

Cristian Aragón Benedí

# Bloqueo neuromuscular residual y su asociación con las complicaciones respiratorias postoperatorias

Director/es

Pascual Bellosta, Ana María  
Martínez Ubieta, Javier

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>

© Universidad de Zaragoza  
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL Y SU  
ASOCIACIÓN CON LAS COMPLICACIONES  
RESPIRATORIAS POSTOPERATORIAS**

Autor

**Cristian Aragón Benedí**

Director/es

Pascual Bellosta, Ana María  
Martínez Ubieto, Javier

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

Programa de Doctorado en Medicina

**2023**





**Universidad**  
Zaragoza

## **Tesis Doctoral**

**BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL Y SU ASOCIACIÓN  
CON LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS  
POSTOPERATORIAS.**

Autor

**Cristian Aragón Benedí**

Directores

Pascual Bellosta, Ana María  
Martinez Ubieto, Javier

**Universidad de Zaragoza**  
Departamento de Cirugía

**2023**

*A mis padres, Cristina y Jesús, y a mi hermana Patricia*

*por su apoyo incondicional.*

*A Carmen, sin ti no hubiera sido posible.*

# AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que me han ayudado y acompañado en la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar, agradezco a mis directores de tesis, la Dra. Ana Pascual y el Dr. Javier Martínez Ubieto, por su apoyo constante, estímulo, confianza y amistad. Les agradezco de todo corazón por todo lo que han hecho por mí.

También quiero dar las gracias a la Dra. Sonia Ortega por su amistad, su cariño, sus enseñanzas y su ayuda inestimable en el día a día. Al Dr. Javier Longás, mi tutor de tesis, por su motivación y disposición siempre presente en este y otros proyectos.

Agradezco a D. Jorge Ojeda Cabrera su paciencia y su infinita ayuda en el desarrollo de la estadística en esta Tesis Doctoral.

A mis compañeros de residencia, la Dra. Sara Visiedo, el Dr. Alejandro Gracia, la Dra. Pilar Forcada y el Dr. Fernando Gil, les agradezco por compartir tantos buenos momentos tanto en lo personal como en lo profesional, y por su amistad a lo largo de estos años. Sin ellos, todo hubiera sido más difícil.

Quiero agradecer al Servicio de Anestesiología, Reanimación y Unidad del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet, al que considero mi hogar, por formarme como el profesional que soy, ayudarme en la realización de este trabajo y compartir el día a día. También, al Servicio de Anestesiología del Hospital Universitario de Móstoles en Madrid por acogerme tan bien y haberme visto crecer en mis primeros años de especialista.

Al Dr. Pablo Oliver, quiero agradecerle su motivación, dedicación, apoyo, consejos y sobre todo su incondicional amistad. Es un gran profesional, pero ante todo, un gran amigo.

También, a la Dra. Marusa Naranjo, gran amiga y mentora, por su conocimiento y experiencia, motivación constante y por haberme descubierto una de mis pasiones. Al Dr. Mario Fajardo por su amistad, su valioso conocimiento transversal y su visión de todo más allá de lo evidente.

No puedo dejar de mencionar a toda mi familia y amigos, especialmente a mi hermana, Patricia, por su amor, cariño y por todos los momentos vividos. A mis padres, Jesús y Cristina, por su amor y apoyo incondicional durante toda mi vida, por la suerte de tenerlos siempre a mi lado, y por enseñarme los valores que me han llevado a alcanzar mis objetivos y convertirme en quien soy hoy. Gracias, papá y mamá.

Por último, quiero agradecer a Carmen por su amor, apoyo y motivación en todas mis ilusiones, por estar siempre a mi lado y por hacerme sentir cada día el más afortunado del mundo.

A todos ellos, les agradezco de corazón.





**Universidad** Zaragoza

**Departamento de Cirugía**

La Prof. Dra. Dña. Ana María Pascual Bellosta y el Prof. Dr. D. Javier Martínez Ubieta, Facultativos Especialistas de Área del Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza y Profesores Asociados del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza

**HACEN CONSTAR:**

Que el presente trabajo, titulado “Bloqueo neuromuscular residual y su asociación con las complicaciones respiratorias postoperatorias.” de D. Cristian Aragón Benedí, se ha realizado bajo nuestra dirección en el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza, planteando unos objetivos adecuados e innovadores, desarrollando una metodología científica correcta y que concluye con resultados de indudable interés. Por todo ello, consideramos que se encuentra en condición óptima para su presentación y defensa pública ante un Tribunal para optar al Grado de Doctor, cumpliendo todos los requisitos y criterios de calidad científica.

