

Monitorización del bloqueo neuromuscular

C. CHAMORRO^a, J.A. SILVA^b Y GRUPO DE TRABAJO DE ANALGESIA Y SEDACIÓN DE LA SEMICYUC

^aHospital Puerta de Hierro. Madrid. ^bHospital General de Ciudad Real. Ciudad Real. España.

Los objetivos de la monitorización del uso de bloqueantes neuromusculares (BNM) deben estar basados en criterios de efectividad, es decir, administrar la mínima dosis efectiva, y en criterios de seguridad, evitando la sobredosificación y detectando el posible bloqueo residual antes de la extubación de los pacientes. Se debe disponer de un protocolo de uso y monitorización de los BNM, con unos objetivos predefinidos para cada paciente y con un ajuste de la dosis de BNM a la mínima dosis efectiva. Probablemente el mantenimiento de un nivel de bloqueo poco profundo incida en la disminución de las complicaciones asociadas al uso de estos fármacos. La monitorización con el tren de cuatro, junto con la detección de movimientos musculares, permiten ajustar la dosis a la mínima efectiva. La estimulación del nervio cubital, con detección de las respuestas en el aductor del pulgar, es la neuroestimulación recomendada en los pacientes críticos, mientras que la neuroestimulación del facial es la recomendada en situaciones donde el edema y la temperatura de la piel impiden la correcta estimulación del nervio cubital. Los pacientes tratados con BNM deben de estar adecuadamente analgésicos y sedados. Un paciente paralizado e inadecuadamente sedado puede sufrir graves secuencias emocionales. La monitorización con el índice bispectral, BIS[®], ajustando la dosis de los sedantes a valores entre 40 y 60, garantiza, en la mayoría de las situaciones, la adecuada sedación.

PALABRAS CLAVE: *paciente crítico, ventilación mecánica, monitorización, protocolos, bloqueantes neuromusculares, tren de cuatro, bloqueo residual, nervio cubital, nervio facial, índice bispectral.*

Correspondencia: Dr. C. Chamorro Jambrina.
Servicio de Medicina Intensiva.
Hospital Puerta de Hierro.
C/ San Martín de Porres, 4.
28035 Madrid. España.
Correo electrónico: cchamorro.hpth@salud.madrid.org

MONITORING OF NEUROMUSCULAR BLOCKING

Neuromuscular blockade monitoring aims should be based on effectiveness criteria, that is, to administer the lowest effective dose, and on security criteria, avoiding overdosage and detecting possible residual blockade before patient extubation. A neuromuscular blockade monitoring and usage protocol should be available with pre-defined objectives for each patient to achieve the minimum effective doses. Maintenance of a light blockade level probably influences the decrease in complications associated with these drugs' use. Train-of-four monitoring, along with muscular movement detection allow adjustment to meet these aims. Ulnar nerve stimulation with response detection in the adductor pollicis muscle is the recommended neurostimulation in critically ill patients, while facial neurostimulation is recommended in situations where edema or skin temperature prevent correct ulnar nerve stimulation. Ensuring adequate sedation and analgesia in a paralysed patient is essential. An inadequately sedated but paralysed patient may subsequently suffer serious psychological and emotional stress. Bispectral index monitoring with sedative doses adjusted to 40-60 values assures, in most situations, correct sedation.

KEY WORDS: *critically ill patient, mechanical ventilation, monitoring, protocols, neuromuscular blockers, train-of-four, residual paralysis, ulnar nerve, facial nerve, bispectral index.*

