de la succinilcolina. La despolarización persistente, parcial y asíncrona, de la placa terminal origina una contracción inicial general y desorganizada de las unidades motoras. Las membranas despolarizadas permanecen en esta situación y son insensibles a los estímulos siguientes. Se produce un tipo de acomodación que constituye una zona de inexcitabilidad de forma que los PA producidos por impulsos nerviosos superpuestos a la despolarización fundamental no pueden dar origen a un PA, ni propagarse a las zonas de membranas vecinas. Puesto que el acoplamiento excitación-contracción requiere una secuencia de repolarización y despolarización repetidas para mantener la tensión muscular, al no existir tal repolarización se produce parálisis flácida. Los BNMD también activan receptores presinápticos produciendo impulsos ortodróxicos que facilitan a liberación de Ach e impulsos antidrómicos que se propagan por toda la unidad motora, produciendo inicialmente contracciones desordenadas de las fibras musculares inervadas, lo que da origen a las fasciculaciones.(8,9)

Las moléculas de RNMD permanecen en la hendidura sináptica (biofase) más tiempo que la Ach; su difusión al exterior está en función del descenso de su nivel plasmático. Su desaparición lenta de la hendidura sináptica (donde no son hidrolizados por la acetilcolinesterasa como le sucede a la Ach) permite la unión repetida del BNMD a los receptores, uniéndose a uno apenas se han separado de

otro. De esta forma abren repetidamente canales y continuamente despolarizan la placa terminal, prolongándose el tiempo que la membrana postsináptica permanece despolarizada. Así, existen muchos receptores en un estado de despolarización y esto ocasiona el que no pueda ocurrir un PA adicional, produciendo con ello la relajación muscular. Inicialmente el potencial de placa terminal I (PPT) se transmite al resto de la membrana en virtud de la apertura de canales de sodio. Posteriormente estos canales se inactivan, cesando el flujo iónico. (8,14,15)

Los que están próximos a la placa motora persisten en la situación de inactivación al continuar despolarizada esa zona de la membrana. Los canales de sodio más alejados de la placa motora recuperan su estado inicial al no verse influenciados por el potencial de placa terminal. Así se establecen 3 zonas de membrana de la célula muscular: una zona con receptores/canales iónicos activados por ligandos (Ach, succinilcolina), que permanece despolarizada; una segunda zona próxima a la unión nervio- muscular con canales de sodio en situación de inactivación y una tercera zona en situación de reposo, y por eso los canales son capaces de responder con su apertura al cambio de voltaje. Al desaparecer la acción del BNMND, la membrana postsináptica recupera el potencial de reposo y los canales de sodio de la zona periunión recuperan su conformación inicial, permitiendo la propagación de posteriores PPT. (8,9,16)

6.8 MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES

Poseen afinidad por los lugares de reconocimiento de los Ach-R, pero son incapaces de producir el cambio conformacional en la proteína del receptor que origina la apertura del canal iónico, por ello actúan impidiendo el acceso de la Ach a los receptores (antagonismo). La ocupación de una sola subunidad alfa por la molécula de BNMND reduce la probabilidad de que la Ach pueda abrir el canal iónico, dado que la Ach es más efectiva cuando ocupa las dos subunidades alfa, así cuando se ocupa una proporción suficiente de receptores, disminuye la transmisión neuromuscular de forma proporcional al número de ellos ocupado, siendo necesaria una ocupación mayor al 80% para que disminuya la actividad de la TNM y un 90% para que se establezca el bloqueo. Las moléculas de Ach sobreviven lo bastante como para interactuar con el receptor, pero este lo pueden encontrar libre u ocupado por la molécula de BNM ND. El resultado es que la suma de los sucesos elementales que constituyen el potencial de placa terminal se reduce en amplitud y el PPT puede caer por debajo del umbral al que se dispara el PA para desencadenar la contracción, por ello al no alcanzar este umbral el musculo se paraliza. (8,9,16)

Cada subunidad alfa tiene un entorno o dominio diferente por lo que pueden existir distintas afinidades por diferentes BNM. Solo el desplazamiento del BNM ND por la Ach reverira el bloqueo. Las moléculas de BNM ND no se modifican por su union al receptor y quedan disponibles para unirse con nuevos receptores en tanto no abandonen la hendidura sináptica por gradiente de concentraciones.(8,9).

Cuando se inhibe la acetilcolinesterasa (enzima que hidroliza la Ach) por la acción de la neostigmina, cada molécula de Ach sobrevive más tiempo en la hendidura y es capaz de realizar más intentos de interactuar con los receptores. El resultado es que el PTT aumenta la amplitud de nuevo y puede alcanzar el umbral al que se dispara el PA, con ello se revierte el bloqueo. Sin embargo las moléculas de BNM ND todavía están presentes en la hendidura a una velocidad similar a la que lo hacen en ausencia de fármacos anticolinesterasicos, este es el origen de algunos casos de bloqueo residual. (8,9,11)

6.9 MONITORIZACIÓN DE LA RELAJACIÓN MUSCULAR.

El uso de bloqueantes neuromusculares con potentes anestésicos inhalados o intravenosos es una práctica que ha marcado un efecto favorable en la anestesia actual, estos medicamentos proporcionan unas condiciones operatorias óptimas y acortan la duración del acto quirúrgico. Su uso ha aumentado las condiciones operatorias adecuadas y acortan la duración del acto quirúrgico.

Se utilizan diferentes medios para medir el grado de relajación del paciente, se observa la clínica en la que se evalúa:

Capacidad de mantener elevada la cabeza durante 5 segundos o más.

Capacidad de generar fuerza inspiratoria negativa de al menos -20- -25 cm H₂O

Capacidad vital de 15 ml/ kg o más.

Sostener la mano asida fuertemente.

Abrir y cerrar los ojos

Ausencia de nistagmus

Respiración suave sin jadeos ni movimientos bruscos torácicos

Suspiros coordinados y efectivos.

6.10 MONITORÍA NEUROMUSCULAR.

La monitoria neuromuscular es una buena guía cuando es preciso administrar un bloqueante neuromuscular, pues mejora significativamente la calidad de la intubación y disminuye las lesiones en la vía aérea. También es útil para mantener un bloqueo neuromuscular adecuado y para diagnóstico de la parálisis residual. Incluso con un bloqueante neuromuscular no despolarizante (NDP) de duración intermedia se produce parálisis residual. Solo la monitorización mediante un método objetivo puede eliminar la Parálisis residual. Las respuestas evocadas no requieren la cooperación del paciente. La monitoria neuromuscular informa sobre el grado de bloqueo neuromuscular únicamente en el músculo paralizado. Existen diferencias sustanciales entre los diversos grupos musculares. Para la extubación, se prefiere monitorizar el adductor pollicis, al ser un músculo más sensible, por ello su recuperación completa descarta cualquier problema. (11,17,18)

Es así como el sitio ideal de estimulación es aquel que sea más accesible durante la cirugía y cuya respuesta muscular pueda ser identificada de forma clara y sin errores. El músculo mejor estudiado es el adductor pollicis, es una buena herramienta como marcador de los aspectos más importantes de la función neuromuscular, como es la recuperación de la relajación muscular. El grado de parálisis puede ser bien cuantificado por la valoración de la respuesta del AP. Si queremos monitorizar el adductor pollicis, debemos estimular el nervio cubital: los electrodos se pegan en el lado palmar de la muñeca en la superficie de la piel a lo largo del trayecto del nervio cubital. El área de contacto de los electrodos de estimulación no debe exceder un diámetro de 7-11 mm. La gran mayoría de los conocimientos sobre farmacología de los bloqueantes neuromusculares NDP se debe a este «grupo nervio-músculo». Cuando no se obtiene acceso a los miembros superiores, se puede monitorizar la respuesta muscular a la estimulación del nervio facial. (11,12,18,19)

Se pueden hacer medidas visuales y táctiles ya descritas y medidas cuantitativas con dispositivos que miden la contracción muscular. Esta evaluación puede ser medida con métodos cuantitativos de registro, tales como la mecanomiografía (MMG), que mide la contracción isométrica del AP en respuesta a la estimulación del nervio cubital¹⁵. La electromiografía (EMG) registra los potenciales de acción musculares producidos por la estimulación eléctrica de un nervio motor periférico. Un ejemplo de EMG es el Relaxograph NMT Monitor (Datex Instrumentarium Corp., Helsinki, Finlandia), que mide T1, train of four (TOF) y train of four ratio (TOFR). (11,12,18,19)

Aceleromiografía es una buena solución a las dificultades técnicas y comerciales de los métodos clásicos: registra la aceleración isotónica de un músculo (p. ej., el pulgar) en respuesta al estímulo de un nervio motor periférico. Fue descrita por Viby-Mogensen et al.(20). La ACM puede ser aplicada en todos aquellos músculos cuyo movimiento o aceleración ante un estímulo eléctrico puedan ser evocados. Se basa en la segunda ley de Newton: la fuerza es igual a la masa por la aceleración ($F = M \times A$). Si la masa del pulgar permanece constante, la aceleración será directamente proporcional a la fuerza. Cuando el pulgar responde a un estímulo con una respuesta, se produce una señal eléctrica proporcional a la aceleración generada. Las ventajas son muchas: consigue una medida objetiva de la función neuromuscular en tiempo real, la calibración es rápida y no necesita precarga ni especial inmovilización de la mano. El coste es bajo. El sensor de aceleración se fija con cinta adhesiva en la cara interna distal del pulgar, que debe tener movilidad libre, sin obstáculo. El modelo TOF-Watch®-SX (TOF-Watch®- SX monitoring software, Organon Ireland Ltd., a division of Merck and Co., Inc., Swords, Co., Dublín, Irlanda) permite la captura mediante un ordenador de las respuestas evocadas mediante un cable de fibra óptica y un excelente programa (TOF-Watch®-SX Monitor, versión 2.2 INT, Organon) que permite valorar los datos en tiempo real. (11)

La característica fundamental del bloqueo neuromuscular NDP es el «fenómeno de debilitamiento» (fade). La expresión gráfica, como veremos, es el TOFR, que consiste en la desaparición gradual de las respuestas tras la estimulación repetitiva en el paciente curarizado. Visualmente se observa una disminución de la fuerza de la contracción muscular. Desde un punto de vista fisiológico es preciso conocer el mecanismo de acción a nivel de los receptores de la placa motora, ya que los 2 fenómenos son la representación de mecanismos de acción diferentes según el lugar de acción. Así, la inhibición o bloqueo de la primera respuesta del TOF depende de una acción antagonista competitiva sobre el receptor nicotínico postsináptico. El fenómeno de debilitamiento es el reflejo del bloqueo mediado fundamentalmente por el receptor nicotínico presináptico. (11)

6.11 GRADOS DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR NO DESPOLARIZANTE (21)

Bloqueo intenso: *Es el bloqueo neuromuscular inducido inmediatamente después de la administración de un bloqueante neuromuscular no despolarizante (BNMND) (dosis de intubación), no existe respuesta a estímulos simples evocados tras un estímulo tetánico.*

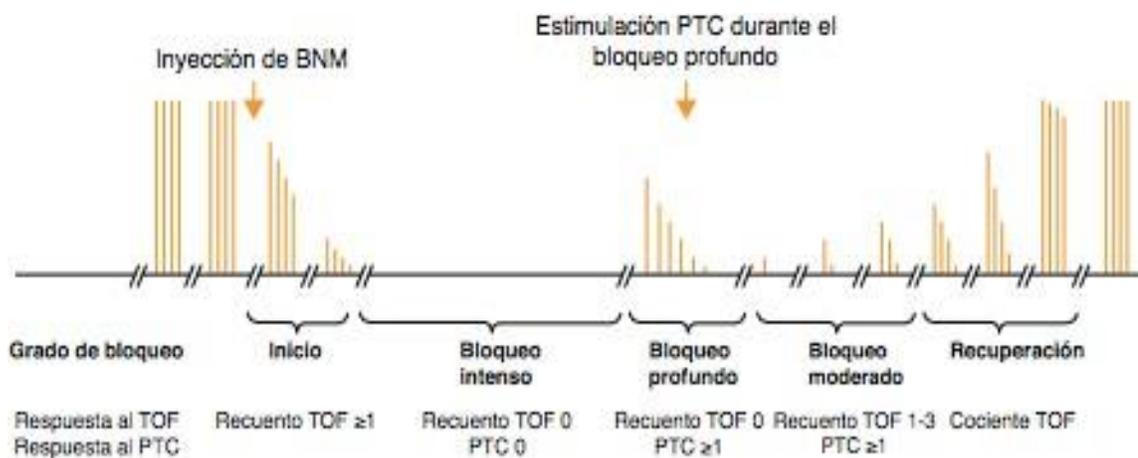
Bloqueo profundo: *Es la fase que sigue después de un bloqueo intenso. No existe respuesta al TOF. Empieza con respuestas a estímulos simples sucesivos a un estímulo tetánico (llamada cuenta posttetánica) y termina con la aparición de la*

primera respuesta al TOF.

Bloqueo moderado: Se define como el período desde la aparición de la primera respuesta hasta la cuarta respuesta del TOF.

Fase de recuperación: Fase de aparición de la cuarta respuesta del TOF y establecimiento del TOFR.