Y para que así conste y obre los efectos oportunos, firmamos la presente en Zaragoza a 17 de abril de 2023.

Fdo. Prof. Dra. Dña. Ana María Pascual Bellosta y Prof. Dr. D. Javier Martínez Ubieta

Directores de la Tesis Doctoral

La presente tesis doctoral ha sido estructurada siguiendo la normativa para las tesis por compendio de publicaciones de la Universidad de Zaragoza. Los artículos incluidos en la tesis pertenecen a la misma línea de investigación y han sido publicados previamente en revistas indexadas en la base de datos Journal Citation Reports y PubMed (ANEXO I).

A continuación, se detallan los cuatro artículos originales que constituyen el cuerpo de la tesis:

1. Aragón-Benedí C, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Visiedo-Sánchez S, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón). Predictive study of pharmacological reversal for residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: a prospective, observational, cohort study. *Sci Rep.* 2022 Sep 2;12(1):14955. doi: 10.1038/s41598-022-18917-y. PMID: 36056061; PMCID: PMC9440015.

2. Aragón-Benedí C, Oliver-Forniés P, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Ramírez-Rodríguez JM, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón). Model for predicting early and late-onset postoperative pulmonary complications in perioperative patients receiving neuromuscular blockade: a secondary analysis. *Sci Rep.* 2023 Mar 31;13(1):5234. doi: 10.1038/s41598-023-32017-5. PMID: 37002265; PMCID: PMC10066373.

3. Martínez-Ubieto J, Aragón-Benedí C, de Pedro J, Cea-Calvo L, Morell A, Jiang Y, Cedillo S, Ramírez-Boix P, Pascual-Bellosta AM. Economic impact of improving patient safety using Sugammadex for routine reversal of neuromuscular blockade in Spain. *BMC Anesthesiol.* 2021 Feb 16;21(1):55. doi: 10.1186/s12871-021-01248-2. PMID: 33593283; PMCID: PMC7888144.

4. Aragón-Benedí C, Visiedo-Sánchez S, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Fernández-Liesa R, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anesthesia, Resuscitation AND Perioperative Medicine of Aragón Health Research Institute (IIS Aragón). Study of Rocuronium-Sugammadex as an Alternative to Succinylcholine-Cisatracurium in Microlaryngeal Surgery. *Laryngoscope.* 2021 Jan;131(1):E212-E218. doi: 10.1002/lary.28649. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32324308.

# **ABREVIATURAS**

**ACV:** Accidente Cerebrovascular

**ASA:** American Society of Anesthesiologists

**BNM:** Bloqueo Neuromuscular

**BNMR:** Bloqueo Neuromuscular Residual

**CPPO:** Complicaciones Pulmonares Postoperatorias

**DLP:** Dislipidemia

**DM:** Diabetes Mellitus

**EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

**HTA:** Hipertensión Arterial

**IAM:** Infarto Agudo de Miocardio

**ML:** Microcirugía Laríngea

**NMM:** Neuromuscular Monitoring

**NMB:** Neuromuscular Blockade

**ORL:** Otorrinolaringología

**OVA:** Obstrucción Vía Aérea

**PACU:** Post-Anaesthesia Care Unit

**POPC:** Postoperative Pulmonary Complications

**RNM:** Relajantes Neuromusculares

**RNMB:** Residual Neuromuscular Blockade

**SAOS:** Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño

**TOF:** Train of Four

**URPA:** Unidad de Reanimación Postanestésica

# ÍNDICE

|   |                   |
|---|-------------------|
| <b>ÍNDICE</b>   | <b>Página 1</b>   |
| <b>CAPÍTULO I - Publicaciones Tesis Compendio Publicaciones</b> | <b>Página 2</b>   |
| <b>CAPÍTULO II - Introducción</b>                               | <b>Página 11</b>  |
| <b>CAPÍTULO III - Hipótesis y Objetivos</b>                     | <b>Página 52</b>  |
| <b>CAPÍTULO IV - Metodología</b>                                | <b>Página 55</b>  |
| <b>CAPÍTULO V - Resultados</b>                                  | <b>Página 72</b>  |
| <b>CAPÍTULO VI - Discusión</b>                                  | <b>Página 109</b> |
| <b>CAPÍTULO VII - Conclusiones</b>                              | <b>Página 134</b> |
| <b>CAPÍTULO VIII - Referencias Bibliográficas</b>               | <b>Página 137</b> |
| <b>ANEXOS</b>   | <b>Página 169</b> |

**1. PUBLICACIONES QUE COMPONEN**  
**LA TESIS POR COMPENDIO DE**  
**PUBLICACIONES**

A continuación, se detallan las referencias completas de cada uno de los cuatro artículos, publicados en revistas científicas del Journal Citation Reports (ANEXO I), y que constituyen el cuerpo de esta tesis por compendio de publicaciones. Además se incluye el resumen de cada trabajo justificando su unidad temática.