INTRODUCCIÓN

La monitorización del efecto de los bloqueantes neuromusculares (BNM) no es una práctica habitual en los pacientes críticos ventilados. Diferentes en-

cuestas muestran que sólo entre el 8 y el 21% de los Servicios de Medicina Intensiva (SMI) emplean rutinariamente neuroestimuladores para controlar la administración prolongada de BNM^{1,2}. Sin embargo, la mayoría de los autores y diferentes sociedades científicas recomiendan su monitorización³⁻¹⁰. Los argumentos para esta recomendación son los mismos que para la monitorización de cualquier otro fármaco administrado a un paciente crítico, es decir, efectividad (administrar la mínima dosis efectiva) y seguridad (evitar las complicaciones)¹¹. Es muy difícil, por no decir imposible, predecir esta mínima dosis debido a la gran variabilidad individual en la respuesta obtenida y a las frecuentes variaciones de la farmacocinética y de la farmacodinámica que estos fármacos presentan en el paciente crítico^{12,13}. Factores como los cambios en el volumen de distribución, las alteraciones de la función renal y/o hepática, las alteraciones hidroelectrolíticas o metabólicas, la temperatura y la coadministración de otros fármacos modifican la respuesta a los BNM⁴.

MÉTODOS DE MONITORIZACIÓN

Disponemos de métodos clínicos o instrumentales. Los primeros están basados en la detección visual de movimientos de los músculos o en la detección clínica o a través de la monitorización de los ventiladores, de esfuerzos inspiratorios¹¹. Los segundos están basados en la estimulación eléctrica de un nervio motor periférico y en la detección subjetiva, ya sea visual o táctil, u objetiva de la respuesta contráctil del músculo inervado^{14,15}.

Requisitos de la neuroestimulación

Para la correcta interpretación de las respuestas del músculo es imprescindible estimular sólo el nervio explorado, evitando la estimulación directa del propio músculo. Para tal fin es necesario aplicar una corriente eléctrica de forma rectangular y monofásica, es decir, constante durante el estímulo, y de entre 0,1 a 0,3 ms, que es un tiempo inferior al período refractario de la unión neuromuscular. El electrodo negativo se debe colocar sobre la parte más superficial del nervio estimulado y el positivo a lo largo del nervio. Si la distancia entre ambos electrodos es menor o igual a 3 cm, esta polaridad deja de ser tan importante. Se necesita aplicar una intensidad que sea capaz de estimular todas las unidades motoras del músculo (estimulación supramáxima). Por las particularidades del paciente crítico, como la presencia habitual de edema en miembros superiores y la probable existencia de polineuropatía, se recomiendan intensidades de al menos 60 mA¹⁶⁻¹⁸. La piel, donde se colocan los electrodos, debe de estar a una temperatura superior a los 32° C y debe ser limpiada con alcohol para disminuir al máximo la resistencia al paso de la corriente; en ocasiones es necesario la utilización de pasta conductora. Se recomienda el uso de electrodos con pequeña superficie de contacto y cambiarlos cada 12 horas¹⁶.

Métodos de estimulación

En el paciente crítico los 3 métodos de estimulación eléctrica recomendados son el tren de cuatro (TOF), el contaje posttetánico (PTC) y la doble ráfaga (DBS).

Tren de cuatro

Consiste en la aplicación en 2 s (2 Hz) de 4 estímulos eléctricos supramáximos con un intervalo entre ellos de 0,5 s. En ausencia de bloqueo neuromuscular se obtienen 4 contracciones iguales en el músculo dependiente del nervio estimulado. Durante el bloqueo neuromuscular con un BNM no despolarizante se produce un debilitamiento de la contracción con respuestas musculares decrecientes y, posteriormente, con la desaparición progresiva de cada una de ellas. La intensidad y el número de respuestas obtenidas es inversamente proporcional a la profundidad del bloqueo neuromuscular. La relación entre la cuarta y la primera respuesta se denomina relación del tren de cuatro (TOF-ratio). La cuarta respuesta desaparece cuando la ocupación de los receptores nicotínicos es cercana al 75%, la tercera aproximadamente al 80-85%, la segunda al 85-90% y no obtenemos ninguna cuando se han ocupado entre el 90 y el 100% de los receptores. Esta estimulación se puede repetir periódicamente siempre y cuando se respete un pequeño intervalo entre estímulos, estimado en 10-20 s.

Contaje posttetánico

Consiste en la aplicación repetida de estímulos simples de 1 Hz, 3 segundos después de un estímulo tetánico (50 Hz). Está basado en la facilitación de la transmisión neuromuscular una vez aplicado un estímulo tetánico de gran intensidad. Este estímulo no puede ser repetido en al menos 5-6 minutos.