Ilustración 3. Grados de bloqueo neuromuscular no despolarizante dependiendo de las respuestas a diferentes estímulos (tétanos, conteo pos tetánico y TOF- tren de cuatro).



Tomado de: Joaquín Fabregat López *, César Augusto Candia Arana y Caridad Greta Castillo Monzón. La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares. *rev colomb ane s t e s iol* . 2 0 1 2;40(4):293–303.

El tren de cuatro, train of four o TOF es el método estándar de la monitorización neuromuscular. En 1971. Ali et al.¹⁹ publicaron que cuando 4 estímulos eran producidos en intervalos de 0,5 s había un progresivo debilitamiento de las respuestas sucesivas en pacientes curarizados y que la magnitud del debilitamiento dependía del grado de curarización. La técnica del TOF ha permanecido como el método más útil para la evaluación de la función neuromuscular durante más de 40 años, debido a su simplicidad y a su facilidad de evaluación. Este método se basa en la observación de que el aumento en la frecuencia de estimulación produce fatiga muscular o debilitamiento. La frecuencia del TOF es lo suficientemente lenta para distinguir las contracciones de forma individualizada y lo suficientemente rápida para observar debilitamiento. La proporción resultante de la división de la cuarta respuesta entre la primera respuesta evocada es el train-of-four ratio (T4/T1) (TOFR). El TOF ha sido

recomendado en la práctica clínica debido a que es el test que mide exclusivamente la función neuromuscular, capaz de dar información aunque no se haya obtenido un valor control previo, es fácil de usar y puede ser utilizado de forma repetitiva²⁰. Se ha establecido la siguiente regla del TOF en el AP: la aparición de la 1.a, 2.a, 3.a y 4.a respuesta se corresponde de forma aproximada con la altura sobre el valor control del 5, 15, 25 y 35%, respectivamente²¹. Así pues, la cuenta del TOF es una excelente guía, nos informa no solo del grado de bloqueo neuromuscular sino también del estado de recuperación del mismo, y de la predicción en la recuperación del bloqueo neuromuscular (balance entre la actividad de los anticolinesterásicos y la recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular. (11,17,21)

6.12 RELAJACIÓN RESIDUAL O PARÁLISIS POST OPERATORIA.

Después de la introducción del TOF en 1970 la relajación residual fue definida como un TOF menor de 0.7, luego otros estudios definieron que un TOF entre 0,7 y 0.9 estaba asociado con incremento del riesgo de broncoaspiración, obstrucción de vía aérea e hipoxia y con complicaciones faríngeas y esofágicas. Esto incremento el riesgo de complicaciones respiratorias críticas y prolongaba el tiempo de estancia en la unidad de cuidados post anestésicos. Luego se consideró que un TOF menor o igual a 0.9 es sugestivo de relajación residual. (10)

La parálisis residual postoperatoria, también conocida como bloqueo neuromuscular residual postoperatorio, se define como la parálisis o debilidad muscular postoperatoria proveniente de un antagonismo incompleto o ausente de los bloqueantes neuromusculares (BNM) no despolarizantes. La relación de T4/T1 de 0,9 se evaluó por medio de la secuencia de cuatro estímulos y está considerado actualmente el estándar oro de reversión completa del bloqueo neuromuscular. En 1996, durante el Consenso Internacional de Copenhague para la estandarización de la investigación en el área del bloqueo neuromuscular, la PRPA se definió: «como la presencia de una relación TOF ratio menor de 0.8» . La relajación residual después del final de la anestesia ha sido relatada en varios estudios con una incidencia variando entre 5% a 88%, considerándose como la relación $T4/ T1 < 0,9$. (3,4,7,19–21, 29)

A pesar de la ventilación adecuada aparente y del volumen minuto normal, los reflejos de la vía aérea y la habilidad para toser pueden estar significativamente alterados. Además, la depresión respiratoria perioperatoria puede ser debida no sólo a los efectos residuales de los relajantes, sino también al embotamiento del centro respiratorio por opioides, agentes anestésicos y/o bajos niveles de CO₂ arterial. Así, el bloqueo residual puede ser confirmado como causa de depresión

respiratoria únicamente demostrando la alteración de la función neuromuscular; por medio de medidas mecanográficas. (14,15,19,24,25)

Existen diversas Interacciones importantes para la presencia de bloqueo residual es así como los anestésicos inhalatorios aumentan el bloqueo neuromuscular producido por los relajantes musculares no despolarizantes, de una forma dependiente de la dosis que probablemente en todos los casos dependa de la duración de la anestesia. No todos los tipos de anestésicos potencian el bloqueo neuromuscular en la misma medida. Por ejemplo, el isoflurano, desflurano y enflurano pueden potenciar en mayor grado el bloqueo neuromuscular que el halotano. No todos los relajantes se ven afectados de la misma forma por los agentes inhalados. Probablemente los mecanismos más importantes por los que los anestésicos inhalatorios producen relajación residual son los siguientes: 1) aumentan el flujo sanguíneo muscular, de forma que una fracción mayor del relajante inyectado puede alcanzar la unión neuromuscular, factor que probablemente sea muy importante en el isoflurano; 2) inducen la relajación en lugares proximales a la unión neuromuscular, evidentemente en el sistema nervioso central; 3) mantienen la liberación de la Ach de las terminaciones nerviosas motoras; 4) ejercen un efecto no demostrable sobre los receptores colinérgicos; 5) disminuyen la sensibilidad de la membrana postplaca de la despolarización; y 6) posiblemente actúen en un lugar distal del receptor colinérgico y a la membrana postplaca, como por ejemplo en la membrana muscular. La fuerza de la contracción del aductor del dedo pulgar, disminuye en un 10-16% por la reducción de cada grado centígrado de la temperatura muscular por debajo de los 35.20C. Tanto durante la anestesia por dióxido nitroso isofluorano como por óxido nitroso fentanilo. Para mantener una temperatura muscular por encima de 35.20C debe mantenerse la temperatura central a 36.00c o más. Los efectos de los modificadores de temperatura sobre el curso del bloqueo neuromuscular en el hombre parecen variar de forma amplia de un relajante a otro. Como la hipotermia prolonga invariablemente la duración del bloqueo, mantenimiento de la normotermia en la temperatura interna, así como en el miembro a monitorizar, proporcionará una mayor precisión en la práctica. (14,26,27)

Se han demostrado interacciones importantes con antibióticos del tipo de los aminoglucósidos, anestésicos locales y antiarrítmicos, bloqueadores de los canales de calcio, fármacos antiepilepticos, dantrolene, diuréticos y azatriopina. (22)

Estrategias que es preciso seguir para disminuir la parálisis residual(7,28,29)

MNM intraoperatoria. La ACM como método cuantitativo es superior a la

valoración visual en el diagnóstico de la PR.

Evitar la inhibición total del TOF.

Uso de un bloqueante neuromuscular NDP de acción intermedia.

La administración de anticolinesterásicos con cierto grado de recuperación espontánea de la transmisión neuromuscular es un paso crítico en reducir o eliminar la PR.

Retrasar la extubación hasta no conseguir una TOFR de 0,9.

La utilización de la nueva molécula sugammadex (abreviación de sugar y -cyclodextrina) diseñada específicamente para unirse de un forma selectiva al rocuronio. Es capaz de conseguir TOF de 0,9 (3-5 min). (3,7,30–32)(33)

7. METODOLOGÍA PROPUESTA

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio descriptivo, de corte transversal, limitado a determinar si existe relajación residual en los pacientes postquirúrgicos llevados a anestesia general con relajación neuromuscular.

7.2 UBICACIÓN DEL ESTUDIO

El estudio será realizado en Salas de cirugía del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva.

7.3 PERIODO DE ESTUDIO

La toma de muestra tomara datos de los pacientes sometidos a anestesia general más relajación neuromuscular durante el periodo comprendido entre el 1 de diciembre de 2018 hasta 30 de Marzo de 2019.

7.4 POBLACIÓN Y MUESTRA

Población: Pacientes llevados a cirugía con uso de anestesia general y mayores de 18 años a los que se les haya colocado relajante neuromuscular.

Muestra: Para el cálculo del tamaño muestral se tomara como referencia una proporción de relajación residual del 30 al 42% (2), y utilizando la fórmula de cálculo de tamaño muestral se tiene:

Win Epi Working in Epidemiology

Home | About Win Epi | Contributors | Contact us | English

Sample size | Sampling method | Diagnostic | Disease measures | Bias errors

Sample size: Estimate proportion (random sampling & perfect diagnostic)

Basic help | Advanced help | Example | References | Coauthors

Basic help

Not all the studies are focused in determining presence of disease in a population, moreover are studies interested in establishing a ratio (for example, knowing how many diseased individuals are, i.e., prevalence). In these cases the sample size depends on the acceptable error, the desired confidence level or probability of getting a correct answer, and the expected prevalence.

It should be taking into account that the error usually accepted and the confidence level are arbitrarily by the researcher. Besides the literature on the subject matter and other sources may give us an idea about the expected value of the proportion (one that probably will), or in the worst case scenario you can choose the most unfavorable situation for the calculation of sample size (the value of the possible values near to 50% or 50 when the prevalence is unknown).

Also you should keep in mind the size of the population, because with small populations (less than 1000 individuals), it is possible to obtain a larger sample size than the size of the population and for this reason then you must make an adjustment.

Available data

Introduce the following data in order to determine minimum sample size needed to estimate a proportion depending on expected value and accepted error (desired precision):

Confidence level: 95%

Population size: Unknown

Expected proportion: 42%

Absolute accepted error: 10%

Back Next

Results

Assuming binomial distribution

If population size is unknown, and using calculation based in binomial distribution, we should select a sample with at least **93 individuals** in order to calculate an estimated proportion of 42% and an amplitude of confidence interval equal to double of accepted error (20%) with a confidence level of 95%.

Unadjusted sample size: 93

Assuming normal distribution (symmetric)

If population size is unknown, and using calculation based in normal distribution, we should select a sample with at least **94 individuals** in order to calculate a estimated proportion of 42% with an accepted error (or precision) of 10% and a confidence level of 95%.

Expected proportion: 42%

Absolute accepted error: 10%

Unadjusted sample size: 94

WinEpi Working in Epidemiology

[About WinEpi](#)
[Contributors](#)
[Contact Us](#)
[English](#)

[Sample size](#)
[Sampling method](#)
[Diagnostic](#)
[Disease measures](#)
[Basic statistics](#)

Sample size: Estimate proportion (random sampling & perfect diagnostic)

[Basic help](#)
[Advanced help](#)
[Example](#)
[References](#)
[Cautions](#)

Basic help

Not all the studies are focused in determining presence of disease in a population, moreover are studies interested in establishing a ratio (example, knowing how many diseased individuals are, i.e., prevalence). In these cases the sample depends on the acceptable error, the desired confidence level or probability of getting a correct answer, and the expected prevalence.

It should be taking into account that the error usually accepted and the confidence level are arbitrarily by the researcher. Besides the literature on the subject matter and other sources may give us an idea about the expected value of the proportion (one that probably will), or in the case scenario you can choose the most unfavorable situation for the calculation of sample size (if value of the possible values near to 50% or 50 when the prevalence is unknown).

Also you should keep in mind the size of the population, because with small populations (less than 1000 individuals), it is possible to obtain a larger sample size than the size of the population and for this reason then you must make a

Available data

Introduce the following data in order to determine minimum sample size needed to estimate a proportion depending on expected value and accepted error (desired precision):

Confidence level: 95%
 Population size: Unknown
 Expected proportion: 30%
 Absolute accepted error: 10%

[Back](#)
[Next](#)

Results

Assuming binomial distribution

If population size is unknown, and using calculation based in binomial distribution, we should select a sample with at least **89 individuals** in order to calculate an estimated proportion of 30% and an amplitude of confidence interval equal to double of accepted error (20%) with a confidence level of 95%.

Unadjusted sample size: 89

Assuming normal distribution (symmetric)

If population size is unknown, and using calculation based in normal distribution, we should select a sample with at least **81 individuals** in order to calculate a estimated proportion of 30% with an accepted error (or precision) of 10% and a confidence level of 95%.

Expected proportion: 30%
 Absolute accepted error: 10%

Unadjusted sample size: 81

WinEpi ©2006 Working in Epidemiology

Win
Epi

Working in Epidemiology

[About WinEpi](#)
[Contributors](#)
[Contact us](#)
English ▾

- Sample size
- Detect disease (random sampling & perfect diagnostic)
- Estimate mean (Normal distribution)
- Estimate mean (Poisson distribution)
- Estimate proportion (random sampling & perfect diagnostic)
- Differences between proportions
- Sampling method
- Diagnostic
- Disease measures
- Basic statistics

Sample size: Estimate proportion (random sampling & perfect diagnostic)

Available data

Introduce the following data in order to determine minimum sample size needed to estimate a proportion depending on expected value and accepted error (desired precision):

Confidence level:

Population size:

Expected proportion: %

Absolute accepted error: %

Results

Assuming binomial distribution

From a population of 1200 individuals, and using calculation based in binomial distribution, we should select a sample with at least **87 individuals** in order to calculate an estimated proportion of 42% and an amplitude of confidence interval equal to double of accepted error (20%) with a confidence level of 95%.

