

Parálisis Residual Postoperatoria

Ligia Andrade da Silva Telles Mathias ¹, Ricardo Caio Gracco de Bernardis

Resumen: Mathias LAST, Bernardis RCG – Parálisis Residual Postoperatoria

©2012 Elsevier Editora Ltda. Reservados todos los derechos.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE LA EVIDENCIA

Se realizaron múltiples búsquedas en el banco de datos *PubMed* para la identificación de los artículos con un mejor formato metodológico, seguidas de una evaluación crítica de su contenido y clasificación de acuerdo con la fuerza de la evidencia. De acuerdo con las normas del *Oxford Centre for Evidence Based Medicine*, se le dio preferencia a las revisiones sistemáticas de la literatura y a los ensayos clínicos randomizados. Las búsquedas se hicieron entre enero de 2009 y julio de 2010. Para las búsquedas en el *PubMed*, se usaron diferentes combinaciones de términos abiertos (*random**; *neuromuscular*, *postanesthesia*; *care*; *residual*; *paralysis*; *complications*; *blockade*; *curarization*) y de términos del vocabulario controlado (*Anesthesia*, *Perioperative Complications* [MeSH]; *Residual Neuromuscular Blockade* [MeSH]; *Postanesthesia Care Unit* [MeSH]; *Monitoring Neuromuscular blockade* [MeSH]; y *Randomized Controlled Trial*, *Guidelines*, *Task force* [Publication Type]). Se seleccionaron los estudios que evaluaron la incidencia, los test de diagnóstico, las complicaciones y la prevención de la parálisis residual postoperatoria en animales, en voluntarios conscientes y en los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, sin distinción.

Recibido de la Sociedad Brasileña de Anestesiología, Brasil.

1. Doctora, Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo (FM-USP); Profesora Adjunta, Responsable de la Asignatura de Anestesia, Facultad de Ciencias Médicas de la Santa Casa de São Paulo (FCMSCSP)

2. Doctor, Cirugía, FCMSCSP; Director Médico, Centro Quirúrgico, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo

Correspondencia para:
Sociedad Brasileña de Anestesiología
Rua Professor Alfredo Gomes, 36
Botafogo - 22251080 – Rio de Janeiro, RJ, Brasil
E-mail: rba@sba.com.br.

GRADO DE RECOMENDACIÓN Y FUERZA DE LA EVIDENCIA

A: Estudios experimentales u observacionales de mejor consistencia;
B: Estudios experimentales u observacionales de menor consistencia;
C: Relatos de casos (estudios no controlados);
D: Opinión que no tiene evaluación crítica, con base en los consensos, en los estudios fisiológicos o en los modelos animales.

OBJETIVO

Evaluar la incidencia, los test de diagnóstico, las complicaciones y la prevención de la parálisis residual postoperatoria (PRPO).

INTRODUCCIÓN

Definición

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) adespolarizantes ¹(D). La relación de T4/T1 de 0,9 se evaluó por medio de la secuencia de cuatro estímulos (SQE) y está considerada actualmente el estándar oro de reversión completa del bloqueo neuromuscular ¹(D).

Incidencia

La PRPO después del final de la anestesia ha sido relacionada en varios estudios con una incidencia variando entre 5% a 88%, considerando PRPO como la relación T4/T1 < 0,9 ²(B),³(A),⁴(B),⁵(A).

¿Cuáles son los factores que alteran la incidencia de la parálisis residual postoperatoria?

La gran variabilidad se debe a los diferentes métodos utilizados, tales como: utilización de valor de la relación T4/T1 de 0,7; 0,8 ó 0,9 como criterio de PRPO^{6,7(B)}; uso de diferentes BNM de corta, intermedia y larga duración^{3(A),6,7(B)}; uso de dosis únicas o repetidas o de infusión continua de BNM^{3(A),6,7,8(B)}; método de evaluación del BNM residual^{1(D),9(A)}; reversión o no del bloqueo neuromuscular al final de la anestesia con anticolinesterásicos, con dosis e intervalo entre el uso de anticolinesterásicos y la evaluación del grado de bloqueo neuromuscular^{3(A),4,6-8(B)}; edad^{10(B)}; presencia de disfunción renal, hepática, cardíaca o neuromuscular^{11(D)}; utilización de fármacos que pueden alterar la farmacodinámica y/o farmacocinética de los BNM (bloqueantes de canal de calcio, magnesio, litio, antibióticos, anestésicos locales, anestésicos inhalatorios, opioides, benzodiazepínicos)^{11(D)}; y las alteraciones electrolíticas, acidosis metabólica o respiratoria e hipotermia^{1,11,12(D)}.