Es el método de elección para discriminar mejor el grado de profundidad de bloqueo en aquellos casos de un bloqueo neuromuscular tan profundo que no existen respuestas al TOF. El contaje es el número de respuestas medibles, a mayor número menor intensidad del bloqueo profundo. En función de este contaje se puede predecir en cuánto tiempo va a aparecer la primera respuesta al TOF. Este tiempo es característico de cada BNM. Como regla general, cuando se obtiene un PTC de 2, la primera respuesta al TOF aparecerá entre 25-30 minutos después, y cuando se obtiene un PTC de 6, la primera respuesta al TOF aparecerá entre 5 y 10 minutos después. En el caso de atracurio o vecuronio, un PTC de 9 coincide con la recuperación de la primera respuesta. La obtención de respuestas al PTC, además de su utilidad en grados profundos de bloqueo, nos puede servir para diferenciar si la ausencia de respuestas al TOF se debe a una incorrecta estimulación o a la existencia de un bloqueo profundo.

Doble ráfaga

Consiste en la aplicación de dos estimulaciones cortas tetánicas de 50 Hz separadas en 750 ms. Cada

ráfaga se compone de 3 pulsos (DBS 3,3), o una de ellas de 2 (DBS 3,2), de 0,2 ms de duración. Esta estimulación induce una respuesta de mayor magnitud que la del TOF, de tal forma que ayuda a valorar si existe efecto residual de los bloqueantes administrados. La detección subjetiva, ya sea visual o táctil, de diferente intensidad de contracción en la segunda respuesta implica un efecto residual del BNM; por el contrario, la obtención de las 2 respuestas con una misma intensidad supone, en el 80% de los casos, que la relación TOF es mayor de 0,6^{19,20}.

Estimulación nerviosa recomendada

En la monitorización del bloqueo neuromuscular en anestesia se emplea la neuroestimulación sobre diferentes nervios periféricos, sin embargo, en el ámbito de los SMI el más recomendado por todos los autores es el cubital y observar la respuesta en el músculo aductor del pulgar⁴. Los electrodos se deben colocar en el lado volar de la muñeca, de forma que el electrodo distal se encuentre en el punto en que el pliegue proximal de flexión cruza el lado radial del tendón del flexor superficial de los dedos. El electrodo proximal puede situarse bien a 2-3 cm por encima del distal, bien sobre el nervio cubital a la altura del codo; en este caso hay que fijarse que la polaridad de los electrodos positivo y negativo está en posición correcta.

En situaciones de edema importante o de temperatura de la piel inferior a 32° C, en las que no se pueda estimular al cubital, la alternativa más recomendada es la estimulación del facial. Ésta se puede realizar a nivel preauricular, para recoger la estimulación en el músculo *corrugator supercilii*, o a la altura de la salida del agujero estilmastoideo para recoger la estimulación en el músculo orbicular. La ventaja de estas localizaciones es el habitual menor edema que tiene la zona facial con respecto a los miembros superiores y el habitual mantenimiento de una temperatura mayor de 32° C debido a la irrigación superficial de las ramas temporales de la carótida externa.

Las respuestas recogidas en los diferentes músculos no son equiparables debido a la diferencia que existe entre ellos en cuanto al número de receptores, a la composición de sus fibras musculares y a su irrigación sanguínea. Los músculos orbicular y corrugator son más resistentes que el aductor del pulgar y por tanto necesitan mayor concentración del BNM para una misma respuesta. Para algunos autores la información recogida en el corrugator tiene mayor correspondencia con la del diafragma y sería más útil en los pacientes críticos¹⁵.

Detección de la respuesta

De forma visual o táctil se puede observar la presencia de entre 4 a ninguna respuesta. Sin embargo, con esta técnica de detección no podemos discriminar la relación T4/T1. Diferentes estudios muestran que visual o táctilmente es imposible apreciar agotamiento con T4/T1 mayores de 0,4⁴.