**1. Aragón-Benedí C, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Visiedo-Sánchez S, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón). Predictive study of pharmacological reversal for residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: a prospective, observational, cohort study. Sci Rep. 2022 Sep 2;12(1):14955. doi: 10.1038/s41598-022-18917-y. PMID: 36056061; PMCID: PMC9440015.**

Este es el primer artículo original de la tesis con el objetivo de aclarar las preguntas surgidas en las últimas publicaciones sobre el BNMR. En los últimos años, algunos estudios han generado controversia al concluir que la reversión farmacológica intraoperatoria del bloqueo neuromuscular no contribuye a la reducción del bloqueo neuromuscular residual postoperatorio o de las complicaciones pulmonares.

De hecho, según la literatura disponible, este primer artículo es uno de los pocos que analiza los datos demográficos del paciente, las comorbilidades y la práctica clínica actual del manejo intraoperatorio de los agentes bloqueadores neuromusculares en un modelo predictivo único para el BNMR.

El objetivo principal de este estudio fue evaluar la incidencia de bloqueo neuromuscular residual y complicaciones pulmonares postoperatorias según la reversión neuromuscular espontánea o farmacológica en un hospital del tercer nivel, Hospital Universitario Miguel Servet.

El objetivo secundario fue presentar un modelo pronóstico para predecir la probabilidad de tener BNMR postoperatorio según las comorbilidades del paciente y el manejo de los agentes bloqueadores neuromusculares intraoperatorios.

Se analizaron un total de 714 pacientes. Los pacientes se dividieron en cuatro grupos: cisatracurio con reversión espontánea, cisatracurio con antagonismo de neostigmina, rocuronio con reversión espontánea y rocuronio con antagonismo de sugammadex.

En nuestro estudio, se observó que la incidencia de BNMR fue del 28,3%, lo que significa que aproximadamente 1 de cada 3 pacientes sometidos a anestesia general balanceada presentó esta complicación.

En los casos en los que se utilizó la monitorización neuromuscular intraoperatoria, se observó una disminución de riesgo en un 25% en la probabilidad de BNMR. Por otro lado, al utilizar rocuronio y sugammadex para el manejo neuromuscular, esta probabilidad disminuyó en un 17%. No obstante, y lo más significativo fue que al combinar ambas técnicas en la misma intervención, monitorización neuromuscular y reversión de rocuronio con sugammadex, la probabilidad de BNMR disminuyó en más de un 30%.

Según nuestro modelo lineal generalizado binomial, ninguna de las comorbilidades estudiadas fue un factor predisponente para un aumento en el BNMR. Sin embargo, en nuestro estudio, la reversión farmacológica de rocuronio con sugammadex y, en particular, la monitorización neuromuscular durante la cirugía fueron los factores que redujeron más eficazmente el riesgo de BNMR y secundariamente las complicaciones pulmonares postoperatorias.

**2. Aragón-Benedí C, Oliver-Forniés P, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Ramírez-Rodríguez JM, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón). Model for predicting early and late-onset postoperative pulmonary complications in perioperative patients receiving neuromuscular blockade: a secondary analysis. Sci Rep. 2023 Mar 31;13(1):5234. doi: 10.1038/s41598-023-32017-5. PMID: 37002265; PMCID: PMC10066373.**

En el primer estudio, se calculó un modelo predictivo para el RNMB y se demostró su relación con las complicaciones pulmonares postoperatorias. En contraste, este segundo artículo se centra en el modelo predictivo para las complicaciones pulmonares postoperatorias y muestra cómo las complicaciones pulmonares menores, como hipoxemia u obstrucción de la vía aérea, pueden llevar a complicaciones pulmonares mayores, como neumonía y atelectasias.

Por tanto, el objetivo principal de este segundo análisis fue llevar a cabo dos modelos predictivos independientes, tanto para complicaciones pulmonares tempranas en la URPA como para complicaciones pulmonares de inicio tardío durante los 30 días postoperatorios. El objetivo secundario fue determinar si presentar complicaciones tempranas posteriormente hace que los pacientes tengan otros eventos respiratorios de inicio tardío.