La comparación de la incidencia y la duración de la PRPO después de la administración de las dosis múltiples de cisatracurio y de rocuronio, constató que al final del procedimiento quirúrgico, la incidencia de PRPO es significativamente menor con el rocuronio (44%) que con el cisatracurio (57%), pero el tiempo para alcanzar la relación T4/T1 < 0,9 después de la última dosis del BNM es significativamente mayor para el rocuronio^{2(B)}. La relación T4/T1 evaluada 5 minutos después del final del procedimiento quirúrgico es significativamente mayor en el grupo rocuronio comparado con el grupo cisatracurio, pero al final de 10 minutos ya no hay más diferencia significativa entre los valores de relación T4/T1 para los dos BNM^{5(A)}.

Cuando son utilizados BNM de larga duración, la incidencia de PRPO es significativamente menor en los pacientes bajo monitorización, mientras que entre los BNM de duración corta e intermedia no hay diferencia significativa^{13(A)}.

La incidencia de PRPO en la entrada de la sala de recuperación postanestésica (SRPA) presenta también una gran variabilidad^{4,14-16(B)}. La relación entre el tiempo de permanencia en la SRPA y PRPO, utilizando BNM de duración intermedia, muestra que la edad y la relación T4/T1 < 0,9 son variables independientes asociadas con el tiempo de permanencia en la SRPA, pero no con el tipo de BNM (vecuronio y cisatracurio)^{15(B)}.

Recomendación: Como la PRPO puede ocurrir después de cualquier anestesia general en que fue utilizado BNM, recomendamos la monitorización del bloqueo neuromuscular durante y después de toda la anestesia general y en la recuperación postanestésica.

Test diagnósticos

¿Cuáles son los test diagnósticos de la Parálisis Residual Postoperatoria?

Los test diagnósticos son los clínicos, cualitativos y cuantitativos.

Test clínicos

Varios test clínicos fueron preconizados para evaluar la reversión del bloqueo neuromuscular, todos en pacientes conscientes y cooperativos^{2,6,8(B),17(D)}, tales como: capacidad de mantener por 5 segundos la cabeza levantada, un brazo o pierna elevados; abertura de los ojos bajo comando; protrusión o capacidad de retirar la lengua cuando se coge manualmente; mantenimiento de la contracción muscular de la mano (medida con el dinamómetro); presión inspiratoria máxima mayor que 25 cm H₂O; y capacidad vital mayor que 15 mL.kg⁻¹.

Test cualitativos o subjetivos

Son la observación visual y/o táctil de la respuesta evocada a la estimulación eléctrica del nervio motor periférico. Se evalúa el número de respuestas y fatiga después de la SQE, o estimulación con *double burst* (DB) del músculo *adductor pollicis* del nervio cubital, o presencia de fatiga después de la estimulación tetánica (ET) con 50 Hz o 100 Hz, o el conteo posttetánico (CPT) que consiste en la aplicación de un estímulo simple estandarizado y continuo, entre 1 a 3 segundos después de la estimulación tetánica, contando el número de contracciones musculares^{17-19(D)}.

Test cuantitativos u objetivos

Son los test en que se realiza la evaluación cuantitativa de la SQE (relación T4/T1), utilizando como estándar la evaluación del músculo *adductor pollicis* del nervio cubital, por medio de la aceleromiografía, electromiografía, cinemiografía, fonomiografía y mecanomiografía.