Existen diferentes dispositivos que nos permiten recoger de forma objetiva el número de respuestas y la relación entre ellas. Los más recomendados en los SMI son los que emplean la aceleromiografía. Esta técnica está basada en la segunda ley de Newton (fuerza = masa × aceleración), es decir, si la masa es constante, la aceleración es proporcional a la fuerza de contracción. Esta aceleración es recogida y cuantificada por un pequeño transductor piezoeléctrico que convierte la aceleración medida en una señal eléctrica, la cual se procesa y se presenta en un monitor. A diferencia de otros dispositivos electrónicos no se requiere colocar ninguna precarga en el músculo valorado, y únicamente necesita que no exista ningún impedimento a su libre movimiento²¹. Su mayor limitación es que su empleo está restringido a la valoración de la respuesta en el aductor del pulgar.

OBJETIVOS DE LA MONITORIZACIÓN DE LOS BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES EN EL PACIENTE CRÍTICO

Impedir la acumulación del bloqueante neuromuscular

La administración de un BNM sin control puede producir la acumulación del fármaco, retrasando en horas o incluso en algunos días la posibilidad de inicio de la ventilación espontánea^{22,23}. La monitorización rutinaria y el ajuste de la dosificación a un objetivo permiten la recuperación más rápida del bloqueo neuromuscular una vez suspendido el BNM²⁴. Este punto es más importante cuando se administran BNM esteroides cuyo metabolismo y eliminación es órgano-dependiente²². Sin embargo, diferentes estudios en pacientes críticos no han encontrado diferencias en el tiempo de recuperación cuando se usan BNM del grupo bencilisoquinoleína, ya sea con o sin monitorización^{25,26}.

Obtener el mínimo grado de bloqueo neuromuscular efectivo

La consecución del mínimo grado de bloqueo necesario va intrínsecamente asociada al uso de la menor cantidad de fármaco para conseguir los objetivos. Desde el punto de vista teórico, la administración de dosis menores de BNM y el mantenimiento de un nivel mínimo de bloqueo neuromuscular, además de un evidente ahorro económico²⁷, podría mantener el trofismo de la placa neuromuscular y hacerle menos susceptible a otros factores tóxicos de la unión neuromuscular como la hiperglucemia, la sepsis, los esteroides, etc.^{4,10}. En este sentido no existen estudios prospectivos, diseñados para este fin, que demuestren que un nivel mínimo de bloqueo produzca menor incidencia de efectos secundarios (miopatía, polineuropatía) que cuando existe un nivel de bloqueo mucho más profundo^{28,29}. Sin embargo, existen publicaciones que demuestran que tras la instauración de un protocolo de control de los BNM disminuyen o incluso desaparecen las complicaciones asociadas a su uso³⁰⁻³².

Existe controversia en la literatura sobre si es necesaria la monitorización del grado de bloqueo con dispositivos electrónicos o bastaría simplemente la monitorización clínica frecuente. Cuando se permite que el paciente mantenga incursiones respiratorias, siempre y cuando el paciente esté sincronizado con la ventilación mecánica, probablemente no sea necesario el uso de dispositivos electrónicos. En este caso bastaría con la detección clínica rutinaria de estos movimientos y la variación de la dosis de los BNM según la desaparición de los movimientos respiratorios o la presencia de desadaptación¹¹. Esto también sería aplicable a pacientes tratados por convulsiones o espasmos, donde el objetivo sería administrar la mínima dosis para abolir esta sintomatología. Sin embargo, en el supuesto donde sea necesaria una perfecta adaptación a la ventilación mecánica, con producción de apnea, y, por tanto, donde perdemos la monitorización clínica, el uso de dispositivos electrónicos nos aporta grandes ventajas. La monitorización con TOF es una técnica sencilla que debe realizarse al menos cada 8 horas y transcribirse la información a la gráfica del paciente; sus resultados permiten una comunicación más científica entre los profesionales^{11,33}. Lagneau et al demostraron que el mantenimiento de un nivel de bloqueo de 2 respuestas al TOF para la ventilación de pacientes con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es tan efectivo como un nivel más profundo con ausencia de respuestas³⁴. Diferentes autores consideran que la monitorización del efecto con la obtención de 1-2 respuestas al TOF es suficiente para conseguir los objetivos^{10,35-38} y que el mantenimiento de un bloqueo sin respuestas al TOF debe ser considerado como sobredosificación³⁹. Existen otros estudios diseñados a este fin que demuestran que un nivel mínimo de bloqueo con la obtención de 3 respuestas o incluso con 4 con un TOF < 25% puede ser suficiente para adaptar a un paciente, con SDRA o con insuficiencia respiratoria de otro origen, a la ventilación mecánica^{25,40}. En el caso de pacientes con hipertensión intracraneal y que se decida tratamiento con BNM, la mínima dosis sería aquella que garantice la ausencia de tos o de movimientos diafragmáticos a la estimulación carinal. No hay estudios diseñados con este fin, pero probablemente se necesite un nivel de bloqueo más profundo que para simplemente conseguir la sincronización con la ventilación mecánica⁴¹.