Al igual que en el primer análisis, se dividieron a los 714 pacientes en cuatro grupos según el agente bloqueador neuromuscular y la reversión espontánea o farmacológica. La incidencia de complicaciones de inicio tardío si no habíamos tenido previamente complicaciones tempranas fue del 4,96%. Si el paciente había tenido previamente complicaciones tempranas, la incidencia de complicaciones de inicio tardío fue del 22,02%. Si ocurre una obstrucción de las vías respiratorias, el riesgo de atelectasia aumentó del



6,88% al 22,58% ( $p = 0,002$ ). Si ocurre hipoxemia, la incidencia aumentó del 5,82% al 21,79% ( $p < 0,001$ ).

Además, este segundo artículo proporciona dos modelos predictivos independientes para las complicaciones pulmonares postoperatorias. Estos modelos han determinado que la diabetes y la anemia son los únicos factores preoperatorios capaces de predecir el riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares postoperatorias, y que la reversión farmacológica con sugammadex, pero no con neostigmina, es significativa para disminuir las incidencias de hipoxemia y atelectasia en el período postoperatorio inmediato y tardío.

De hecho, la hipoxemia y la obstrucción de las vías respiratorias en la URPA aumentaron cuatro veces el riesgo de desarrollar neumonía y atelectasia a los 30 días postoperatorios, por lo que sugerimos que la mejor prevención es minimizar el BNMR a través de la monitorización neuromuscular intraoperatoria y el uso de rocuronio con reversión farmacológica con sugammadex.

**3. Martínez-Ubieto J, Aragón-Benedí C, de Pedro J, Cea-Calvo L, Morell A, Jiang Y, Cedillo S, Ramírez-Boix P, Pascual-Bellosta AM. Economic impact of improving patient safety using Sugammadex for routine reversal of neuromuscular blockade in Spain. BMC Anesthesiol. 2021 Feb 16;21(1):55. doi: 10.1186/s12871-021-01248-2. PMID: 33593283; PMCID: PMC7888144.**

El objetivo de este tercer artículo original fue estimar el impacto económico de la introducción de sugammadex para la reversión rutinaria del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio en España.

Muy pocos estudios han evaluado el impacto económico de la mejora de los resultados en seguridad relacionados con el uso de sugammadex. De hecho, en nuestro conocimiento, y según la bibliografía existente, este es el primer estudio que estima el impacto económico del sugammadex basado en datos del mundo real en España.

Para ello se construyó un modelo analítico de decisión que reflejaba un conjunto de procedimientos que utilizaban rocuronio y que resultaban en un bloqueo neuromuscular moderado o profundo al final del procedimiento.

Se consideraron dos escenarios para 537.931 procedimientos que utilizaban bloqueantes neuromusculares en España: un escenario sin sugammadex frente a un escenario con sugammadex.

Se estimaron los costos totales para el Sistema de Salud a partir del coste neto de los agentes de reversión y los costes generales de compensación a través de la reducción de neumonías y atelectasias postoperatorias, cuyas tasas de incidencia se basaron en un estudio español de evidencia del mundo real. Los costes se expresaron en euros (€) de 2019 y se estimaron desde la perspectiva del sistema de salud. Se llevó a cabo un análisis de

sensibilidad unidireccional variando cada parámetro incluido en el modelo en un rango del  $\pm 50\%$ .

Los resultados de este análisis fueron que el impacto presupuestario estimado de la introducción de sugammadex en la reversión rutinaria del bloqueo neuromuscular en los hospitales españoles permite un ahorro neto de 57,1 millones de euros anuales. El aumento en los costes de adquisición del fármaco se compensa con los ahorros en eventos pulmonares postoperatorios, incluyendo 4.806 neumonías postoperatorias y 13.996 casos de atelectasia. El coste total de las complicaciones evitadas fue de 70,4 millones de euros anuales. Todos los parámetros incluidos en el modelo se probaron en el análisis de sensibilidad y fueron favorables al escenario con sugammadex.

Por tanto, este tercer artículo fármaco-económico demuestra que el uso de sugammadex para revertir el bloqueo neuromuscular moderado o profundo inducido por rocuronio puede potencialmente generar ahorros de costes en comparación con la reversión con neostigmina o sin reversión farmacológica en el contexto del sistema de salud español.