Unadjusted sample size: 93
 Unadjusted sampling fraction: 7.8%

Adjusted sample size: 87
Adjusted sampling fraction: 7.3%

Assuming normal distribution (symmetric)

From a population of 1200 individuals, and using calculation based in normal distribution, we should select a sample with at least **87 individuals** in order to calculate a estimated proportion of 42% with an accepted error (or precision) of 10% and a confidence level of 95%.

Expected proportion: 42%
 Absolute accepted error: 10%

Unadjusted sample size: 94
 Unadjusted sampling fraction: 7.8%

Adjusted sample size: 87
Adjusted sampling fraction: 7.3%

Basic help

Advanced help

Example

References

Coauthors

Basic help

Not all the studies are focused in determining presence of disease in a population, moreover are studies interested in establishing a ratio, for example, knowing how many diseased individuals are, i.e., prevalence). In these cases the sample size depends on the acceptable error, the desired confidence level or probability of getting a correct answer, and the expected prevalence.

It should be taking into account that the error is usually accepted and the confidence level are not arbitrarily by the researcher. Besides the literature on the subject matter and other sources may give us an idea about the expected value of the proportion (one that probably will), or in the case scenario you can choose the most unfavorable situation for the calculation of sample size (the value of the possible values near to 50% or 50% when the prevalence is unknown).

Also you should keep in mind the size of the population, because with small populations (less than 1000 individuals), it is possible to obtain a larger sample size than the size of the population, and for this reason then you must make a correction.

WinEpi Working in Epidemiology

About WinEpi Contributors Contact us English

Sample size: Estimate proportion (random sampling & perfect diagnostic)

Available data

Introduce the following data in order to determine minimum sample size needed to estimate a proportion depending on expected value and accepted error (desired precision):

Confidence level: 95%
 Population size: 1200
 Expected proportion: 30%
 Absolute accepted error: 10%

Back Next

Results

Assuming binomial distribution

From a population of 1200 individuals, and using calculation based in binomial distribution, we should select a sample with at least **83 individuals** in order to calculate an estimated proportion of 30% and an amplitude of confidence interval equal to double of accepted error (20%) with a confidence level of 95%.

Unadjusted sample size: 89
 Unadjusted sampling fraction: 7.4%
Adjusted sample size: 83
Adjusted sampling fraction: 6.9%

Assuming normal distribution (symmetric)

From a population of 1200 individuals, and using calculation based in normal distribution, we should select a sample with at least **76 individuals** in order to calculate an estimated proportion of 30% with an accepted error (or precision) of 10% and a confidence level of 95%.

Expected proportion: 30%
 Absolute accepted error: 10%

Unadjusted sample size: 81
 Unadjusted sampling fraction: 6.8%
Adjusted sample size: 76
Adjusted sampling fraction: 6.3%

Basic help Advanced help Example References Coauthors

Basic help

Not all the studies are focused in determining presence of disease in a population, more are studies interested in establishing a ratio, for example, knowing how many diseased individuals are, i.e., prevalence). In these cases the sample size depends on the acceptable error, the desired confidence level or probability of getting an answer, and the expected prevalence.

It should be taking into account that the error usually accepted and the confidence level are not arbitrarily by the researcher. Besides the literature on the subject matter and other sources must be used as an idea about the expected value of the proportion (one that probably will), or in the case scenario you can choose the most usual situation for the calculation of sample size (value of the possible values near to 50% or when the prevalence is unknown).

Also you should keep in mind the size of the population, because with small populations (less than 1000 individuals), it is possible to obtain a larger sample size than the size of the population and for this reason then you must make a

Entre 87 y 93 pacientes sería el número de la muestra para obtener datos significativos, teniendo en cuenta la prevalencia reportada en la literatura de

relajación residual que oscilan entre 30- 42 por ciento, de esta forma se obtiene que para este estudio sería necesaria una población de 93 pacientes.

7.5 CRITERIOS DE SELECCIÓN

Pacientes llevados a anestesia general con uso de relajante neuromuscular no despolarizante mayores de 18 años, en el periodo de diciembre a Marzo de 2019.

7.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes que egresan intubados de salas de cirugía, paciente y paciente que no acepta participar en el estudio

7.7 VARIABLES

Definición y operacionalización de las variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERATIVA	CODIFICACIÓN UNIDAD DE MEDICIÓN	NIVEL DE MEDICIÓN	INDICADORES
Edad	tiempo desde el nacimiento en años	edad en años	cuantitativa continua	media, mediana, desviación estándar, ic 95% y rango
Genero	característica sexual biológica	masculino femenino	cualitativa nominal	porcentaje
Peso	medida de fuerza gravitatoria ejercida sobre un sujeto	en kg	cuantitativa continua	media, mediana, desviación estándar, ic 95% y rango
Imc	relación entre la talla y peso de una persona	kg/m ²	cuantitativa continua	media, mediana, desviación estándar, ic 95% y rango
Asa	escala de estratificación condición física del paciente	1 al 4	cualitativa ordinal Politómica	porcentaje
Clase de Cirugía	tipo de procedimiento quirúrgico	abierto laparoscopia	cualitativa nominal	porcentaje
Sitio Anatómico	lugar anatómico del procedimiento	cabeza tórax abdomen extremidades	cualitativa nominal	porcentaje
Tiempo Quirúrgico	tiempo de duración de la intervención quirúrgica	minutos	cuantitativa continua	media, mediana, desviación estándar, ic 95% y rango
Temperatura Corporal del Paciente	medida relativa de calor o frío asociado al metabolismo en el cuerpo humano	grados centígrados	cuantitativa continua	media, mediana, desviación estándar, ic 95% y rango

Temperatura de la Sala	Magnitud Física Que Refleja La Cantidad De Calor Del Ambiente	Grados Centígrados	Cuantitativa Continua	Media, Mediana, Desviación Estándar, Ic 95% Y Rango
Repetición de Dosis de Relajación	Número De Veces En Que Dio Rnm Durante La Cirugía	Una Vez Dos Veces Tres Veces	Cualitativa Nominal	Porcentaje
Dosis de Rnm	Cantidad De Relajante Administrado	Mg/ Kg	Cuantitativa Continua	Media, Mediana, Desviación Estándar, Ic 95% Y Rango
Tipo de Inducción	Tipo De Inducción Anestésica Utilizada	1.Secuencia Rápida 2.Normal	Cualitativa Nominal	Porcentaje
Complicaciones Respiratorias en Recuperación	Fallo Respiratorio Reflejado Por Síntomas, Evaluados Hasta 3 Horas Post Cirugía	Desaturación No Expansión Tórax	Cualitativa Nominal	Porcentaje
Medicación Asociada	Que Medicamentos Anexos Usa El Paciente Que Interfieran En La Relajación	Si No Cual	Cualitativa Nominal	Porcentaje
Valor de Tof	Valor Reportado Por Tof	< 0.9 > 0.9	Cuantitativa Continua	Media, Mediana, Desviación Estándar, Ic 95% Y Rango
Reversión de la Relajación.	Se Revirtió La Relajación Al Final De La Cirugía	Si No	Cualitativa Nominal	Porcentaje
Medicamento Utilizado para la Reversión de la Relajación Neuromuscular	Tipo Y Dosis Del Medicamento Utilizado En La Reversión De La Relajación Neuromuscular	-Neostigmina Dosis -Sugamadex Dosis	Cuantitativa Continua	Media, Mediana, Desviación Estándar, Ic 95% Y Rango

Uso de Monitoria Para Revertir la Relajación Neuromuscular	Si Revirtió Al Paciente , Se Guio Para Ello En La Monitoria	Si No	Cualitativa Nominal	Porcentaje
Usa Monitoria De la Relajación Neuromuscular en Cirugía	Usa La Monitoria De La Relajación Muscular En Cirugía	Si No	Cualitativa Nominal	Porcentaje

7.8 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR SESGOS

Calibración del equipo de Medición y certificación de la misma por parte de un ingeniero biomédico, el cual evaluó la herramienta de trabajo y la encontró apta para la realizar una medición correcta.

El equipo fue valorado por el ingeniero Orlando José Castro de Imed Technnology el 14 de diciembre de 2018, encontrándose en adecuado estado para un óptimo servicio.

7.9 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Los datos se recopilaron mediante el instrumento de recopilación de información en una base de datos en Excel 2012.

7.10 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Inicialmente se llevó a cabo el análisis univariado de la totalidad de las variables, estableciendo la ocurrencia de los eventos y la magnitud de los mismos a través de la distribución de frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas. Se calcularon también las medidas de tendencia central, variabilidad y posición de las variables cuantitativas, que de acuerdo para el caso fueron la mediana y el rango intercuartílico por tratarse de variables de distribución no normal; la normalidad fue evaluada por el test de shapiro wilks. Una interpretación conjunta de los resultados antes descritos consolidó el análisis descriptivo.

Seguidamente se llevó a cabo el análisis bivariado según la ocurrencia de complicaciones como desenlace final; con el objetivo de evidenciar la relación de las variables disponibles de acuerdo con los objetivos definidos para este estudio. Se realizaron contrastes o comparaciones de proporciones para las variables cualitativas mediante los test de chi cuadrado o exacto de Fisher, según el caso. Para las variables cuantitativas, se determinó inicialmente su patrón de distribución mediante métodos gráficos y el test de shapiro wilks, y al tratarse de variables de distribución no normal en su totalidad, se calcularon las medianas con sus respectivos rangos intercuartílico y se realizaron pruebas de contraste de hipótesis con Mann-Withney-Wilcoxon test para diferencias de rangos.

Se ejecutó seguidamente un análisis multivariado mediante regresión de Poisson para el cálculo de las Razones de prevalencia y con el principal objetivo de controlar la confusión e interacción, obteniendo así las variables verdaderamente asociadas al desenlace evaluado, como factores de riesgo y protectores independientes. Se realizaron las diferentes validaciones estadísticas para evaluar la validez y desempeño de los modelos de regresión respectivos.

Luego se realizó nuevamente un completo análisis bivariado y multivariado mediante los mismos métodos anteriormente descritos y bajo el mismo modelo de regresión; con el objetivo de evaluar ahora los factores relacionados con la relajación residual, como segundo desenlace o desenlace intermedio y así determinar de igual manera las variables asociadas como factores de riesgo o protectores independientes.

Seguidamente, tenida en cuenta como una tercera variable desenlace o desenlace terciario, encontramos la medición de TOF en la UCPA; para la cual se realizó también un análisis bivariado y multivariado. Tratándose de una variable continua de razón con distribución no normal, se aplicó el test de correlación de Spearman para el análisis bivariado y la regresión lineal múltiple para el análisis multivariado; obteniendo así los factores de riesgo y protectores independientes con su respectivo magnitud y dirección de interacción. Se realizaron de igual manera todas los test pertinentes para evaluar la validez y desempeño de los modelos de regresión.

Todas las pruebas estadísticas ejecutadas tuvieron un valor de significancia estadística (p) inferior a 0,05. Finalmente todos los resultados fueron presentados mediante el uso de tablas y graficas según el caso respectivo.

7.11 PROCEDIMIENTO Y TECNICA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se tomara el dato del tof usando el acelerómetro - modelo tof watch sx - marca organon, modelo 57-2010069.

Este dato será tomado por el investigador principal o por el médico de recuperación que participa en el estudio, dentro de los 10 minutos luego que llega el paciente a la ucpa.

Se llenara el siguiente instrumento de recolección de datos

Paciente No	Identificación			
Edad	Años			
Peso	Kg			
Talla	Cm			
Imc				
Genero	<input type="checkbox"/> Masculino		<input type="checkbox"/> Femenino	
Asa	1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>			
Temperatura Paciente	Grados Centígrados			
Temperatura De Sala	<input type="checkbox"/> Grados Centígrados			
Tipo De Cirugía	<input type="checkbox"/> Abierta		<input type="checkbox"/> Laparoscópica	
Sitio Anatómico	<input type="checkbox"/> Cabeza	<input type="checkbox"/> Tórax	<input type="checkbox"/> Abdomen	<input type="checkbox"/> Extremidades
Tiempo Quirúrgico	<input type="checkbox"/> Minutos			
Tof	<input type="checkbox"/> < 0,9		<input type="checkbox"/> > 0.9	
Rnm Usado	<input type="checkbox"/> Despolarizante		<input type="checkbox"/> No Despolarizante	
Dosis Mg/ Kg	<input type="checkbox"/> Mg/Kg			
Inducción	<input type="checkbox"/> Secuencia		<input type="checkbox"/> Normal	
	Rápida			
Repetición De Dosis De Rnm	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> Cuantas		<input type="checkbox"/> No	
Complicaciones Respiratorias Post Quirurgicas.	Mueve Tórax		Saturación	
Medicación Asociada	<input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> No		<input type="checkbox"/> No	
	Cual			
Reversión De La Relajación	<input type="checkbox"/> Si		<input type="checkbox"/> No	
Medicamento Utilizado Para La Reversión De La Relajación Neuromuscular	<input type="checkbox"/> Sugamadex		<input type="checkbox"/> Neostigmina	
	Dosis		Dosis	
Reversión Con Monitoria De Rnm	<input type="checkbox"/> Si		<input type="checkbox"/> No	
Uso Monitoria De Rnm En Cirugía	<input type="checkbox"/> Si		<input type="checkbox"/> No	

8. CRONOGRAMA DE LA INVESTIGACIÓN

ACTIVIDADES	ENERO A JUNIO 2016	JULIO A DICIEMBRE 2016	ENERO A JUNIO 2017	JULIO A DICIEMBRE 2017	JULIO A DICIEMBRE 2018	ENERO A ABRIL 2019
Revisión de la literatura						
Formulación del proyecto						
Presentación y aprobación del proyecto (revisión temática)						
Diseño metodológico						
Presentación proyecto (metodología)						
Recolección de la información						
Análisis de la información						
Estadística						
Presentación trabajo de Investigación						

9. CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Por tratarse de una investigación que involucra la participación de seres humanos, el presente estudio se ciñe a las consideraciones estipuladas en las recomendaciones mundiales contenidas en el Informe Belmont de 1978, la Declaración de Helsinki del 2000, la resolución No. 2378 de 2008 artículo II en lo referente a las buenas prácticas clínicas del ministerio de salud de la república de Colombia y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud por la cual se establece la presente investigación como de riesgo mayor que el mínimo.