Detección del efecto residual de los bloqueantes neuromusculares

En los últimos años se está dando mucha importancia a la existencia de un efecto residual de los BNM y su asociación con complicaciones respiratorias posquirúrgicas⁴²⁻⁴⁴. Aunque no hay evidencia de que este hecho produzca mortalidad, sí se ha demostrado que produce morbilidad, ya que empeora la respuesta ventilatoria a la hipoxia, altera la función faríngea y deglutoria con un aumento de riesgo de aspiración y de otras complicaciones respiratorias como atelectasias o neumonías⁴⁵⁻⁴⁸. Se considera que

existe efecto residual cuando la relación T4/T1 es inferior a 0,9^{43,44}. La incidencia de este fenómeno puede llegar hasta el 45% de los pacientes que han recibido BNM durante una intervención quirúrgica, independientemente del número de dosis recibidas o de si se han administrado o no antagonistas⁴⁹⁻⁵¹. Este efecto residual puede existir incluso cuando el paciente sólo ha recibido una dosis de un BNM no despolarizante con el fin de facilitar la intubación orotraqueal⁵⁰.

Los signos clínicos habitualmente empleados, como el mantenimiento de la cabeza elevada durante al menos 5 s, etc., no descartan la presencia de bloqueo neuromuscular residual⁴³. En todos los pacientes posquirúrgicos que hayan recibido BNM no despolarizantes durante su intervención quirúrgica, y siempre y cuando se valore una extubación precoz, es muy recomendable la monitorización objetiva para descartar la presencia de bloqueo residual^{43,44}. La obtención de una relación T4/T1 > 0,9 garantiza su ausencia. El único método para detectar esta situación es el uso de dispositivos que valoren la relación T4/T1, la estimulación DBS no se debe considerar como un método alternativo⁵².

CUIDADOS ESPECIALES EN LOS PACIENTES TRATADOS CON BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES CONTINUOS

Los pacientes tratados con BNM necesitan, aún más si cabe, mayor vigilancia. Es imprescindible administrar una dosis de opiáceos teóricamente efectiva y garantizar una sedación correcta para evitar fenómenos *recall* (despierto y paralizado) y sus consecuencias psicológicas adversas^{9,53,54}. La incidencia de este fenómeno puede llegar hasta el 23% de los pacientes paralizados⁵⁵. La pérdida de los instrumentos clínicos en un paciente paralizado para detectar la correcta sedación hace que sea muy necesaria una monitorización objetiva. En este sentido, la monitorización continua con la tecnología del índice bispectral (BIS[®]), con obtención de valores < 60, garantiza este objetivo^{9,56}.