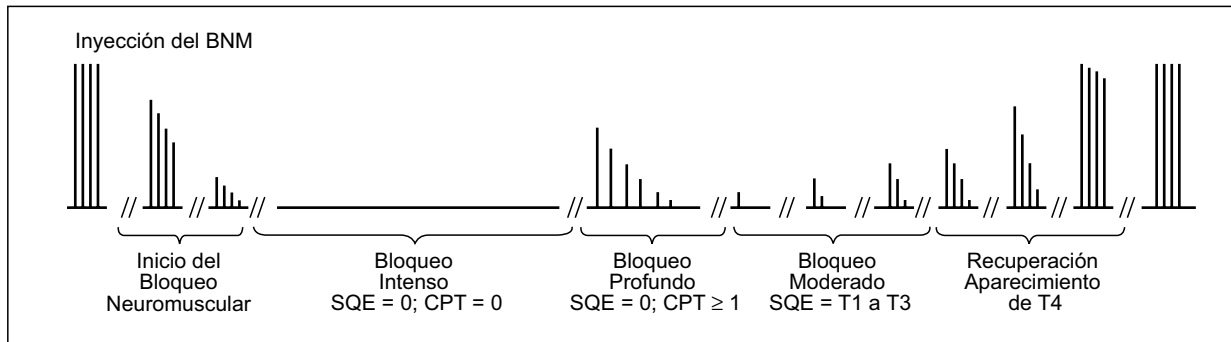
La monitorización con la SQE y la CPT permite la clasificación del bloqueo neuromuscular de acuerdo con su profundidad: bloqueo intenso es el período en que no hay respuesta de la CPT (CPT = 0) y de la relación T4/T1(0); bloqueo profundo es el período en que la respuesta de la CPT es mayor o igual a 1 (CPT ≥ 1) y no hay respuesta de la relación T4/T1(0); y el bloqueo moderado se da cuando la relación T4/T1 queda entre T1 y T3. A partir del regreso de T4 hasta el estándar normal de la relación T4/T1 (> 0,9), el período se llama recuperación (Cuadro 1)^{20(D)}.

Recomendación: La evaluación cuantitativa es siempre superior a la cualitativa para el diagnóstico de PRPO.

¿Cuál es la validez y la correlación entre sí de los diferentes test diagnósticos de PRPO?

Los test clínicos han demostrado los siguientes valores de sensibilidad, especificidad, valores predictores positivo y negativo^{19(D)}:

Cuadro 1 – Niveles de Bloqueo Neuromuscular después de la Administración de BNM no Despolarizante en Dosis Única de Intubación ²⁰(D). BNM: bloqueante neuromuscular; SQE: relación T4/T1; CTP: conteo postetánico.



- Capacidad de mantener la cabeza levantada durante 5 segundos: 0,19; 0,88; 0,51; 0,64;
- Capacidad de mantener el brazo o la pierna levantados por 5 segundos: 0,25; 0,84; 0,50; 0,64;
- Protrusión o capacidad de retirar la lengua: 0,22; 0,88; 0,52; 0,64;
- Mantenimiento de la contracción muscular de la mano: 0,18; 0,89; 0,51; 0,63.

Ninguno de los test clínicos disponibles presentan una correlación positiva con la relación T4/T1 $\geq 0,9$, o excluye la posibilidad de PRPO ^{7,8,19}(B),²¹(C).

Los test cualitativos no se han mostrado superiores a los testes clínicos ¹⁹(D),²²(A) y el uso del DB no eliminó la posibilidad de PC ¹⁹(D),²³(B).

No hay una correlación significativa entre la evaluación subjetiva y objetiva de la respuesta evocada, considerando la relación T4/T1 $\geq 0,9$ como estándar de ausencia de PRPO ²⁴(B),²⁵(C).

No hay consenso de que los test cuantitativos de la función neuromuscular sean superiores a los test cualitativos. Sobre la monitorización neuromuscular y PRPO, tampoco existe un consenso de que el uso de los test cuantitativos de la función neuromuscular genere una reducción de la incidencia de PRPO ^{9,13}(A),¹⁷(D).

Sobre el uso clínico y científico de la aceleromiografía, comparado con los signos y/o síntomas de PRPO y con los test de función pulmonar, clínicos o cualitativos de la función neuromuscular, podemos concluir que la aceleromiografía es el mejor test para el diagnóstico de PRPO (Tabla I) ²⁶(B), y que la monitorización intraoperatoria con la aceleromiografía aumenta la detección de PRPO, siendo tan sensible como la mecanomiografía en ese sentido. No existen evidencias suficientes de que cuando se use la aceleromiografía no corregida (o sea, sin normalización), el valor de la relación T4/T1 tenga que ser aumentado por encima de 0,9 para excluir PRPO clínicamente significativo ⁹(A).

Recomendación: Recomendamos la utilización de la aceleromiografía para la monitorización del grado de bloqueo neuromuscular en los periodos intraoperatorio y postanestésico.