Se cataloga la investigación como aquella con riesgo mínimo pues la medición de TOF no es invasiva, no se realizara intervenciones o modificaciones fisiológicas, psicológicas o sociales como parte de nuestros objetivos de estudio.

Para la ejecución del presente proyecto se solicitó previamente al comité de Ética Médica del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo las consideraciones pertinentes y su aprobación, la cual fue otorgada en el ACTA de APROBACION No 012-001 DADA TRAS REUNION DEL COMITÉ DEL DIA 11 DE DICIEMBRE DEL 2018.

Toda información fue recogida bajo previa aprobación del paciente y mediante formato de consentimiento informado diseñado para tal fin donde se explican los objetivos, justificaciones, beneficios, procedimientos y riesgos para que tenga información acerca de éste y acepte o no participar en el estudio. Los pacientes que ingresen al estudio tendrán derecho a conocer los resultados de dicha investigación, ya sea durante o al final de su ejecución. Se respetará y guardará total confidencialidad de la información obtenida y no será utilizada en perjuicio de terceros, solamente se utilizará para un interés científico y bajo ninguna circunstancia se mencionará nombres de manera parcial o total de los participantes, la no aceptación de participación en el estudio, previo, durante o posterior a la recolección de datos, no tendrá repercusión alguna sobre el sujeto de estudio.

El instrumento de recolección de datos si bien es en formato electrónico, quedara bajo custodia exclusiva del investigador, con absoluta confidencialidad.

Se informará al comité de ética cualquier evento no esperado que se presente durante la ejecución, en un plazo máximo de 24 horas posteriores al suceso. De igual manera, se solicitará previamente cualquier cambio o modificación parcial o

total del protocolo descrito en el presente estudio.

10. PRESUPUESTO

Costos Fijos			
Recurso Humano	Valor Unitario	Cantidad	Costo Final
Asesor Metodológico	1000000	1	1000000
Asesor Clínico	1000000	1	1000000
Asesor Bioestadístico	1000000	1	3000000
Investigador	1000000	1	1000000
Colaboradores Recolección De Datos	500000	2	1000000
TOTAL : 7000000			

Costos Variables			
Materiales	Valor Unitario	Cantidad	Costo Final
Computador	2000000	1	2000000
Impresora	120000	1	120000
Tintas	50000	4	200000
Papelería	20000	4	80000
Internet	50000	12	600000
Transporte	10000	30	300000
TOTAL: 3300000			

GRAN TOTAL: 8300000 PESOS COLOMBIANOS.

11. RESULTADOS.

Durante el tiempo de desarrollo del estudio, se documentaron un total de 200 pacientes en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva; sin embargo, fueron un total de 185 quienes cumplieron con los criterios de selección.

Análisis descriptivo.

En relación con los datos sociodemográficos (tabla 1), se documentó una mediana de edad de 42 años, con un rango intercuartílico (RIC) de 28 a 62 años, el decir, un cuarto de la población fue menor de 26 años y otro tanto mayor de 62 años ; encontrado así una distribución bastante homogénea en los diferentes grupos etarios. La mediana del peso y la talla fueron de 68 kg y 1.60 m, con unos rangos intercuartílico de 60 a 75 kg y 1.60 a 1.70 m, respectivamente. El índice de masa corporal presento una mediana de 25.4 con un rango intercuartílico de 23.4 a 27.7 kg/m²; lo que nos indica que al menos un tercio de la población se encuentra con problemas de sobrepeso y obesidad. La mayoría de la muestra se conformó con pacientes del género femenino representando un 55.68%.

Para la clasificación ASA, encontramos pacientes más frecuentemente en la clasificación 2 y 3 con un 39 y 35 % respectivamente; seguidos por la clasificación 1 y una mínima proporción en la 4; tan solo el 15% de los casos fueron considerados cirugía de urgencia. La temperatura del paciente en la sala de cirugía oscilo alrededor de 34.4 a 35.9 °C (RIC), lo que representa que tres cuartas partes de los pacientes ostentaron algún grado de hipotermia; relacionado con la temperatura de los quirófanos que fluctúo alrededor de los 18 a 21 °C (RIC). Las ubicaciones anatómicas más frecuentemente intervenidas fueron el abdomen y el tórax, seguido del cráneo y las extremidades; encontrado el abordaje quirúrgico endoscópico más frecuentemente realizado y con un tiempo quirúrgico en general de 90 a 150 minutos (RIC) con una mediana de 120 minutos (tabla 1).

Tabla 1. Análisis descriptivo y bivariado de variables generales para la ocurrencia de complicaciones.

VARIABLES		GENERAL	COMPLICACIONES		P
			NO	SI	
		n=185	n=104	n=81	
Edad (años) †		42 (28-62)	43 (26-64)	40 (29-60)	0.880
Peso (Kg) †		68 (60-75)	67 (60-76)	68 (62-73)	0.636
Talla (m) †		1.60 (1.60-1.70)	1.60 (1.60-1.70)	1.60 (1.60-1.70)	0.101
IMC (Kg/m ²) †		25.4 (23.4-27.7)	25 (23.4-27.3)	26.2 (23.5-27.9)	0.215
Genero [†]	Femenino	103 (55.68)	49 (47.12)	54 (66.67)	0.008*
	Masculino	82 (44.32)	55 (52.88)	27 (33.33)	
ASA [†]	1	45 (24.32)	27 (25.96)	18 (22.22)	0.424
	2	72 (38.92)	37 (35.58)	35 (43.21)	
	3	65 (35.14)	37 (35.58)	28 (34.57)	
	4	3 (1.62)	3 (2.88)	0 (0.00)	
Urgencia [†]		27 (14.59)	20 (19.23)	7 (8.64)	0.043*
Temperatura paciente [‡]		35.2 (34.4-35.9)	35.25 (34.5-36.0)	35.00 (34.2-35.6)	0.072*
Temperatura sala [‡]		21 (19-21)	21 (19-21)	21 (19-21)	0.293
Sitio anatómico cirugía [†]	Abdomen	104 (56.22)	53 (50.96)	51 (62.96)	0.440
	Tórax	40 (21.62)	25 (24.04)	15 (18.52)	
	Cabeza	36 (19.46)	23 (22.12)	13 (16.05)	
	Extremidades	5 (2.70)	3 (2.88)	2 (2.47)	
Abordaje Cirugía [†]	Endoscópica	77 (53.47)	34 (43.59)	45 (65.15)	0.010*
	Abierta	67 (46.53)	44 (56.41)	23 (34.85)	
Tiempo cirugía (min) †		120 (90-150)	120 (90-150)	120 (90-150)	0.867

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística (p<0.05). IMC: índice de masa corporal, ASA: clasificación del estado físico ASA

En cuanto a las variables intraoperatorias (tabla 2), se evidenció el Rocuronio como el relajante neuromuscular (RNM) más ampliamente utilizado, en casi el 100% de los casos, solo un paciente recibió Cisatracurium. Las dosis de inducción del Rocuronio variaron alrededor de los 30 mg, en solo 2 casos se requirió inducción de secuencia rápida y en 9 pacientes se realizaron dosis repetidas del medicamento; 7 con una dosis de refuerzo y 2 que necesitaron 2 dosis de refuerzo. Sin embargo, la dosis total del medicamento no varía de gran manera; al

estudiar la administración de la misma ajustada por el peso del paciente, se documentó una dosis mediana de 0.4 mg/kg de peso con un RIC entre 0.4 y 0.5 mg/kg.

Se realizó reversión del bloqueo neuromuscular en el 22% de los pacientes; de estos en el 77% se realizó de manera inespecífica, utilizándose sugammadex solo en el 23% de los mismos. Menos del 2% de los pacientes contó con monitoria intraoperatoria de la relajación neuromuscular con TOF (Tren de cuatro); solo un caso requirió administración adicional de relajante despolarizante y ningún caso recibió concomitantemente medicamentos que tuvieran algún tipo de interacción farmacéutica con los relajantes neuromusculares (tabla 2).

Tabla 2. Análisis descriptivo y bivariado de variables intraoperatorias para la ocurrencia de complicaciones.

VARIABLES		GENERAL n=185	COMPLICACIONES		P
			NO n=104	SI n=81	
Relajante†	Rocuronio	184 (99.46)	103 (99.04)	81 (100)	1.000
	Cisatracurium	1 (0.54)	1 (0.96)	0 (0.00)	
Dosis inducción (mg) ‡		30 (25-30)	30 (20-40)	30 (30-30)	0.651
Inducción <u>sec</u> rápida†		2 (1.08)	0 (0.00)	2 (2.47)	0.190
Dosis repetidas†		9 (4.86)	4 (3.85)	5 (6.17)	0.508
Cuántas dosis‡	1	7 (77.78)	4 (100)	3 (60.00)	0.444
	2	2 (22.22)	0 (0.00)	2 (40.00)	
Dosis total (mg) ‡		30 (25-40)	30 (20-40)	30 (30-35)	0.402
Dosis total (mg/kg) ‡		0.4 (0.4-0.5)	0.4 (0.4-0.5)	0.4 (0.4-0.6)	0.356
Reversión†		39 (21.08)	21 (20.19)	18 (22.22)	0.737
✍ Neostigmina†		30 (76.92)	17 (80.95)	13 (72.22)	0.519
✍ Sugammadex†		9 (23.08)	4 (19.05)	5 (27.78)	0.706
Monitoria en cirugía†		3 (1.62)	3 (2.88)	0 (0.00)	0.258
Monitoria en reversión†		3 (1.62)	3 (2.88)	0 (0.00)	0.258
Despolarizante†		1 (0.54)	1 (0.96)	0 (0.00)	1.000
Medicamentos interacción†		0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística ($p < 0.05$).

Con referencia a los desenlaces estudiados (tabla 3), la medición del TOF en la unidad de cuidados post-anestésicos (UCPA) presento una mediana de 91% con un RIC de 76 a 100%, encontrando al 57% de los pacientes con un TOF mayor o igual de 90%; es decir, que la prevalencia de la relajación residual medida en la UCPA fue del 43%; estando en relación estrecha con el porcentaje de complicaciones, las cuales fueron del 44%. Dentro de estas últimas, además de la relajación residual, encontramos complicaciones respiratorias dadas por desaturación en un 4.32%, trastornos de la deglución y protrusión de la lengua en un 4.86%, diplopía en el 9.73% y debilidad muscular subjetiva en el 17.3% de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 3. Análisis descriptivo y bivariado de variables desenlace para la ocurrencia de complicaciones.

VARIABLES	GENERAL	COMPLICACIONES		P
	n=185	NO n=104	SI n=81	
TOF UCPA‡	91 (76-100)	100 (94-107)	73 (48-85)	0.000*
TOF > 90%†	105 (56.76)	104 (100)	1 (1.23)	0.000*
Complicaciones†	81 (43.78)	0 (0.00)	81 (100)	0.000*
✍ Relajación residual†	80 (43.24)	0 (0.00)	80 (98.77)	0.000*
✍ Complicaciones respiratorias†	8 (4.32)	0 (0.00)	8 (9.88)	0.001*
✍ Parálisis del tórax†	0 (0.0)	0 (0.00)	0 (0.00)	NA
✍ Saturación < 95% (FIO2 > 0,5) †	8 (4.32)	0 (0.00)	8 (9.88)	0.001*
✍ Trastorno Deglución†	9 (4.86)	0 (0.00)	9 (11.11)	0.000*
✍ Protrusión máxima de la lengua†	9 (4.86)	0 (0.00)	9 (11.11)	0.000*
✍ Diplopía†	18 (9.73)	0 (0.00)	18 (22.22)	0.000*
✍ Debilidad subjetiva†	32 (17.30)	0 (0.00)	32 (39.51)	0.000*

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística ($p < 0.05$). TOF: Train of four (Tren de cuatro), UCPA: unidad de cuidados post-anestésicos, FIO2: fracción inspirada de oxígeno.

Análisis bivariado.

Se realizó un análisis bivariado en relación con la variable desenlace final, definida por la presencia o no de complicaciones; en busca de potenciales variables de asociación, interacción y/o confusión.