En un paciente paralizado también se pierden los datos clínicos de exploración para detectar problemas neurológicos y abdominales, por lo que hay que mantener un alto índice de sospecha^{55,57}. Diferentes autores recomiendan la interrupción diaria de la infusión de BNM para proceder a la exploración clínica del paciente, sin embargo no hay estudios publicados que avalen esta recomendación⁵⁸. Lo más coherente es mantener la infusión de BNM el menor tiempo posible y reevaluar frecuentemente, al menos una vez por turno, la necesidad de mantener esta infusión. La determinación rutinaria y periódica de la creatinfosfocinasa (CPK) puede detectar la miopatía⁵⁹. Asimismo, es necesario extremar el cuidado de los ojos y de la piel; la profilaxis de la trombosis venosa profunda (TVP), la realización de cambios posturales frecuentes y probablemente la realización de movimientos pasivos de las extremidades pueda disminuir la incidencia de complicaciones neuromusculares.

RECOMENDACIONES

1. Los objetivos de la monitorización del uso de BNM deben estar basados en criterios de efectividad (administrar la mínima dosis efectiva) y seguridad (evitar la sobredosificación).

2. Se debe disponer de un protocolo de uso y monitorización de los BNM, con unos objetivos predefinidos para cada paciente.

3. La monitorización con TOF, junto con la valoración clínica, permiten ajustar la dosis a la mínima efectiva. Recomendamos monitorizar al menos cada 8 horas (idealmente cada 4 horas).

4. La estimulación del cubital, con detección de las respuestas en el aductor del pulgar, es la práctica recomendada en los pacientes críticos.

5. Para adaptar la ventilación mecánica a los pacientes con insuficiencia respiratoria aguda, en los que la analgesia y la sedación han sido insuficientes, habitualmente el mantenimiento de 2-3 respuestas al TOF, e incluso menos profundidad, es suficiente.

6. En situaciones donde la temperatura de la piel de los miembros superiores sea inferior a 32° C o exista edema importante, la alternativa recomendada es la estimulación del nervio facial. Las respuestas obtenidas en estos músculos no son equiparables a las obtenidas en el aductor del pulgar.

7. Se recomienda el uso del índice biespectral, ajustando la dosificación de sedantes a valores entre 40 y 60 para garantizar una correcta sedación.

8. En los pacientes con BNM continuo se deben extremar el cuidado de los ojos y la piel, la profilaxis de la TVP, los cambios posturales frecuentes y tener un alto índice de sospecha de detección de problemas neurológicos y abdominales.

9. Se recomienda análisis periódicos de CPK para descartar miopatías tóxicas.

10. Idealmente en todos los pacientes posquirúrgicos en los que se desea realizar una extubación precoz se debe objetivar previamente la recuperación de la función neuromuscular (T4/T1 > 0,9) para reducir el riesgo de complicaciones respiratorias posoperatorias.

Declaración de conflicto de intereses

El Dr. Chamorro declara haber recibido pagos por su colaboración en conferencias organizadas por el laboratorio GSK y por los Laboratorios Organon Española, S. A.

El Dr. Silva declara no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure: a national survey. *JAMA*. 1991;266:2870-6.

2. Appadu BL, Greiff JMC, Thompson JP. Postal survey on the long-term use of neuromuscular block in the intensive care. *Intensive Care Med*. 1996;22:862-6.

3. Isenstein DA, Venner DS, Duggan J. Neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Chest*. 1992;102:1258-66.

4. Viby-Mogensen J. Monitoring neuromuscular function in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1993;19 Suppl 2:S74-9.

5. Dulin PG, Williams CJ. Monitoring and preventive care of the paralyzed patient in respiratory failure. *Crit Care Clin*. 1994;10:815-26.

6. Lewis KS, Rothenberg DM. Neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm*. 1999;56:72-5.

7. Gehr LC, Sessler CN. Neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med*. 2001;22:175-88.

8. Murphy GS, Vender JS. Neuromuscular-blocking drugs. *Critical Care Clin*. 2001;17:925-42.

9. Riker RR, Fraser GL. Monitoring sedation, agitation, analgesia, neuromuscular blockade, and delirium in adult ICU patients. *Semin Respir Crit Care*. 2001;22:189-98.

10. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, Erstad B, Gray AW, Tescher AN, et al. Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med*. 2002;30:142-56.

11. Sessler CN. Train-of-four to monitor neuromuscular blockade? *Chest*. 2004;126:1019-22.

12. Estecha MA, De La Cruz CA, Chamorro C, Romera MA. Uso racional de los bloqueantes neuromusculares en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 1995;19:371-8.