Complicaciones de la PRPO

La PRPO puede conllevar a diferentes complicaciones. Existe una asociación entre la relación T4/T1 $< 0,9$ y las siguientes complicaciones:

- Daño de la coordinación entre la contracción del músculo constrictor faríngeo inferior y la relajación del esfínter esofágico superior; dificultad de deglución y retardo en el inicio del reflejo de deglución ^{27,28}(B); reducción del tono del esfínter esofágico superior ^{27,28}(B); y finalmente, el riesgo aumentado de regurgitación pasiva ^{27,29}(B);
- Reducción de los volúmenes de las vías aéreas superiores; daño de la función dilatadora muscular de las vías aéreas superiores; disminución del volumen inspiratorio retropalatal y retroglotal de las vías aéreas superiores; atenuación del aumento normal del diámetro de las vías aéreas posteriores durante la inspiración forzada; y reducción de la actividad del músculo geniogloso durante la protrusión máxima voluntaria de la lengua ³⁰(B);
- Reducción de la respuesta ventilatoria a la hipoxia en hipocapnia ³¹⁻³³(B);

Tabla I – Comparación de la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictor Positivo y Negativo de los Test de Estimulación con el *Double Burst* del Músculo *Adductor Pollicis* del Nervio Cubital, Estimulación Tetánica con 100 Hz y Aceleromiografía para Detectar Parálisis Residual PO ²⁶(B).

	DB	Aceleromiografía	ET
Sensibilidad	29 (13-45)	70 (54-86)	74 (59-89)
Especificidad	100 (100-100)	88 (67-100)	54 (23-88)
Valor Predictor Negativo	29 (13-45)	47 (23-71)	38 (12- 64)
Valor Predictor Positivo	100 (100-100)	95 (86-100)	85 (72-99)

Valores presentados en porcentaje e intervalo de confianza de 95%. DB: estimulación con *double burst*; ET: estimulación tetánica con 100 Hz

- Disminución del volumen inspiratorio forzado en 1 segundo y del flujo inspiratorio y obstrucción de las vías aéreas superiores y de la no disponibilidad para mantener las vías aéreas patentes ²⁸(B);
- Síntomas de debilidad muscular como diplopía, dificultad para hablar y beber, debilidad muscular facial, incapacidad de mantener por 5 segundos la cabeza levantada y debilidad generalizada ²(B);

Al final de la anestesia, sea en la SRPA o en la unidad de cuidados intensivos (UCI), sabemos que:

- Existe un riesgo aumentado de hipoxemia postoperatoria ³(A),³⁴(B);
- Existe un aumento de la incidencia de obstrucción de las vías aéreas superiores durante el transporte para SRPA ³⁵(B);
- Existen síntomas y signos de debilidad muscular profunda ³(A);
- Existe un aumento de la incidencia de eventos respiratorios críticos en la SRPA ^{34,35}(B);
- Existe retardo en el alta de la sala SRPA ³(B);
- Existe un aumento del tiempo de destete del ventilador y del tiempo de intubación en pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos cardíacos ³⁶(A);
- Existe un aumento de la incidencia de complicaciones pulmonares postoperatorias (atelectasia y neumonía) ¹⁰(B).

Prevención de la PRPO

¿Cómo puede ser realizada la prevención de la PRPO?

La prevención de la PRPO tiene como base la completa reversión de los efectos de los BNM adespolarizantes, y puede ser alcanzada, si esperamos el término espontáneo del efecto del BNM, que no es previsible ⁶(B) o por medio de la reversión farmacológica de los mismos, garantizando la seguridad del término de la acción ^{11,37}(D). La monitorización cuantitativa del bloqueo neuromuscular es el único medio seguro de evaluar la reversión completa del mismo ^{28,38,39}(B). La reversión puede ser obtenida por medio del uso de agentes anticolinesterásicos (ACE), o de agente reversor específico del rocuronio y vecuronio ^{11,37}(D).

En anestesia, los ACE utilizados son la neostigmina y el edrofonio, administrados por vía venosa, en dosis de 0,04 mg.kg⁻¹ y 1,0 mg.kg⁻¹, con un pico de acción de 7 a 11 minutos y de 1 a 2 minutos respectivamente ^{11,37}(D). Ambos tienen una latencia para la reversión completa del bloqueo neuromuscular muy variable ^{11,37}(D) que puede llegar a 80 minutos ³⁷(D), dependiendo del grado de bloqueo.

Los ACE poseen varias limitaciones: dependen del grado de bloqueo neuromuscular ⁴⁰(B); tienen efectos adversos en diferentes sistemas y órganos debido a la acción antimuscarínica; presentan un efecto techo ⁴¹(D); pueden conllevar a la reversión no previsible del bloqueo neuromuscular cuando

son utilizados en pacientes con otras comorbidades o en situaciones como hipotermia, e incluso en el uso de determinados fármacos como bloqueantes del canal de calcio, aminoglucósidos y sulfato de magnesio ³⁷(D); y pueden promover el bloqueo por desensibilización, con el aumento de la debilidad muscular cuando se usan en altas dosis, o cuando se usan después de la recuperación completa del bloqueo neuromuscular o sin uso previo de BNM ⁴³(C),^{42,44}(D). Pueden también disminuir la actividad de la musculatura dilatadora de las vías aéreas superiores, si se usan después de la recuperación del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio ⁴⁵(B). Los ACE deben ser administrados asociados a los anticolinérgicos para reducir los efectos secundarios muscarínicos, siendo el más frecuentemente utilizado la atropina ³⁷(D),⁴⁰(B).