Con relación a las variables sociodemográficas (tabla 1), se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos con relación al género (figura 1), encontrado mayor proporción de mujeres en el grupo de complicaciones. Por otro lado, se halló una diferencia representativa en los procedimientos de urgencias y también en relación con la vía de abordaje quirúrgica (figura 3), documentando mayor proporción de pacientes con cirugía endoscópica en el grupo de complicaciones.

Así mismo, la temperatura del paciente pareciera tener una relevancia estadística (figura 2), sin embargo, sin diferencia significativa; pero dado su importancia clínica, también será tenida en cuenta para el análisis multivariado. El resto de variables no presentaron ninguna variación de importancia entre los grupos, por lo que se consideran comparables en términos de las mismas.

Con relación a las variables clínicas (tabla 2), no se documentaron diferencias entre los dos grupos en cuanto al uso del medicamento relajante, dosis, reversión, monitoria o el uso de otra medicación concomitante de importancia; por lo que se consideran homogéneos en este aspecto y plenamente comparables.

En las variables desenlace (tabla 3), las diferencias son claras, el grupo de pacientes con complicaciones incluye los pacientes con relajación residual y por ende las mediciones del TOF son significativamente más bajas (figura 4). La tasa de otras complicaciones de origen respiratorio, deglutorio, entre otras, oscilan entre el 4 y el 17% (figura 5).

Figura 1. Distribución de género por ocurrencia de complicaciones.

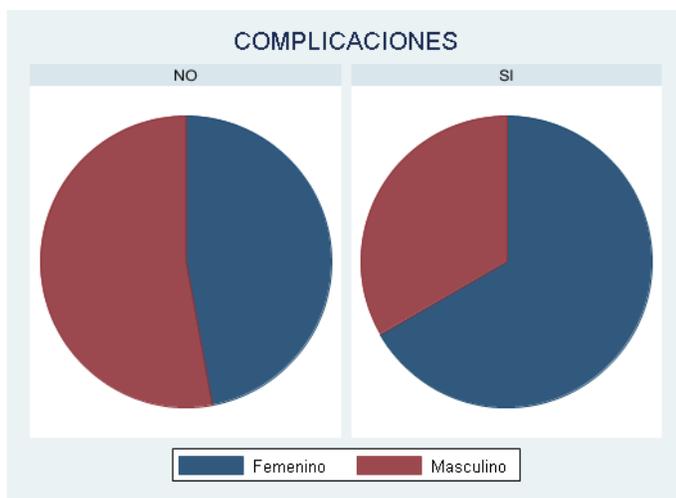


Figura 2. Comportamiento de la temperatura del paciente por ocurrencia de complicaciones.

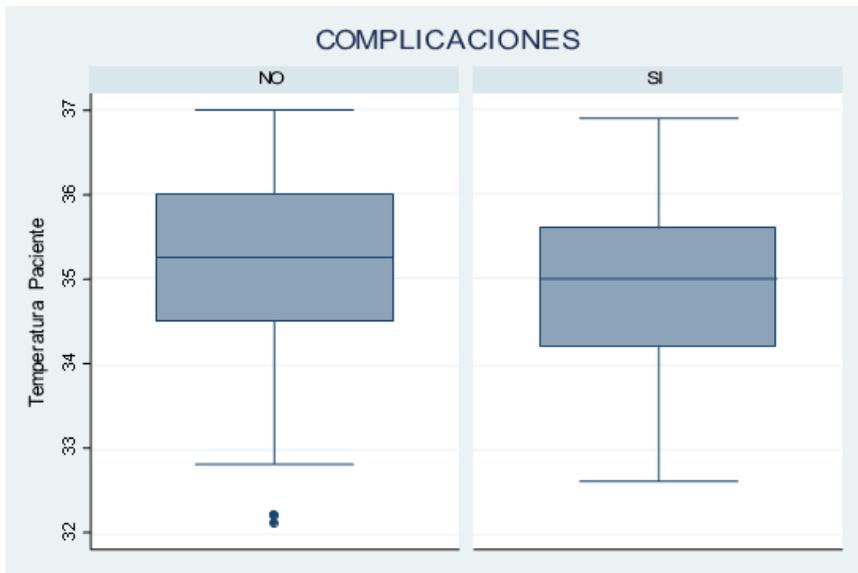


Figura 3. Distribución de vía de abordaje quirúrgica según ocurrencia de complicaciones.

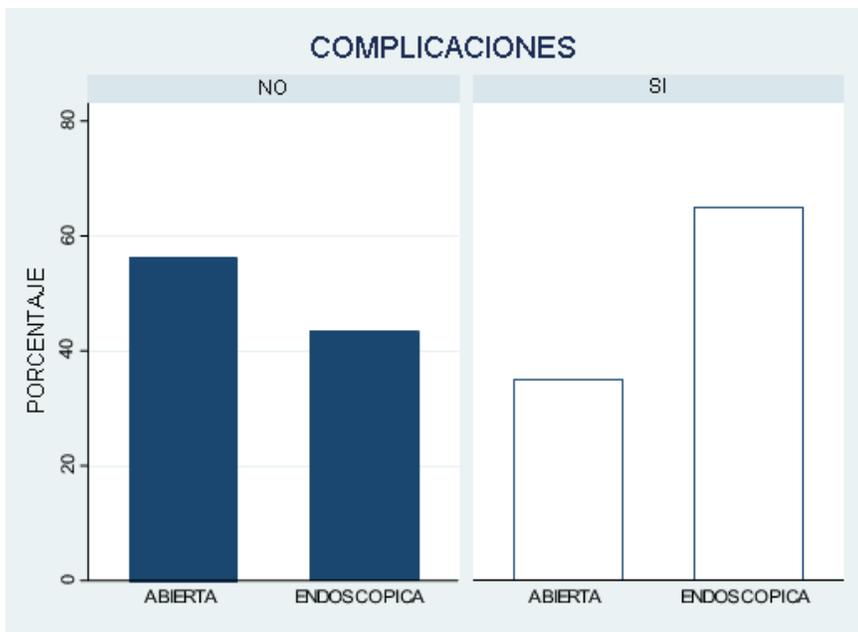


Figura 4. Distribución de medición de TOF en UCPA según ocurrencia de complicaciones.

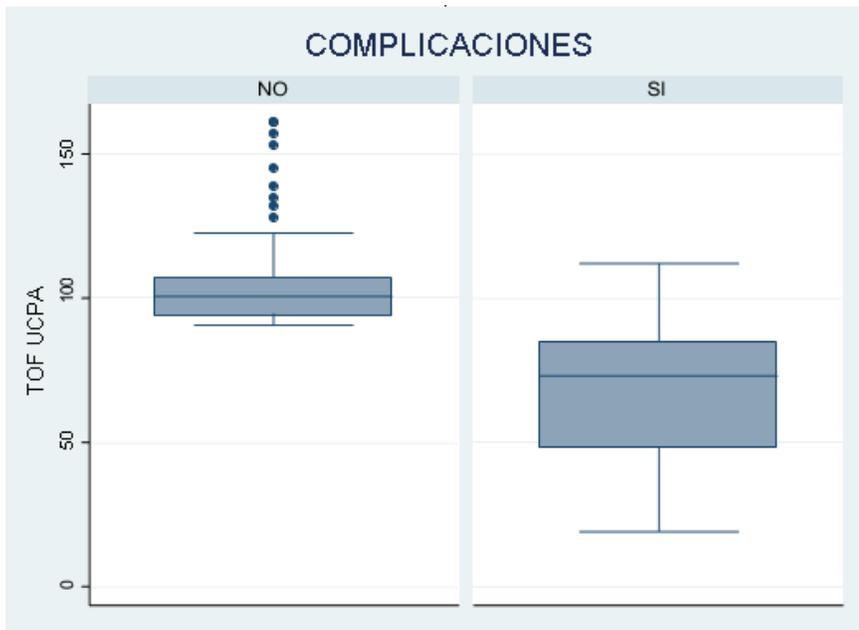
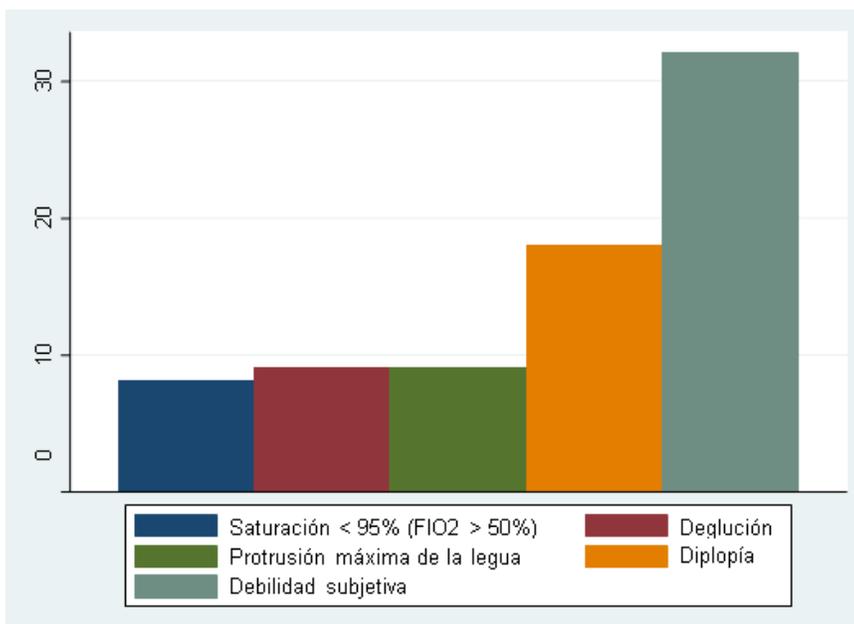


Figura 5. Distribución de complicaciones.



Análisis multivariado

Se efectuó entonces un análisis multivariado, mediante modelamiento estadístico a través de regresión de Poisson, para controlar la confusión y la interacción potenciales de las variables y así determinar las verdaderas variables asociadas a la ocurrencia de complicaciones (tabla 4).

Se encontró, lógicamente, que una medición de TOF mayor o igual a 90% es un factor protector determinante con una razón de prevalencia (RP) muy baja, de 0.01; visto de otro modo, un TOF menor de 90%, aumenta 105 veces el riesgo de desarrollar alguna complicación, por lo que la presencia de relajación residual se define claramente como un claro factor de riesgo. Determinando así, que por cada 10 unidades porcentuales que aumente el TOF disminuye el riesgo en 0.74 veces y por cada 10 que disminuya aumenta 1.35 veces el mismo.

Por otro lado, el género femenino se presentó como un claro factor de riesgo, al igual que la cirugía endoscópica; con un aumento de las complicaciones en 1.59 y 1.66 veces respectivamente. Finalmente, la temperatura del paciente, si bien representa una clara tendencia como factor protector, no alcanza a definirse con una significancia estadística adecuada.

Tabla 4. Análisis multivariado de regresión para variables asociadas a la ocurrencia de complicaciones.

VARIABLE	RP	IC	p
TOF > 90%	0.01	(0.00 - 0.07)	0.000*
Relajación residual TOF < 90%	104.99	(14.85 - 742.37)	0.000*
TOF UCPA (%)	0.97	(0.97 - 0.98)	0.000*
TOF (>10%)	0.74	(0.71 - 0.78)	0.000*
TOF (<10%)	1.35	(1.28 - 1.41)	0.000*
Genero Femenino	1.59	(1.11 - 2.28)	0.011*
Cirugía Endoscópica	1.66	(1.13 - 2.43)	0.000*
Temperatura paciente	0.89	(0.76 - 1.04)	0.149

RP: Razón de prevalencia, IC: intervalo de confianza, p: valor de significancia estadística,

*: $p < 0,05$. TOF: Train of four (Tren de cuatro), UCPA: unidad de cuidados post-anestésicos.

Análisis de subgrupo.

Como la relajación residual es clave para el desarrollo o no de complicaciones, se decidió hacer un análisis con relación a dicha variable desenlace intermedia, en busca de factores asociados con la misma; encontrando en primera instancia, mediante un análisis bivariado (tabla 5), una relación estadísticamente significativa con el género (figura 7), la temperatura del paciente (figura 8), el abordaje quirúrgico endoscópico (figura 9), y claramente con las complicaciones, encontrando un 10 a 40% de complicaciones en el grupo de relajación residual versus un solo caso en el grupo sin relajación residual. La talla parece estar relacionada (figura 6), sin embargo sin una adecuada significancia estadística.

Tabla 5. Análisis bivariado para la ocurrencia de relajación residual.