**4. Aragón-Benedí C, Visiedo-Sánchez S, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Fernández-Liesa R, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anesthesia, Resuscitation AND Perioperative Medicine of Aragón Health Research Institute (IIS Aragón). Study of Rocuronium-Sugammadex as an Alternative to Succinylcholine-Cisatracurium in Microlaryngeal Surgery. Laryngoscope. 2021 Jan;131(1):E212-E218. doi: 10.1002/lary.28649. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32324308.**

Por último, este cuarto artículo original de la tesis, tiene el objetivo principal de evaluar las condiciones quirúrgicas para la microcirugía de laringe según el tipo de relajante muscular utilizado en la cirugía (succinilcolina-cisatracurio o rocuronio-sugammadex). Los objetivos secundarios fueron evaluar las condiciones y tiempos de intubación, posibles complicaciones intraoperatorias, complicaciones pulmonares postoperatorias y el tiempo de despertar para cada grupo de pacientes.

Según la literatura disponible, este estudio es uno de los pocos que aborda el manejo de diferentes tipos de relajantes neuromusculares en microcirugía de laringe, y es el único estudio hasta la fecha que relaciona esto con las condiciones y tiempos de intubación, las condiciones quirúrgicas y el manejo analgésico intraoperatorio con remifentanilo en este tipo de cirugía.

La microcirugía de laringe es un procedimiento corto que requiere un bloqueo neuromuscular profundo para proporcionar condiciones quirúrgicas óptimas. La succinilcolina es un relajante ampliamente utilizado pero conlleva numerosas complicaciones. Una alternativa válida es el rocuronio, con su antagonista específico, el sugammadex.

Se analizaron los pacientes programados para microcirugía de laringe y se analizaron según el relajante utilizado. Se registró el bloqueo neuromuscular después de la

administración y durante la cirugía. Las condiciones quirúrgicas se evaluaron utilizando la escala de valoración de microcirugía de laringe, las condiciones de intubación, las dosis de remifentanilo, las complicaciones intraoperatorias, el tiempo de cirugía, el tiempo de recuperación y las complicaciones en la URPA.

Los resultados aportaron que las condiciones quirúrgicas para el otorrinolaringólogo fueron significativamente mejores en el grupo de rocuronio (rocuronio =  $5,54 \pm 1,39$  puntos; succinilcolina =  $9,13 \pm 1,99$  puntos). Las condiciones de intubación fueron similares en ambos grupos. Las dosis de remifentanilo fueron mayores para la succinilcolina ( $p < 0,001$ ) (rocuronio =  $0,102 \pm 0,05$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; succinilcolina =  $0,201 \pm 0,05$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). No hubo diferencias en la duración de la cirugía, pero el tiempo de recuperación fue significativamente más largo para la succinilcolina (rocuronio =  $3,82 \pm 1,38$  minutos, succinilcolina =  $9,18 \pm 2,04$  minutos,  $p < 0,001$ ).

Por tanto, basándose en los resultados reportados por nuestro estudio, y el cuarto artículo de la tesis, se puede concluir que el uso de rocuronio y sugammadex proporciona mejores condiciones quirúrgicas y permite el uso de dosis más bajas de remifentanilo en comparación con el uso de succinilcolina-cisatracurio en cirugía de microcirugía laríngea. Esto se asocia con una reducción en el tiempo de despertar después de la cirugía y las complicaciones derivadas de dosis altas de remifentanilo.

## **2. INTRODUCCIÓN**

## **2.1. INTRODUCCIÓN GENERAL Y JUSTIFICACIÓN TEMÁTICA**

El tema principal de las cuatro publicaciones que componen esta tesis se basa en el estudio del bloqueo neuromuscular residual y las complicaciones respiratorias postoperatorias.

Como veremos a continuación, la posibilidad del bloqueo neuromuscular residual tras el uso bloqueantes neuromusculares es conocida desde hace tiempo, sin embargo en los últimos años ha aumentado el número publicaciones que demuestran su elevada incidencia, su relación con las complicaciones pulmonares postoperatorias y en consecuencia el aumento del coste sanitario.

Las complicaciones pulmonares continúan siendo el evento adverso más frecuentes tras una cirugía y por ello la prevención de los factores preoperatorios e intraoperatorios que permitan disminuir su incidencia sigue siendo un reto anestésico.

Estas complicaciones pulmonares postoperatorias incluyen desde obstrucción de la vía aérea, hipoxemia, broncoaspiración, neumonía, atelectasia hasta reintubación por insuficiencia respiratoria grave que requiera ingreso no planificado en una unidad de cuidados críticos o reanimación.