La inseguridad en cuanto a la eficacia de los anticolinesterásicos en la reversión del bloqueo neuromuscular, junto con la incidencia de efectos adversos con su uso, nos ha llevado a usar el sugamadex ³⁷(D). Debido a su selectividad, el sugamadex revierte el bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio y el vecuronio y no inhibe los efectos de los BNM de la clase de los benzilisoquinoleínicos ⁴⁶(A),^{47,48}(B),⁴⁹(A).

El complejo sugamadex-rocuronio es eliminado por vía renal ⁵⁰(B) sin embargo, el uso comparativo entre pacientes con insuficiencia renal crónica y con la función renal normal, asociado con el rocuronio, ha demostrado que el tiempo para alcanzar la relación T4/T1 de 0,9 es similar en ambos grupos y que existe una ausencia de recurarización o de efectos adversos ⁵⁰(B).

El sugamadex tiene una mayor velocidad de reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio cuando se le compara con la neostigmina en situaciones de bloqueo moderado o profundo ^{51-54,56}(A)⁵⁵(B). La misma situación ocurre en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el vecuronio ⁵⁷(A).

Después del uso del rocuronio o vecuronio, el sugamadex en dosis de 2 mg.kg⁻¹ revierte completamente (relación T4/T1 ≥ 0,9) el bloqueo neuromuscular moderado y en la dosis de 4 mg.kg⁻¹ revierte el bloqueo neuromuscular profundo ⁵⁸(A),^{59,60}(B). El uso de sugamadex en dosis menores que 2 mg.kg⁻¹ está relacionado con el retorno transitorio del bloqueo neuromuscular ⁶¹(D).

En la situación denominada “no ventiló, no intubo”, que ocurre muchas veces posteriormente a la inducción anestésica y al intento frustrado de una intubación traqueal, el sugamadex, en dosis de 16 mg.kg⁻¹ genera una reversión inmediata del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio en la dosis de 1,0 a 1,2 mg.kg⁻¹ ⁵⁸(A),⁶⁰(B). En esa situación, el tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular de la asociación rocuronio 1,2 mg.kg⁻¹ y sugamadex 16 mg.kg⁻¹ (3 minutos después del BNM), es menor que el de la succinilcolina 1 mg.kg⁻¹ ⁶²(A).

El sugamadex fue usado con éxito en niños entre 2 y 11 años en una dosis de 2 mg.kg⁻¹, sin eventos adversos ⁶³(A), como también en pacientes portadores de enfermedades cardíacas (enfermedad isquémica coronaria, arritmia e insuficiencia cardíaca congestiva) que serán sometidos a procedimientos no cardíacos ⁶⁴(A), en pacientes con un historial de

enfermedad pulmonar ^{11,37}(D), en las embarazadas sometidas a cesárea ⁶⁵(C) y en los obesos con un índice de masa corporal (IMC) > 30 kg.m⁻² ³⁷(D). En los pacientes ancianos (edad > 64 años), el uso de sugamadex en la dosis de 2 mg.kg⁻¹ produce reversión del bloqueo neuromuscular en un tiempo mayor que en los adultos jóvenes (diferencia de 42 segundos) ^{66,67}(B).

La interacción del sugamadex ha quedado demostrada experimentalmente con la flucoxacilina, ácido fusídico y toremifeno, con un retardo del tiempo de reversión del bloqueo neuromuscular. Sin embargo, la interacción con la flucoxacilina no ha sido comprobada clínicamente y no fue evidenciado ningún fármaco que genere una recurarización o el regreso del bloqueo neuromuscular ⁶⁸(C).

Los eventos adversos por el uso de sugamadex son raros, entre ellos, náuseas, vómitos, cefalea, dolor de garganta, dolor en las espaldas, tos, disgeusia, constipación y pirexia, probablemente más relacionados con los fármacos utilizados durante la operación ⁴⁶(A). Pueden ser también observados movimientos antes del final de la anestesia que se deben a la anestesia superficial ¹¹(D), ⁴⁹(A). El apareamiento de la reacción alérgica de evolución espontánea después del uso del sugamadex fue relatado solamente en seis pacientes ^{37,11}(D), ⁴⁶(A).