VARIABLES		RELAJACIÓN RESIDUAL		P
		NO n=105	SI n=80	
Talla‡		1.6 (1.6-1.7)	1.6 (1.6-1.6)	0.065*
Genero†	Femenino	49 (46.67)	54 (67.50)	0.000
	Masculino	56 (53.33)	26 (32.50)	
Temperatura paciente‡		35.3 (34.5-36.0)	35.0 (34.2-35.6)	0.041*
Abordaje Cirugía†	Endoscópica	34 (43.59)	43 (65.15)	0.010*
	Abierta	44 (56.41)	23 (34.85)	
TOF UCPA‡		100 (94-107)	73 (48-85)	0.000*
Complicacionest		1 (0.95)	80 (100)	0.000*
✍	Complicaciones respiratorias†	0 (0.00)	8 (10)	0.000*
✍	Saturación <95% (FIO2 > 0,5) †	0 (0.00)	8 (10)	0.000*
✍	Deglución†	0 (0.00)	9 (11.25)	0.000*
✍	Protrusión máxima de la lengua†	0 (0.00)	9 (11.25)	0.000*
✍	Diplopía †	0 (0.00)	18 (22.50)	0.000*
✍	Debilidad subjetiva †	1 (0.95)	31 (38.75)	0.000*

† Variable cualitativa: frecuencia absoluta (n), frecuencia relativa (%); ‡ Variable Cuantitativa: mediana (m), rango intercuartílico (RIC); * Significancia estadística (p<0.05). TOF: Train of four (Tren de cuatro), UCPA: unidad de cuidados post- anestésicos, FIO2: fracción inspirada de oxígeno.

Figura 6. Distribución de la talla según presencia de relajación residual.

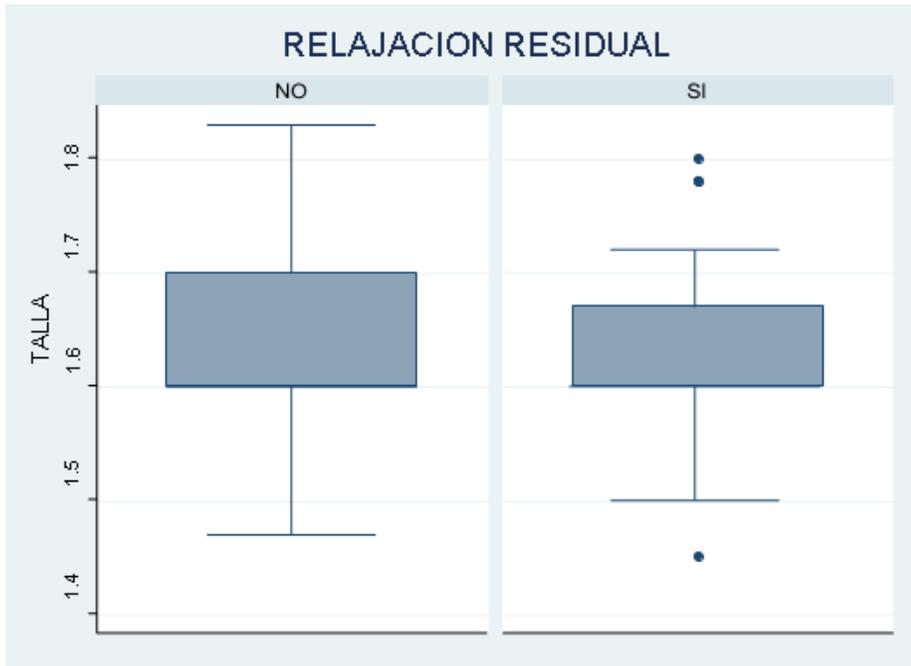


Figura 7. Distribución de género según presencia de relajación residual.

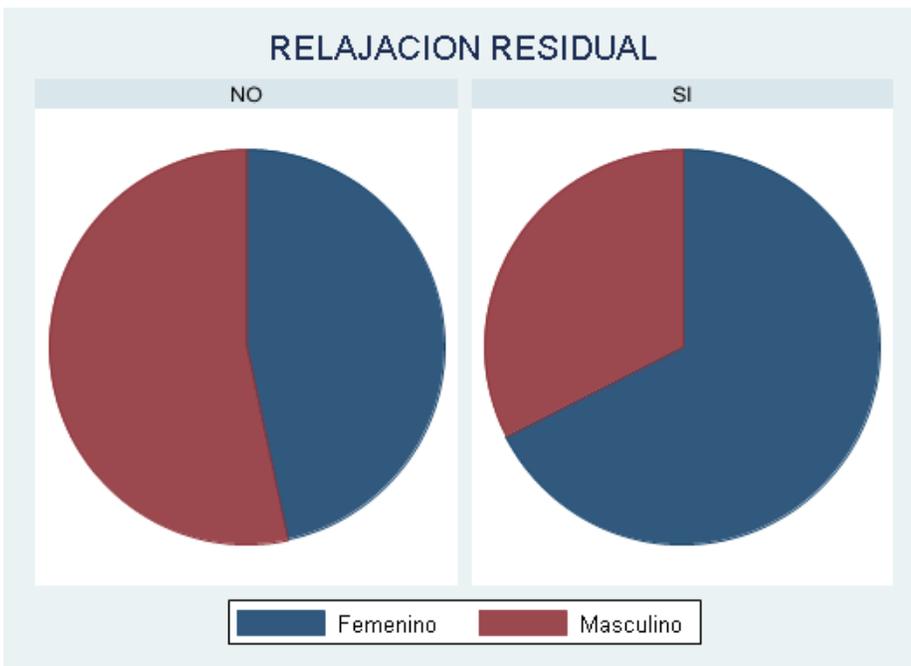


Figura 8. Comportamiento de la temperatura del paciente según presencia de relajación residual.

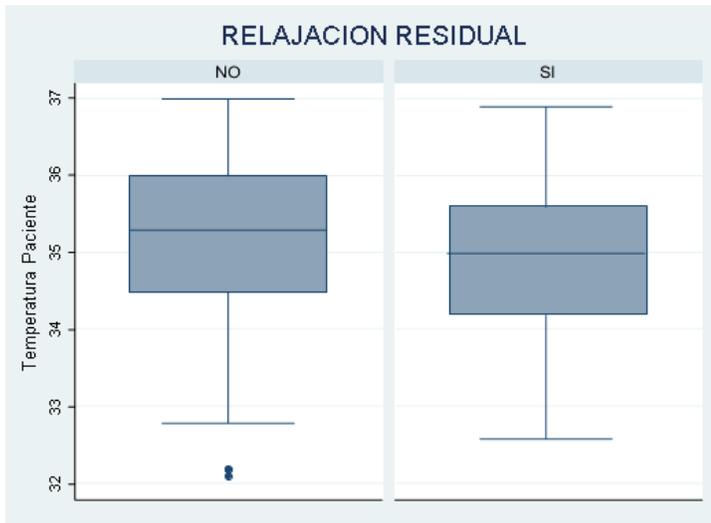
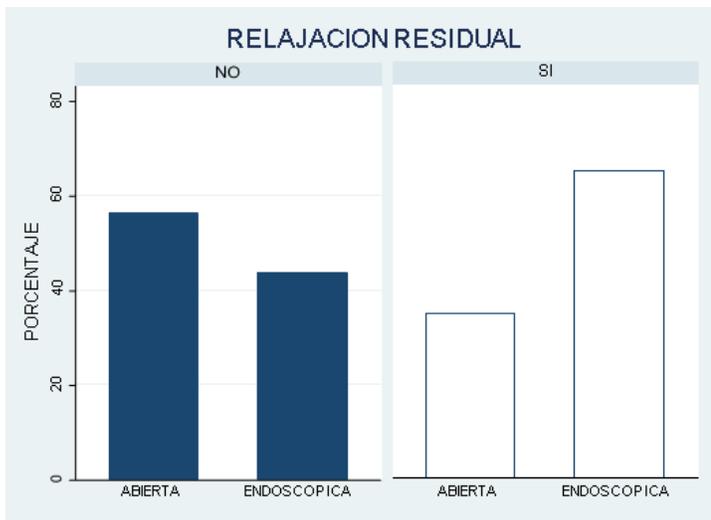


Figura 9. Distribución de vía de abordaje quirúrgica según presencia de relajación residual.



Luego de ejecutar el análisis multivariado y controlar la confusión e interacción, mediante una regresión de Poisson para el cálculo de las Razones de prevalencia (tabla 6), se establecieron el género femenino y el abordaje endoscópico como claros factores de riesgo para la relajación residual postoperatoria. La talla y la temperatura del paciente quedaron sin significancia estadística. Por otro lado, llama la atención el uso de la monitoria (TOF) (figura 10), destacándose dentro del

modelo estadístico como un claro factor protector, evidenciando que el no uso de la misma aumenta el riesgo de relajación residual en casi 5 veces.

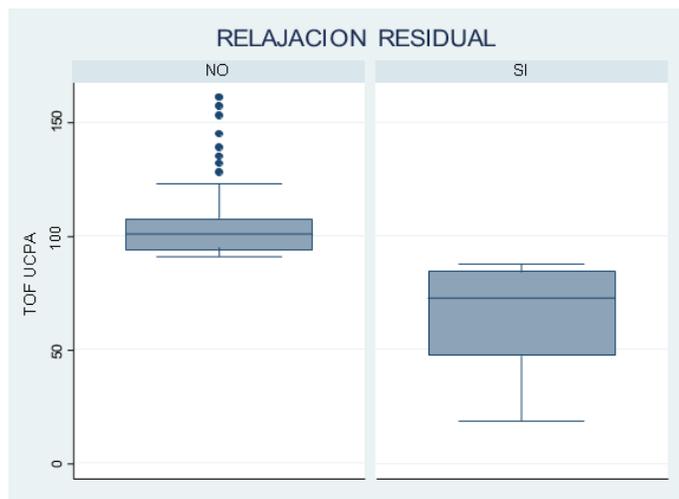
Tabla 6. Análisis multivariado de regresión para variables asociadas a la ocurrencia de relajación residual.

VARIABLE	RP	IC	P
Talla	0.12	(0.01 - 1.21)	0.072
Género femenino	1.65	(1.14 - 2.39)	0.007*
Temperatura Paciente	0.87	(0.74 - 1.02)	0.092
Cirugía Endoscópica	1.63	(1.11 - 2.39)	0.010*
Monitoria	0.21	(0.07 - 0.65)	0.000*
No Monitoria	4.81	(1.53 - 15.15)	0.000*

RP: Razón de prevalencia, IC: intervalo de confianza, p: valor de significancia estadística,

*: $p < 0,05$. TOF: Train of four (Tren de cuatro), UCPA: unidad de cuidados post-anestésicos.

Figura 10. Distribución de medición de TOF en UCPA según presencia de relajación residual.



Análisis de subgrupo

Como la relajación residual es clave para el desarrollo o no de complicaciones, se decidió hacer un análisis con relación a dicha variable desenlace intermedia, en busca de factores asociados con la misma; encontrando en primera instancia,

mediante un análisis bivariado (tabla 5), una relación estadísticamente significativa con el género (figura 7), la temperatura del paciente (figura 8), el abordaje quirúrgico endoscópico (figura 9), y claramente con las complicaciones, encontrando un 10 a 40% de complicaciones en el grupo de relajación residual versus un solo caso en el grupo control (sin relajación residual). La talla parece estar relacionada (figura 6), sin embargo sin una adecuada significancia estadística.

Luego de ejecutar el análisis multivariado y controlar la confusión e interacción, mediante una regresión de Poisson para el cálculo de las Razones de prevalencia (tabla 6), se establecieron el género femenino y el abordaje endoscópico como claros factores de riesgo para la relajación residual postoperatoria. La talla y la temperatura del paciente quedaron sin significancia estadística. Por otro lado, llama la atención el uso de la monitoria (TOF) (figura 10), destacándose dentro del modelo estadístico como un claro factor protector, evidenciando que el no uso de la misma aumenta el riesgo de relajación residual en casi 5 veces.

Análisis de correlación

Dado que la definición de la relajación residual está dada por la medición del TOF, se decidió estudiar las potenciales variables asociadas con dicha medición, mediante un análisis de correlación (tabla 7) y modelamiento estadístico con regresiones lineales múltiples (tabla 8), dado que es una variable numérica continua; y así establecer factores determinantes para el valor del TOF posoperatorio.

Se documentó entonces una correlación positiva entre la talla y la medición del TOF; es decir, a mayor estatura mayor porcentaje de TOF en la monitoria. Las dosis repetidas, la cantidad de dosis total en mg y ajustada por peso (mg/kg) mostraron las tres una correlación negativa; es decir, a mayores número y cantidad de dosis, menor porcentaje en la medición del TOF post-operatorio.

Al aplicar el modelo de regresión lineal múltiple (tabla 8), se documentó una correlación importante con la talla (figura 13), lo que emotivo el estudio de otras medidas antropométricas derivadas de la misma que pudiesen explicar mejor este comportamiento, como el área de superficie corporal y el peso ideal; siendo este último, el que mostro mejor correlación y significancia estadística en el modelo, encontrando que por cada kg de peso ideal se aumenta casi un punto porcentual la medición del TOF. El género (figura 11) y las dosis repetidas de relajante (figura 12), se correlacionaron también de manera importante; Descubriendo que el ser hombre mejora en 13 puntos porcentuales la medición del TOF, mientras que por

cada dosis repetida éste disminuye alrededor de 24 puntos porcentuales. Por otro lado, la dosis total en mg (figura 13), la dosis total ajustada por peso en mg/kg y mejor aún, la dosis total ajustada por peso ideal en mg/kg (figura 13), se correlacionaron también con la medición del TOF, cada una de ellas con mayor fortaleza estadística y mejor precisión que la anterior; por lo que cada miligramo por kilogramo de peso ideal (aprox. 3 dosis efectivas 95) disminuyen el TOF postoperatorio en 35 y hasta 54 puntos porcentuales.