Son muchos los factores quirúrgicos, anestésicos o preoperatorios que intervienen en su aparición, y en particular el uso de relajantes neuromusculares y la aparición de bloqueo neuromuscular residual es una causa demostrada en la mayoría de los últimos estudios. Sin embargo, el uso de reversión farmacológica del bloqueo neuromuscular, y en particular la comparación entre neostigmina y sugammadex, tema principal en esta tesis doctoral, sigue siendo un factor cuestionado.

Numerosos estudios y muchas organizaciones internacionales afirman que las principales estrategias para disminuir la incidencia de bloqueo neuromuscular residual son la monitorización intraoperatoria y el uso de antagonistas farmacológicos de los bloqueantes neuromusculares.

Sin embargo, durante estos últimos años algunos estudios han suscitado cierta controversia ya que contradicen a la mayoría de anteriores estudios, concluyendo que la monitorización intraoperatoria del bloqueo neuromuscular así como su reversión no contribuyen de ninguna manera a la disminución ni del bloqueo neuromuscular ni de las complicaciones pulmonares postoperatorias.

No hay duda por todo ello que el bloqueo neuromuscular residual y sus consecuencias siguen siendo un problema relevante hoy en día en nuestra práctica clínica.

En esta tesis doctoral aportamos tres modelos donde se relacionan los factores preoperatorios con la monitorización neuromuscular, la reversión farmacológica con neostigmina o sugammadex y permite predecir la probabilidad de tener bloqueo neuromuscular residual y complicaciones pulmonares postoperatorias, tanto menores y como mayores.

En definitiva, los artículos publicados en esta tesis doctoral tienen como objetivo investigar la relación entre el bloqueo neuromuscular residual y los diferentes reversiones de relajantes neuromusculares. Además, en ella se analiza si la presencia de eventos respiratorios menores en la URPA está asociada con complicaciones pulmonares mayores en los 30 días posteriores a la operación, y evalúa si el uso de sugammadex en comparación con neostigmina es más costo-efectiva en la prevención de las complicaciones pulmonares postoperatorias.



## **2.2. BLOQUEO NEUROMUSCULAR**

El bloqueo neuromuscular (BNM) es un procedimiento fundamental en la medicina moderna, particularmente en la anestesiología y la reanimación, así como en el tratamiento de pacientes críticamente enfermos. Su principal función es paralizar temporalmente los grupos musculares esqueléticos para facilitar la intubación endotraqueal, optimizar las condiciones de relajación durante el procedimiento quirúrgico, permitir la ventilación controlada y ser útil en varios procedimientos en la medicina de emergencia <sup>1</sup>.

Los relajantes neuromusculares, que son agentes que interrumpen temporal y reversiblemente la transmisión neuromuscular normal, han transformado el campo de la anestesiología <sup>2</sup>. Al bloquear la unión neuromuscular, estos fármacos han hecho posible modular el grado de relajación muscular independientemente de la profundidad anestésica, optimizando tanto el manejo anestésico del paciente como las técnicas quirúrgicas. De este modo, se ha evitado la necesidad de mantener niveles muy profundos de anestesia y, por tanto, el uso de altas concentraciones de anestésicos volátiles, que anteriormente contribuían significativamente al aumento de la tasa de mortalidad por causas anestésicas.

En sus primeras etapas, la introducción de la D-tubocuránina elevó la tasa de mortalidad en seis veces debido a la relajación residual de los músculos respiratorios en el período postoperatorio <sup>3</sup>. Sin embargo, la adopción de la ventilación mecánica y la reversión del bloqueo neuromuscular con anticolinesterásicos resultó en una reducción significativa de dicha mortalidad.

El empleo seguro de relajantes musculares requiere un entendimiento completo de las potenciales complicaciones asociadas con su uso, su identificación temprana y un tratamiento precoz y eficaz. Al seleccionar un relajante muscular, es esencial que

proporcione una relajación muscular adecuada, que pueda ser revertido de manera segura y controlada, y que ofrezca una relación costo-beneficio óptima para el sistema hospitalario.

Los relajantes neuromusculares de acción intermedia están ganando importancia en comparación con los relajantes neuromusculares de acción prolongada, debido a que proporcionan la relajación muscular adecuada para facilitar una intubación endotraqueal efectiva, garantizando un control óptimo de la vía aérea y favoreciendo la realización de procedimientos quirúrgicos en las mejores condiciones posibles <sup>4</sup>. Además, contribuyen a la prevención de complicaciones y eventos respiratorios críticos en el postoperatorio inmediato.