Recomendación: La prevención de la PRPO posteriormente al uso de BNM adespolarizantes puede ser hecha utilizando anticolinesterásicos asociados con los anticolinérgicos o, en el caso del uso del rocuronio o vecuronio, utilizando el sugamadex. Recomendamos el uso del sugamadex siempre que el BNM sea el rocuronio o el vecuronio, por ser el único reversor específico.

RECOMENDACIONES FINALES

La PRPO presenta una incidencia elevada y puede conllevar a eventos adversos, con el aumento de la morbimortalidad postoperatoria. Recomendamos la monitorización del bloqueo neuromuscular por medio de los test cuantitativos como la aceleromiografía. El uso de anticolinesterásicos para la reversión farmacológica del bloqueo neuromuscular no está exento de efectos adversos. Por tanto, recomendamos el uso del sugamadex en la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por el rocuronio o el vecuronio.

REFERENCIAS

- Murphy GS, Brull SJ – Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*, 2010;111:120-128. (D)
- Kopman AF, Yee PS, Neuman GG – Relationship of the train-of-four fade ratio to clinical signs and symptoms of residual paralysis in awake volunteers. *Anesthesiology*, 1997;86:765-771. (B)
- Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS – Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: A prospective study of orthopedic surgical patients

randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg*, 2004;98:193-200. (A)

- Baillard C, Clec'h C, Catineau J et al. – Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth*, 2005;95:622-626. (B)
- Maybauer DM, Geldner G, Blobner M et al. – Incidence and duration of residual paralysis at the end of surgery after multiple administrations of cisatracurium and rocuronium. *Anaesthesia*, 2007;62:12-17. (A)
- Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC – Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*, 2001;56:312-318. (B)
- Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F – Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*, 2003;98:1042-1048. (B)
- Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS – Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg*, 2005;100:1840-1845. (B)
- Claudius C, Viby-Mogensen J – Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology*, 2008;108:1117-1140. (A)
- Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J et al. – Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomised, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1997;41:1095-1103. (B)
- Srivastava A, Hunter JM – Reversal of neuromuscular block. *Br J Anaesth*, 2009;103:115-129. (D)
- Eriksson LI – The Effects of Residual Neuromuscular Blockade and Volatile Anesthetics on the Control of Ventilation. *Anesth Analg*, 1999;89:243-251. (D)
- Naguib M, Kopman AF, Ensor JE – Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth*, 2007;98:302-316. (A)
- Morais BS, Castro CHV, Teixeira VC, Pinto AS – Bloqueio Neuromuscular Residual após o Uso de Rocurônio ou Cisatracúrio. *Rev Bras Anesthesiol*, 2005;55:622-630. (B)
- Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U – Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth*, 2010;105:304-349. (B)
- Yip PC, Hannam JA, Cameron AJ, Campbell D – Incidence of residual neuromuscular blockade in a post-anaesthetic care unit. *Anaesth Intensive Care*, 2010;38:91-95. (B)
- Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J – Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology*, 2010;112:1013-1022. (D)
- Fuchs-Buder T, Schreiber JU, Meistelman – Monitoring neuromuscular block: an update. *Anaesthesia*, 2009;64(suppl 1):82-89. (D)
- Brull SJ, Murphy GS – Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg*, 2010;111:129-140. (D)
- 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;51:789-808. (D)
- Beemer GH, Rozental P – Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intensive Care*, 1986;14:41-45. (B)
- Pedersen T, Viby-Mogensen J, Bang U, Olsen NV, Jensen E, Engboek J – Does perioperative tactile evaluation of the train-of-four response influence the frequency of postoperative residual neuromuscular blockade? *Anesthesiology*, 1990;73:835-839. (A)
- Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, el-Mahdy AM – Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1998;42:1168-1174. (B)
- Baurain MJ, Hennart DA, Godschalx A et al. – Visual evaluation of residual curarization in anesthetized patients using one hundred-hertz,