Tabla 7. Análisis de correlación para la medición de TOF post-operatorio.

VARIABLE	Rho	IC	p
Talla	0.18	(0.04 - 0.31)	0.015*
Dosis repetidas	-0.14	(-0.27 - 0.01)	0.067
Dosis total (mg)	-0.14	(-0.28 - 0.00)	0.054
Dosis Total (mg/kg)	-0.18	(-0.31 - -0.03)	0.017*

Rho: coeficiente de correlación de spearman, IC: intervalo de confianza, p: valor de significancia estadística, *: $p < 0,05$. TOF: Train of four (Tren de cuatro), UCPA: unidad de cuidados post-anestésicos.

Tabla 8. Análisis multivariado de regresión para variables asociadas a la medición de TOF post-operatorio.

VARIABLE	Coef	IC	P
Talla	0.57	(0.07 - 1.07)	0.027*
ASC	12.99	(-8.41 - 34.41)	0.233
Peso ideal	0.92	(0.27 - 1.57)	0.006*
Género Masculino	12.91	(5.75 - 20.07)	0.000*
Dosis inducción (mg)	-0.34	(-0.74 - 0.05)	0.088
Dosis repetidas	-23.63	(-40.38 - -6.88)	0.006*
Dosis total (mg)	-0.49	(-0.84 - -0.14)	0.006*
Dosis total (mg/kg)	-36.19	(-58.54 - -13.84)	0.002*
Dosis total (mg/kg ideal)	-34.55	(-53.72 - -15.37)	0.000*

Coef: coeficiente de correlación, IC: intervalo de confianza, p: valor de significancia estadística, *: $p < 0,05$. ASC: área de superficie corporal, TOF: Train of four (Tren de cuatro), UCPA: unidad de cuidados post-anestésicos.

Figura 11. Influencia del genero sobre la medición de TOF en UCPA.

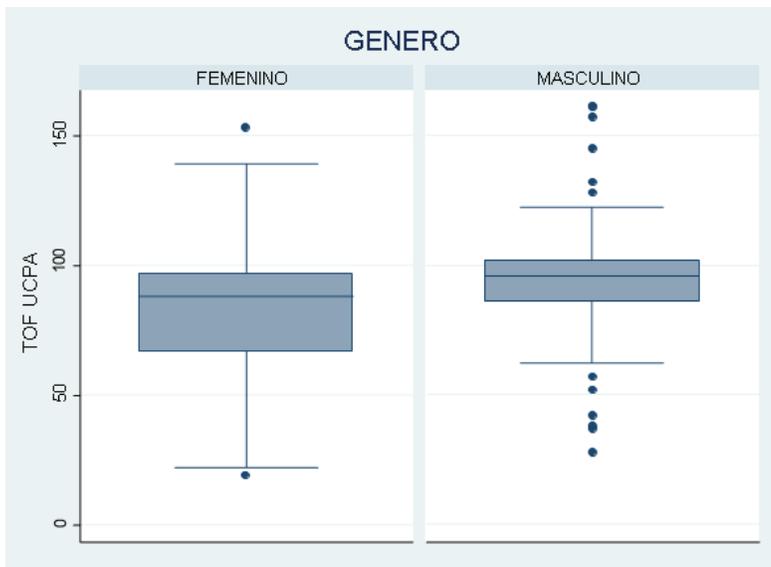


Figura 12. Influencia de dosis repetida sobre la medición de TOF en UCPA.

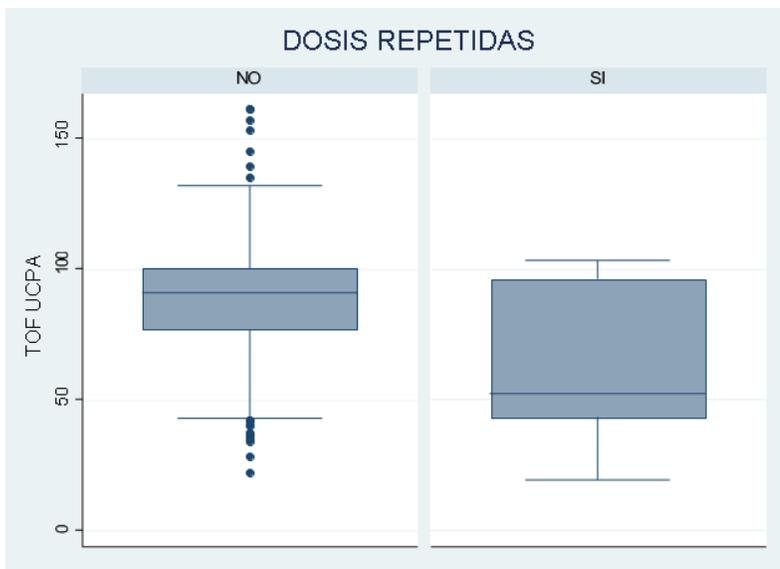
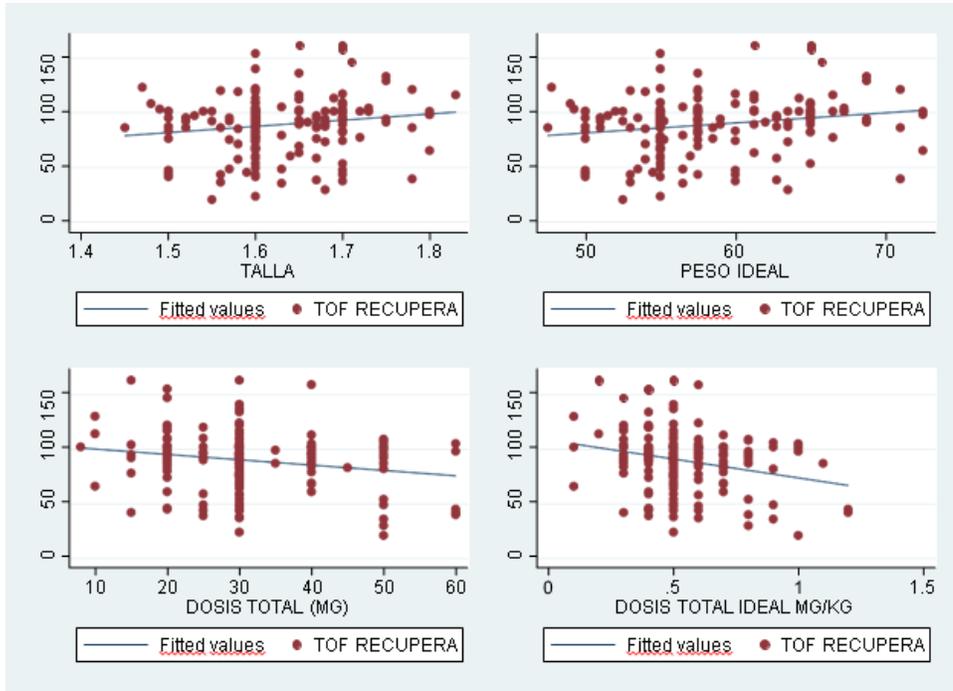


Figura 13. Correlación entre la talla, el peso ideal, dosis total y dosis total con peso ideal y la medición del TOF en UCPA.



11. DISCUSIONES

El TOF (Tren de cuatro) ha sido recomendado en la práctica clínica debido a que es el test que mide exclusivamente la función neuromuscular (11), es así como se tiene que la relajación residual se define como un TOF menor de 0.9 y usualmente está asociado con incremento en el riesgo de broncoaspiración, obstrucción de vía aérea e hipoxia y con complicaciones faríngeas y esofágicas. (10).

La relajación residual en estudios colombianos ha mostrado una prevalencia de 42.2% en una unidad de cuidado post anestésico (1) dato cercano al documentado en este trabajo en donde la prevalencia fue de 43.24 %, al buscar estudios internacionales se encuentra un estudio realizado en China en 32 hospitales en el 2015 (37) en el que se documentó una incidencia de 57.8% de relajación residual, lo cual indica la alta presencia de esta complicación anestésica, generándose entonces alarmas que indican mejorar la monitoria para dar mayor seguridad a los pacientes.

La relajación residual presenta asociación con diferentes factores, en un estudio de Carlos L. Errando et co (34), se documentó relación con el género femenino en mayor cantidad , en este estudio hacen relación al mayor porcentaje de grasa corporal que presenta éste género y de agua corporal menor, lo cual hace disminuir con más lentitud el medicamento, en este caso el relajante neuromuscular, aumentado así la exposición de éste con las consecuencias que ello acarrea, es así, como en este trabajo se documenta un incremento de la relajación residual en las mujeres 1.59 veces con respecto a los hombres.

En modelos de farmacodinamia de Rocuronio que se realizaron en estudios previos por Kenichi Masui et co (35) se documentó que la concentración efectiva para un efecto de bloqueo neuromuscular en Ce50 en pacientes de sexo femenino es menor debido a la efecto más largo del Rocuronio en sitio efecto, lo que llevaba a un tiempo mayor de relajación neuromuscular en las mujeres, lo cual también explica la mayor presencia de relajación residual en las mismas.

Las dosis de relajante neuromuscular que se tomaron en este estudio son concordantes con estudios previos como el de Ariza et co (1), donde se documenta dosis de 0.6 mg/kg de peso, dado que la tendencia es usar dosis bajas para evitar así efectos no deseados. En este estudio se documentó una dosis total de 0.4mg/kg de Rocuronio, ya que la tendencia es uso bajo de dosis siempre y cuando se utilice monitoria de la relajación neuromuscular del paciente. El uso de

dosis bajas se observa también en el estudio de S.R.Thilen et co (36) en donde establecen un protocolo para el manejo del Rocuronio con dosis de 0.6mg/kg de peso, con monitoria continua de la relajación residual.

Las dosis repetidas de relajante neuromuscular durante el procedimiento quirúrgico aumentan el riesgo de relajación residual dado que se incrementa la dosis total en mg/kg de peso de los pacientes, teniendo como consecuencia una mayor exposición al relajante, dato que se asocia con resultados de Ariza et co (1) donde la presencia de eventos repetidos de relajantes neuromusculares fue asociado con un TOF < de 0.9, lo cual se evidencia también en este trabajo, donde por cada dosis repetida se disminuye la medición del TOF alrededor de 24 puntos porcentuales.

En este trabajo se encontró una ocurrencia de complicaciones asociada con la relajación residual de 98.77%, dentro estas complicaciones se describen las respiratorias, una saturación < de 95%, trastornos para la deglución, para la protrusión de la lengua y presencia de diplopía, esto correlaciona con los hallazgos de Louis-Philippe Fortier et co. (10), en donde se documentan estas mismas complicaciones asociadas a TOF < de 0.9 sin presencia de mortalidad.

La hipotermia en el paciente es un factor de riesgo para presentar relajación residual dado que a menor temperatura hay menor tasa metabólica, lo que se evidenció en el estudio de Ariza et co (1), lo cual se encontró de forma estadísticamente significativa con una p de 0.041 en el presente trabajo, con temperatura del paciente al llegar a UCPA que oscilaba entre 34.2 y 35.6 grados Celcius mostrándonos de esta manera la importancia de evitar las temperaturas bajas en los paciente durante el preoperatorio, intraoperatorio y posoperatorio.

Otro de los desenlaces estadísticamente significativos, fue la mayor presencia de relajación residual en los pacientes que fueron operados vía endoscópica ya fuese por laparoscopia o toracoscopia, teniendo una relación de prevalencia de 1.63 (IC 1.11 – 2.39), esto se atribuye a la necesidad de tener los pacientes con una relajación neuromuscular profunda durante estas cirugías con el fin de mejorar el abordaje quirúrgico y obtener mejores resultados, disminuyendo así las complicaciones de la cirugía (40), observándose en estos casos mayores dosis de relajación neuromuscular y/o necesidad de dosis repetidas.

Dentro de los hallazgos de este estudio se documentó la talla asociada con una medición de TOF mayor, sin embargo no se encuentran otros estudios de avalen este hallazgo. Buscando la explicación de este comportamiento se encontró en

este estudio que el peso ideal tiene una correlación y significancia estadística con un valor de TOF > de 0.9, encontrando que por cada kilogramo de peso ideal se aumenta casi un punto porcentual la medición del TOF; por lo que cada miligramo por kilogramo de peso ideal disminuye el TOF posoperatorio en 35 y hasta 54 puntos porcentuales. Por ello se recomienda la dosificación del relajante neuromuscular basada en el peso ideal, ya que al medicar el paciente con el peso total se corre el riesgo de sobre dosificarlo e incrementar el efecto de los relajantes neuromusculares (42). La obesidad modifica la farmacocinética y la farmacodinamia de las drogas anestésicas debido a un aumento del gasto cardiaco, de la masa magra, del tejido graso y del volumen extracelular (43). Si bien, el aumento del tejido graso ha mostrado un aumento del volumen de distribución de las drogas lipofílicas, la mayoría de los procesos metabólicos y el aclaramiento de las drogas ocurren en los tejidos magros y estos se encuentran disminuidos en relación porcentual en el paciente con peso mayor a su peso ideal; la farmacodinamia en el paciente obeso también se ve afectada, asociándose fundamentalmente como ya se mencionó a desequilibrios de la función cardíaca y respiratoria con la consecuente exageración de los efectos adversos y estrechando la ventana terapéutica de las drogas (42).