Las investigaciones actuales en relajantes musculares se centran en encontrar el agente que proporciona las condiciones óptimas para la intubación en el menor tiempo de latencia posible, con un mínimo de efectos secundarios indeseables <sup>3,5</sup>. En esta búsqueda, se han sintetizado varios bloqueadores neuromusculares no despolarizantes a lo largo del tiempo, desde los de acción prolongada hasta los de acción intermedia.

En 1993, se descubrió el bromuro de rocuronio, un relajante muscular derivado esteroideo del bromuro de vecuronio <sup>6,7</sup>. Se caracteriza por tener un tiempo de inicio corto similar al de la succinilcolina <sup>8</sup>, pero con la ventaja de una mejor estabilidad cardiovascular y menor morbilidad asociada en comparación con los relajantes despolarizantes.

Con la introducción de los nuevos bloqueadores neuromusculares, han surgido agentes reversores específicos como el sugammadex <sup>9,10</sup>, que ha permitido un uso más racional de estos medicamentos, en consonancia con las necesidades quirúrgicas. Esto optimiza el tiempo de despertar del paciente y, al mismo tiempo, reduce la incidencia de eventos adversos como el bloqueo neuromuscular residual y sus complicaciones asociadas.

La monitorización de la función neuromuscular después de la administración de bloqueadores neuromusculares se ha convertido en un aspecto crítico para la dosificación segura de estos medicamentos <sup>11</sup>. Esta práctica, especialmente la monitorización cuantitativa, debe implementarse siempre que se utilice un relajante neuromuscular.

## **2.3. RELAJANTES NEUROMUSCULARES**

Los fármacos relajantes o bloqueantes neuromusculares son aquellos cuya acción se basa en el bloqueo de la transmisión del impulso nervioso desde los nervios hasta las células de músculo esquelético. Con esta relajación muscular se facilita la intubación traqueal, se consiguen condiciones óptimas para el acto quirúrgico, y se obtiene una adecuada adaptación a la ventilación mecánica controlada. Siguiendo el modelo actual de anestesia balanceada, hay que recordar que una correcta relajación muscular no implica un estado de hipnosis, ni un estado de amnesia, ni analgesia <sup>12</sup>.

### **2.3.1. BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES DESPOLARIZANTES.**

La succinilcolina es el único relajante despolarizante de uso clínico en la actualidad. Su estructura química consiste en dos moléculas de acetilcolina (ACh) unidas entre sí. Posee el inicio de acción más rápido, 30 - 60 segundos, y una duración de acción corta, menos de 10 minutos. Ambas características hacen que pueda estar indicado en secuencias rápidas de intubación en situaciones de elevado riesgo de regurgitación y de aspiración bronquial <sup>13</sup>.

Una vez que el fármaco se encuentra en la circulación sanguínea es rápidamente degradado por la pseudocolinesterasa dando lugar a succinilmonocolina y colina, por lo que sólo una pequeña proporción del fármaco llega a su lugar de acción en la membrana postsináptica. La eliminación del fármaco por la pseudocolinesterasa se ve afectada por la hipotermia y por la concentración de la propia enzima en el plasma. Niveles bajos de pseudocolinesterasa son relativamente habituales en el embarazo, en enfermedades hepáticas y en pacientes con insuficiencia renal crónica. Estas situaciones dan lugar a un efecto prolongado del fármaco de hasta 20 minutos. Otro factor que influye en la eliminación de la succinilcolina es el genético dando lugar a una pseudocolinesterasa disfuncional. En individuos heterocigotos para estas formas genéticas la acción del fármaco

se puede prolongar hasta los 30 minutos. Sin embargo, en individuos homocigotos da lugar a un efecto muy prolongado que puede alcanzar hasta las 8 horas <sup>13</sup>.

Típicamente tras su administración da lugar a fasciculaciones, traducción clínica de la despolarización que provoca, seguida de una parálisis flácida.

La dosificación en adultos es de 1 - 1,5 mg/kg intravenoso, aunque se puede utilizar de forma intramuscular a dosis de 2 mg/kg. Generalmente se utiliza una sola dosis en la inducción e intubación anestésica y posteriormente se utiliza otro relajantes neuromuscular de acción más prolongada. Sin embargo, se pueden repetir pequeños bolos de 10 mg o incluso utilizar una perfusión titulando según respuesta en aquellos procedimientos que son muy breves pero que requieren una relajación intensa, como por ejemplo en microcirugía laríngea o terapia electroconvulsiva. En estos casos debe evitarse una sobredosificación que dé lugar a un bloqueo de fase II. Actualmente, la existencia de otros relajantes neuromusculares de acción corta, así como de reversores efectivos, hacen que esta técnica sea poco recomendable <sup>12,13</sup>.