- five-second tetanic stimulation at the adductor pollicis muscle. *Anesth Analg*, 1998;87:185-189. (B)
25. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jorgensen B – Tactile and Visual Evaluation of the Response to Train-of-four Nerve Stimulation. *Anesthesiology*, 1985;63:440-442. (C)
 26. Samet A, Capron F, Alla F, Meistelman C, Fuchs-Buder T – Single acceleromyographic train-of-four, 100-Hertz tetanus or double-burst stimulation: which test performs better to detect residual paralysis? *Anesthesiology*, 2005;102:51-56. (B)
 27. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R et al. – Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralysed humans. *Anesthesiology*, 1997;87:1035-1043. (B)
 28. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J – Accelerometry of Adductor Pollicis Muscle Predicts Recovery of Respiratory Function from Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology*, 2003;98:1333-1337. (B)
 29. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylentierna R, Eriksson LI – The incidence and mechanism of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans *Anesthesiology*, 2000;92:977-984. (B)
 30. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F et al. – The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007;175:9-15. (B)
 31. Eriksson LI, Lennmarken C, Wyon N, Johnson A – Attenuated ventilatory response to hypoxaemia at vecuronium-induced partial neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1992;36:710-715. (B)
 32. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW – Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology*, 1993;78:693-699. (B)
 33. Eriksson LI – Reduced hypoxic chemosensitivity in partially paralysed man. A new property of muscle relaxants? *Acta Anaesthesiol Scand*, 1996;40:520-523. (B)
 34. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Greenberg SB, Avram MJ, Vender JS – Residual neuromuscular blockade and critical respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesth Analg*, 2008;107:130-137. (B)
 35. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH et al. – Intraoperative acceleromyographic monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology*, 2008;109:389-398. (B)
 36. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH et al. – Recovery of neuromuscular function after cardiac surgery: pancuronium versus rocuronium. *Anesth Analg*, 2003;96:1301-1307. (A)
 37. Hogg RM, Mirakhur RK – Reversal of neuromuscular blockade: current concepts & future developments. *J Anaesth Clin Pharmacol*, 2009;25:403-412. (D)
 38. Mortensen CR, Berg H, El-Mahdy A, Viby-Mogensen J – Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1995;39:797-801. (B)
 39. Gätke MR, Viby-Mogensen J, Rosenstock C, Jensen FS, Skovgaard LT – Postoperative muscle paralysis after rocuronium: less residual block when acceleromyography is used. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2002;46:207-213. (B)
 40. Magorian TT, Lynam DP, Caldew JE, Miller RD – Can early administration of neostigmine, in single or repeated doses, alter the course of neuromuscular recovery from a vecuronium-induced neuromuscular blockade? *Anesthesiology*, 1990;73:410-414. (B)
 41. Bartkowski RR – Incomplete reversal of pancuronium neuromuscular blockade by neostigmine, pyridostigmine, and edrophonium. *Anesth Analg*, 1987;66:594-598. (D)
 42. Paine JP, Hughes r, Al Azawi S – Neuromuscular block by neostigmina in anaesthetized man. *Br J Anaesth*, 1980;52:69-76. (B)
 43. Goldhill Dr, Wainwright AP, Stuart CS, Flynn PJ – Neostigmine after spontaneous recovery from neuromuscular blockade. Effect on depth of blockade monitored with train-of-four and titanic stimuli. *Anaesthesia*, 1989;44:293-299. (B)
 44. Yost CS, Maestroni E – Clinical concentrations of edrophonium enhance desensitization of the nicotinic acetylcholine receptor. *Anesth Analg*, 1994;78:520-526. (D)
 45. Eikermann M, Zaremba S, Malhotra A, Jordan AS, Rosow C, Chamberlain NL – Neostigmine but not sugammadex impairs upper airway dilator muscle activity and breathing. *Br J Anaesth*, 2008;101:344-349. (B)
 46. Chambers D, Paulden M, Paton F et al. – Sugammadex for the reversal of muscle relaxation in general anaesthesia: a systematic review and economic assessment. *Health Technol Assess*, 2010;14:1-211. (A)
 47. Epemolu O, Bom A, Hope F, Mason R – Reversal of neuromuscular blockade and simultaneous increase in plasma rocuronium concentration after the intravenous infusion of the novel reversal agent Org 25969. *Anesthesiology*, 2003;99:632-637. (B)
 48. Gijssenbergh F, Ramael S, Houwing N, van Iersel T – First human exposure of Org 25969, a novel agent to reverse the action of rocuronium bromide. *Anesthesiology*, 2005;103:695-703. (B)
 49. Sorgenfrei IF, Norrild K, Larsen PB et al. – Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block by the selective relaxant binding agent sugammadex: a dose-finding and safety study. *Anesthesiology*, 2006;104:667-674. (A)
 50. Staals LM, Snoeck MM, Driessen JJ, Flockton EA, Heeringa M, Hunter JM – Multicentre, parallel-group, comparative trial evaluating the efficacy and safety of sugammadex in patients with end-stage renal failure or normal renal function. *Br J Anaesth*, 2008;101:492-497. (B)
 51. Sacan O, White PF, Tufanogullari B, Klein K – Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: a comparison with neostigmine-glycopyrrolate and edrophonium-atropine. *Anesth Analg*, 2007;104:569-574. (A)
 52. Flockton EA, Mastronardi P, Hunter JM et al. – Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block with sugammadex is faster than reversal of cisatracurium-induced block with neostigmine. *Br J Anaesth*, 2008;100:622-630. (A)
 53. Jones RK, Caldwell JE, Brull SJ, Soto RG – Reversal of profound rocuronium-induced blockade with sugammadex: a randomized comparison with neostigmine. *Anesthesiology*, 2008;109:816-824. (A)
 54. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME – Reversal of rocurium induced nm blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*, 2010;27:874-881. (A)
 55. Illman HL, Laurila P, Antila H, Meretoja AO, Alahuhta S, Olkkola KT – The duration of residual neuromuscular block after administration of neostigmine or sugammadex at two visible twitches during train-of-four monitoring. *Anesth Analg*, 2011;112:63-68. (A)
 56. Schaller SJ, Fink H, Ulm K, Blobner M – Sugammadex and neostigmine dose-finding study for reversal of shallow residual neuromuscular block. *Anesthesiology*, 2010; 113:1-7. (A)
 57. Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, Lora-Tamayo JI, Rietbergen H, Alvarez-Gómez JA – Sugammadex provides faster reversal of vecuronium-induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*, 2010;110:64-73. (A)
 58. de Boer HD, Driessen JJ, Marcus MA, Kerckamp H, Heeringa M, Klimek M – Reversal of rocuronium-induced (1.2 mg/kg) profound neuromuscular block by sugammadex: a multicenter, dose-finding and safety study. *Anesthesiology*, 2007;107:239-244. (A)
 59. Suy K, Morias K, Cammu G, Hans P et al. – Effective reversal of moderate rocuronium or vecuronium-induced neuromuscular block with sugammadex: a selective relaxant binding agent. *Anesthesiology*, 2007;106:283-288. (B)
 60. Pühringer FK, Rex C, Sielenkämper AW et al. – Reversal of profound, high-dose rocuronium-induced neuromuscular blockade by sugammadex at two different time points: an international, multicenter, randomized, dose-finding, safety assessor-blinded, phase II trial. *Anesthesiology*, 2008;109:188-197. (A)
 61. Eleveld DJ, Kuizenga K, Proost JH, Wierda JM – A temporary decrease in twitch response during reversal of rocuronium-induced