13. Chamorro C, Romera MA, Rubio JJ. Ensayos clínicos sobre bloqueantes neuromusculares en pacientes críticos. En: de la Torre FJ, editor. *El ensayo clínico en medicina intensiva*. Madrid: Ediciones Ergon; 1997. p. 69-96.

14. Brull SJ. An update on monitoring of neuromuscular function. *Curr Op Anaesth*. 1992;5:577-83.

15. Hemmerling TM, Le N. Neuromuscular monitoring: an update for the clinician. *Can J Anesth*. 2007;54:58-72.

16. Rudis MI, Guslist BG, Zarowitz BJ. Technical and interpretive problems of peripheral nerve stimulation in monitoring neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Ann Pharmacother*. 1996;30:165-72.

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

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

19. Drenck NE, Ueda N, Olsen NV, Engbaek J, Jensen E, Skovgaard LT, et al. Manual evaluation of residual curarization using double burst stimulation: a comparison with train-of-four. *Anesthesiology*. 1989;70:578-81.

20. Braude N, Vyvyan HAL, Jordan MJ. Intraoperative assessment of atracurium-induced neuromuscular block using double burst stimulation. *Br J Anaesth*. 1991;67:574-8.

21. Loan PB, Paxton LD, Mirakhor RK, Connolly FM, McCoy EP. The TOF-Guard neuromuscular transmission monitor. A comparison with the Myograph 2000. *Anaesthesia*. 1995;50:699-702.

22. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med*. 1992;327:524-8.

23. Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: A review of the literature. *Crit Care Med*. 1994;22:884-93.

24. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, Peterson E, Popovich J Jr, Hyzy R, et al. A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med*. 1997;25:575-83.

25. Strange C, Vaughan L, Franklin C, Johnson J. Comparison of train-of-four and best clinical assessment during continuous paralysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:1556-61.

26. Baumann MH, McAlpin W, Brown K, Patel P, Ahmad I, Stewart R, et al. A prospective randomized comparison of train-of-four monitoring and clinical assessment during continuous ICU cisatracurium paralysis. *Chest*. 2004;126:1267-73.

27. Zarowitz BJ, Rudis MI, Lai K, Petitta A, Lulek M. Retrospective pharmacoeconomic evaluation of dosing vecuronium by peripheral nerve stimulation versus standard clinical assessment in critically ill patients. *Pharmacotherapy*. 1997;17:327-32.

28. Danon MJ, Carpenter S. Myopathy with thick filament (myosin) loss following prolonged paralysis with vecuronium during steroid treatment. *Muscle Nerve*. 1991;14:1131-9.