Dentro de los datos obtenidos en el estudio la reversión del bloqueo neuromuscular no arrojó datos estadísticamente significativos, sin embargo es importante resaltar que los paciente revertidos con Neostigmina al llegar a la unidad de cuidados posanestésicos tenían un TOF menor de 0.9, es decir persistían con relajación residual en un 70.59%. Aunque se recomienda el uso de agentes de reversión neuromuscular convencionales como la neostigmina, su uso no parece reducir notablemente la incidencia de NMB residual, como se define en una relación TOF de <0.9, durante la práctica de rutina, una explicación teórica es que después del antagonismo de un agente bloqueante neuromuscular competitivo con un inhibidor de la colinesterasa (en nuestro caso Neostigmina), el bloqueo podría reactivarse si el bloqueador tiene vida media más larga que el antagonista. Esta posibilidad aumenta si la concentración sérica del bloqueador es alta al momento en que se intenta el antagonismo. Se puede observar una recurrencia de la parálisis cuando el antagonismo ha sido inadecuado (45). Esto explica que la acetilcolinesterasa, produce un aumento de la transmisión neuromuscular ocasionada por el acumulo de acetilcolina en la placa motora, sin lograr desplazar el bloqueante neuromuscular del sitio de acción, haciendo posible la recurarización y/o relajación residual (46)

Por otra parte los pacientes que se revirtieron de forma específica con Sugammadex persistieron con un TOF menor de 0.9 en más de la mitad de los casos (5 de 9 pacientes), esto se explica posiblemente por dos razones a tener en cuenta; primero los pacientes no tuvieron monitoría del TOF intraoperatorio y de esta manera no había como saber que dosis colocar de Sugammadex (2

miligramos por kilogramo de peso si se ha producido recuperación espontanea de hasta al menos la reaparición de T2 o 4 miligramos por kilogramo si la recuperación ha alcanzado al menos 1-2 respuestas del conteo postetánico), y segundo porque la cantidad de Sugammadex dada a la mayoría de los pacientes fue aproximadamente de 100 miligramos en total lo cual daría una dosis menor a la dosis mínima de 2 miligramos por kilogramo de peso para la mayoría de los pacientes, quedando estos así subdosificados y por ende no revertidos totalmente. En pacientes obesos, la dosis de Sugammadex se debe basar en el peso corporal real (44).

La monitoria de la relajación neuromuscular es altamente importante, ya que con ella se puede controlar la dosificación del relajante neuromuscular intraoperatorio evitando dosis no necesarias y usando de forma adecuada la reversión de la relajación neuromuscular (38). En este estudio se documentó como la monitoria es un factor protector a la ocurrencia de complicaciones, indicándonos esto que el uso de la monitoria de la relajación neuromuscular puede ayudar a disminuir la aparición de complicaciones derivadas de los relajantes neuromusculares.

12. CONCLUSIONES

La prevalencia de la relajación residual en la unidad de cuidados posanestésicos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva es de 43.24%.

Los factores intrínsecos del paciente que llevan a la relajación residual neuromuscular son el género femenino, la talla baja, la temperatura baja del paciente.

Los factores extrínsecos del paciente que se asociaron a la presencia de relajación residual neuromuscular son la cirugía por vía endoscópica (laparoscopia toracoscopia) y la ausencia de monitoria de la relajación neuromuscular.

Las complicaciones que se asociaron con la relajación neuromuscular residual de menor a mayor proporción son la saturación menor del 95% ($\text{FIO}_2 > 50\%$), dificultad para deglución, disminución de la protrusión máxima de la lengua y debilidad subjetiva.

Los factores asociados a un valor del TOF disminuido son las dosis repetidas de medicamentos relajantes neuromusculares, la dosis por peso real y no por peso ideal y la talla baja.

El uso de monitoria de la relajación neuromuscular impacta de manera directa la disminución y/o posible desaparición de las complicaciones relacionadas con la relajación residual, por ello se recomienda el uso rutinario de TOF en el seguimiento intraoperatorio y al culminar la cirugía para definir la necesidad de la reversión de la relajación neuromuscular con el medicamento y la dosis adecuada.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Journal C, González-cárdenas VH, Salazar-ramírez KJ. Revista Colombiana de Anestesiología Relajación residual postoperatoria en pacientes en la Unidad de Cuidado. 2016;4(3):211–7.
2. Journal C, Ariza F, Dorado F, Enríquez LE, González V, Manuel J, et al. Relajación residual postoperatoria en la unidad de cuidados postanestésicos de un hospital universitario": estudio de corte transversal. Rev Colomb Anestesiol. 2017;5(1):15–21.
3. Abad-Gurumeta A, Ripolles-Melchor J, Casans-Frances R, Espinosa A, Martnez-Hurtado E, Fernandez-Perrez C, et al. A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. Anaesthesia. 2015;70(12):1441–52.
4. Jegier, Mario A FG. Monitoreo en anestesia. Rev Argentina Anest. 2002;1–4.
5. Ariño-Irujo JJ, Calbet-Mañueco A, De la Calle-Elguezabal PA, Velasco- Barrio JM, López-Timoneda F, Ortiz-Gómez JR, et al. Monitorización del bloqueo neuromuscular. 1ª parte. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2010;57(3):153–60.
6. Álvarez Gómez J a., Ariño Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, Martínez Torrente F, Roigé i Solé J, Gilsanz Rodríguez F. Empleo clínico de bloqueantes neuromusculares y su reversión. Recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Tratamiento del Dolor. Rev Esp Anestesiol Reanim. 2009;56:616–27.
7. Barajas R, Camarena J, Castellanos A, Castilleros OA, Castorena G, de Anda D, et al. Determinacion de la incidencia de la parálisis residual postanestésica con el uso de agentes bloqueadores neuromusculares en Mexico. Rev Mex Anestesiol. 2011;34(3):181–8.
8. Anestesiología sociedad E de. Fisiología aplicada a la Anestesiología 3ra edición. 2012.
9. Miller, Cohen E. Miller Anestesia. 2015.
10. Fortier L-P, McKeen D, Turner K, de Médicis É, Warriner B, Jones PM, et al. The RECITE Study. Anesth Analg. 2015;121:366–72.
11. Fabregat López J, Candia Arana CA, Castillo Monzón CG. La monitorización neuromuscular y su importancia en el uso de los bloqueantes neuromusculares. Rev Colomb Anestesiol. 2012;40(4):293–303.

12. Naguib M, Brull SJ, Johnson KB. Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. 2017;72:16–37.
13. Colegrave N, Billard V, Motamed C, Bourgain J-L. Comparison of the TOF-Scan™ acceleromyograph to TOF-Watch SX™: Influence of calibration. *Anaesthesia, Crit Care Pain Med.* 2016;35(3):223–7.
14. Plumer-Robertc AL, Trost C, Collins S, Hewer I. RESIDUAL NEUROMUSCULAR BLOCKADE. *AANA J.* 2016;84(1):57–66.
15. Aytac I, Postaci A, Aytac B, Sacan O, Alay GH, Celik B, et al. REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA Survey of postoperative residual curarization, acute respiratory events and approach of anesthesiologists. *Rev Bras Anesthesiol.* 2016;66(1):55–62.
16. Tsai C.-C., Chung H.-S., Chen P.-L., Yu C.-M., Chen M.-S., Hong C.-L. Postoperative residual curarization: Clinical observation in the post- anesthesia care unit. *Chang Gung Med J.* 2008;31(4):364–8.
17. Hernandez.A. Situaciones clínicas en Anestesia y en cuidados críticos. 2013.
18. Brull SJ, Kopman AF. Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring. *Anesthesiology.* 2017;126(1):173–90.
19. Thilen SR, Bhananker SM. Qualitative Neuromuscular Monitoring: How to Optimize the Use of a Peripheral Nerve Stimulator to Reduce the Risk of Residual Neuromuscular Blockade. *Curr Anesthesiol Rep.* 2016;6(2):164–9.
20. Viby-Mogensen J, Jensen E, Werner M KNH. Measurement of acceleration a new method of monitoring neuromuscular function. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1988;32:45–8.
21. Fuchs-Buder T, Claudius C, Skovgaard LT, Eriksson LI, Mirakhur RK, Viby-Mogensen J. Good clinical research practice in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents II: The Stockholm revision. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(7):789–808.
22. María G, Silva H, Carmen E, Rojas C. Incidencia de parálisis muscular residual con el uso de relajantes musculares no despolarizantes de duración intermedia. *Rev Chil Anest.* 2011;40(4):305–10.
23. Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, Li MK, Woo T, De Bie J, et al. Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: A randomized, controlled study. *Br J Anaesth.* 2015;115(5):743– 51.

24. Andrade L, Silva D, Mathias T, Caio R, De Bernardis G. Parálisis Residual Postoperatoria. *Rev Bras Anesthesiol*. 2012;62(3):439–50.
25. Jones RS, Auer U, Mosing M. Reversal of neuromuscular block in companion animals. *Vet Anaesth Analg*. 2015;42(5):455–71.
26. Stewart PA, Liang SS, Li QS, Huang ML, Bilgin AB, Kim D, et al. The Impact of Residual Neuromuscular Blockade, Oversedation, and Hypothermia on Adverse Respiratory Events in a Postanesthetic Care Unit: A Prospective Study of Prevalence, Predictors, and Outcomes. *Anesth Analg*. 2016;123(4):859–68.
27. Plummer-Roberts AL, Trost C, Collins S, Hewer I. Residual neuromuscular blockade. *AANA J*. 2016;84(1):57–65.
28. M. R, N. M, M. G, N. R. Postoperative awake paralysis in the intensive care unit after cardiac surgery due to residual neuromuscular blockade: a case report and prospective observational study. *Can J Anesth*. 2016;63(6):725–30.
29. Kaufhold N, Schaller SJ, Stäuble CG, Baumüller E, Ulm K, Blobner M, et al. Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of residual neuromuscular block at a train-of-four ratio of 0.2 (SUNDRO20). *Br J Anaesth*. 2016;116(2):233–40.
30. Unterbuchner C. Is one acceleromyographically measured train-of-four ratio sufficient after sugammadex to identify residual curarization in postoperative, awake patients? *Br J Anaesth*. 2016;116(3):433–4.
31. Greenberg SB, Shear TD, Vender JS, Parikh KN, Patel SS, Patel A. Incidence and Clinical Implications. *Anesthesiology*. 2015;(6):1–15.
32. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part I: Definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010;111(1):120–8.
33. Bensghir M, Elkoundi A, Ahtil R, Meziane M, Haimeur C. Use of sugammadex in parotid surgery: a case report. *J Med Case Rep*. 2016;10(1):187.
34. Herrando Carlos I, Ignacio Garutti · guido mazzinari , Oscar Díaz-cambronero, john f. Bebawy · Residual Neuromuscular Blockade in the Postanesthesia care unit: Observational cross-sectional study of a multicenter cohort. *Grupo Espanol de Estudio del Bloqueo Neuromuscular. Minerva Anestesiologica*. 2016 december;82(12):1267-77.

35. Kenichi Masui^{1,2} · Sayaka Ishigaki. Atsuko Tomita. Hiroshi Otake Journal of Rocuronium pharmacodynamic models for published five pharmacokinetic models: age and sex are covariates in pharmacodynamic models. Anesthesia <https://doi.org/10.1007/s00540-018-2543-3>.
36. S. R. Thilen, I. C. Ng , K. C. Cain, M. M. Treggiari and S. M. Bhananker. Management of rocuronium neuromuscular block using a protocol for qualitative monitoring and reversal with neostigmine British Journal of Anaesthesia. Published by Elsevier Ltd. 2018
37. Yu Buwei. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade after general anesthesia: A prospective, multicenter, anesthetists-blind, observational study. Current Medical Research & Opinion .09 Oct 2015.
38. Glenn S. Murphy, MD. Neuromuscular Monitoring in the Perioperative Period. www.anesthesia-analgesia.org. 2017
39. Enciso Jorge. Anestesia en la cirugía laparoscópica abdominal. Anales de medicina. Lima. Enero de 2013. Volumen 74 # 1.
40. Patanwala AE, SAKLES JC. Effect of patient weight on first pass success and neuromuscular blocking agent dosing for rapid sequence intubation in the emergency department. Emerg Med J. 2017 Nov;34(11):739-743.
41. Boveri Hernán. Manejo Anestésico del paciente Obeso Grandes retos en Anestesia. Vol. 37. Supl. 1. 1 Abril-Junio 2014 pp S209-S211.
42. Dagoberto Ojeda D. Florence Gazabatt S. Ricardo Bustamante B. Álvaro Burgos W. y Patricia Cisternas M. Rocuronio En Obesos Rev. chil. anest. Vol. 43 Número 1 pp. 16-22|<https://doi.org/10.25237/revchilanestv43n01.03>
43. www.msd.es/static/section/images/ft_bridion_tcm2353-290390.pdf
44. Magaly Bolaños. Recurarización en la sala de recuperación. revista médica de costa rica y centroamérica lxxviii (598) 377-380 2011. www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/598/art20.pdf
45. Murphy GS, Brull SJ. Anesthesia Analgesia. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. (2010); 111:120-8.