- muscle relaxation with a small dose of sugammadex. *Anesth Analg*, 2007;104:582-584. (D)
62. Lee C, Jahr JS, Candiotti KA, Warriner B, Zornow MH, Naguib M – Reversal of profound neuromuscular block by sugammadex administered three minutes after rocuronium: a comparison with spontaneous recovery from succinylcholine. *Anesthesiology*, 2009;110:1020-1025. (A)
 63. Plaud B, Meretoja O, Hofmockel R et al. – Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex in pediatric and adult surgical patients. *Anesthesiology*, 2009;110:284-294. (A)
 64. Dahl V, Pendeville PE, Hollmann MW, Heier T, Abels EA, Blobner M – Safety and efficacy of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in cardiac patients undergoing non-cardiac surgery. *Eur J Anaesthesiol*, 2009;26:874-884. (A)
 65. Pühringer FK, Kristen P, Rex C – Sugammadex reversal of rocuronium-induced neuromuscular block in Caesarean section patients: a series of seven cases. *Br J Anaesth*, 2010;105:657-660. (C)
 66. Suzuki T, Kitajima O, Ueda K, Kondo Y, Kato J, Ogawa S – Reversibility of rocuronium-induced profound neuromuscular block with sugammadex in younger and older patients. *Br J Anaesth*, 2011;106:823-826 (B)
 67. McDonagh DL, Benedict PE, Kovac AL et al. – Efficacy, safety, and pharmacokinetics of sugammadex for the reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in elderly patients. *Anesthesiology*, 2011;114:318-329. (B)
 68. Zwiars A, van den Heuvel M, Smeets J, Rutherford S – Assessment of the potential for displacement interactions with sugammadex - a pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling approach. *Clin Drug Investig*, 2011;31:101-111. (C)