29. Rich MM, Teener JW, Raps EC, Schotland DL, Bird SJ. Muscle is electrically inexcitable in acute quadriplegic myopathy. *Neurology*. 1996;46:731-6.
30. Khuenl-Brady KS, Reitstatter B, Schlager A, Schreithofer D, Luger T, Seyr M, et al. Long-term administration of pancuronium and pipecuronium in the intensive care unit. *Anesth Analg*. 1994;78:1082-6.
31. Frankel H, Jeng J, Tilly E, Andre AS, Champion H. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg*. 1996;62:503-6.
32. Mascia MF, Koch M, Medicis JJ. Pharmacoeconomic impact of rational use guidelines on the provision of analgesia, sedation, and neuromuscular blockade in critical care. *Crit Care Med*. 2000;28:2300-6.
33. Jones SK. An algorithm for train-of-four monitoring in patients receiving continuous neuromuscular blocking agents. *Dimens Crit Care Nurs*. 2003;22:50-7.
34. Lagneau F, D'honneur G, Plaud B, Mantz J, Gillart T, Duvaldestin P, et al. A comparison of two depths of prolonged neuromuscular blockade induced by cisatracurium in mechanically ventilated critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2002;28:1735-41.
35. Ellender PJ. The use of neuromuscular blocking agents in the ICU patients. *Hosp Pharm*. 1994;29:36-44.
36. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE, Bowton DL, Ford SR, Cardenas VJ, et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesth Analg*. 1995;81:3-12.
37. Pearson AJ, Harper NJN, Pollard BJ. The infusion requirements and recovery characteristics of cisatracurium or atracurium in intensive care patients. *Intensive Care Med*. 1996;22:694-8.
38. Hodges UM. Vecuronium infusions requirements in paediatric patients in intensive care units: the use of acceleromyography. *Br J Anaesth*. 1996;76:23-8.
39. Fiamengo SA, Savarese JJ. Use of muscle relaxants in intensive care units. *Crit Care Med*. 1991;19:1457-9.
40. Chamorro C, Romera MA, Borrillo JM, Ruiz de Luna R, Melgar JL, Estechea MA. Nivel mínimo de bloqueo neuromuscular en pacientes críticos durante el uso de bloqueantes neuromusculares. *Med Intensiva*. 1996;20 Supl 1:347A.
41. Werba A, Klezl M, Schramm W, Langenecker S, Müller C, Gosch M, et al. The level of neuromuscular block needed to suppress diaphragmatic movement during tracheal suction in patients with raised intracranial pressure: a study with vecuronium and atracurium. *Anaesthesia*. 1993;48:301-3.
42. Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology*. 1979;50:539-41.
43. Viby-Mogensen J. Postoperative residual curarization and evidence-based anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2000;84:301-3.
44. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72:97-109.
45. Berg H, Roed J, Viby-Mogensen J, Mortensen CR, Engbaek J, Skovgaard LT, et al. Residual neuromuscular block is a risk factor for postoperative pulmonary complications. A prospective, randomized, and blinded study of postoperative pulmonary complications after atracurium, vecuronium and pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997;41:1095-103.
46. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, Nilsson L, Witt H, Ekberg O, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology*. 1997;87:1035-43.
47. Eriksson LI, Sato M, Severinghaus JW. Effect of a vecuronium-induced partial neuromuscular block on hypoxic ventilatory response. *Anesthesiology*. 1993;78:693-9.
48. Sundman E, Witt H, Olsson R, Ekberg O, Kuylentierna R, Eriksson LI. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology*. 2000;92:977-84.
49. Baillard C, Gehan G, Reboul-Marty J, Larmignat P, Samama CM, Cupa M. Residual curarization in the recovery room after vecuronium. *Br J Anaesth*. 2000;84:394-5.
50. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology*. 2003;98:1042-8.
51. Hayes AH, Mirakhor RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia*. 2001;56:312-8.
52. Fruergaard K, Viby-Mogensen J, Berg H, el-Mahdy AM. Tactile evaluation of the response to double burst stimulation decreases, but does not eliminate, the problem of postoperative residual paralysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1998;42:1168-74.
53. Wagner BK, Zavotsky KE, Sweeney JB, Palmeri BA, Hammond JS. Patient recall of therapeutic paralysis in a surgical critical care unit. *Pharmacotherapy*. 1998;18:358-63.
54. Hardin KA, Seyal M, Stewart T, Bonekat HW. Sleep in critically ill chemically paralyzed patients requiring mechanical. *Chest*. 2006;129:1468-77.
55. Kaplan L, Bailey H. Bispectral (BIS) monitoring of ICU patients on continuous infusions of sedatives and paralytics reduces sedative drug utilization and cost. *Crit Care*. 2000;4:S110.
56. Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Barrientos R, Grupo de Trabajo de Analgesia y Sedación de la SEMICYUC. Monitorización de la sedación. *Med Intensiva*. 2008;32:Supl 1:45-52.
57. Davidson JE. Neuromuscular blockade: Indications, peripheral nerve stimulation, and other concurrent interventions. *New Horiz*. 1994;2:75-84.
58. Pino RM. Neuromuscular blocker studies of critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2002;28:1695-7.
59. Douglass JA, Tuxen DV, Horne M, Scheinkestel CD, Weinmann M, Czarny D, et al. Myopathy in severe asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1992;146:517-9.