La succinilcolina no sólo actúa sobre los receptores nicotínicos de la unión neuromuscular, sino sobre todos los receptores de este tipo, tanto del sistema simpático como del parasimpático. Ello da lugar a complejos efectos cardiovasculares sujetos a una gran variabilidad interindividual y dependiente de la dosificación, lo que hace que estos efectos cardiovasculares sean, en la práctica, impredecibles. Es decir, puede aumentar o disminuir la frecuencia cardiaca o la presión arterial. Por lo general, dosis bajas de succinilcolina dan lugar a un efecto cronotrópico e inotrópico negativo, provocando el efecto contrario cuando se utilizan dosis altas. Suele ser típica una bradicardia grave tras un segundo bolo de succinilcolina, por lo que es recomendable premedicar a los pacientes con atropina <sup>12,13</sup>.

Otro de los efectos colaterales de la succinilcolina es la hiperpotasemia <sup>12,13</sup>. Este fármaco es capaz de elevar la concentración sérica de potasio en 0,5-1 mEq/l. Esta elevación carece de significación clínica en aquellos pacientes que poseen niveles basales de potasio normales; sin embargo, es de gran importancia en aquellos pacientes que ya de por sí poseen una hiperpotasemia, como es el caso de grandes quemados, traumatismo graves o peritonitis severas. Del mismo modo, hay que tener precaución en el caso de miopatías, polineuropatías crónicas y encamados de larga duración por un aumento de la sensibilidad a la acción de la succinilcolina. El aumento de la concentración sérica de potasio puede dar lugar a arritmias cardiacas con paro cardiaco de difícil reanimación.

Debido a la despolarización y contracción generalizada que provoca la succinilcolina se elevan las presiones intragástrica, intrabdominal, intraocular e intracraneana. Por ello se desaconseja su uso en cirugía oftalmológica y en neurocirugía. En el caso del aumento de la presión intragástrica, en contra de lo que se pueda pensar, no aumenta el riesgo de regurgitación debido a un aumento simultáneo del tono de los esfínteres esofágicos <sup>14</sup>.

Otro de los efectos típicos de la succinilcolina es la aparición de mialgias postoperatorias. <sup>15,16</sup>, que se piensan que tienen relación con la aparición de las fasciculaciones tras la despolarización generalizada. Su tratamiento es sintomático con antiinflamatorios. Hay que recordar que las fasciculaciones, aunque son típicas, no tienen lugar siempre que se administra la succinilcolina, ya que pueden estar ausentes en niños y en sujetos de edad avanzada <sup>14</sup>.

Del mismo modo, clásicamente se ha relacionado a la succinilcolina con la aparición de hipertermia maligna en pacientes susceptibles. Por ello se desaconseja su uso en pacientes con antecedentes propios o familiares de hipertermia maligna, así como en aquellos que hayan presentado una contracción de maseteros o una miotonía generalizada.

Como ya se ha comentado anteriormente, el empleo de altas dosis o perfusiones de succinilcolina puede dar lugar al llamado “bloqueo de fase II”. En la práctica clínica este bloqueo se comporta de forma similar a un bloqueo no despolarizante, aunque en este caso se aconseja no revertir hasta la aparición espontánea de cuatro respuestas al estímulo <sup>14</sup>. Actualmente esta forma está en desuso, siendo sustituida por relajantes musculares no despolarizantes de acción intermedia.

### **2.3.2. BLOQUEANTES NEUROMUSCULARES NO DESPOLARIZANTES.**

Este grupo incluye a varios fármacos que difieren entre sí en cuanto a su perfil farmacocinético, a su inicio de acción y a su duración. Dentro de este tipo de fármacos podemos distinguir a dos grupos atendiendo a sus estructuras químicas: benzilisoquinolonas y aminoesteroides. Típicamente los compuestos aminoesteroides tienden a tener un efecto vagolítico (taquicardia e hipertensión), mientras que las benzilisoquinolonas poseen un mayor poder para liberar histamina, dando lugar a taquicardia e hipotensión arterial <sup>14</sup>.

El inicio de acción de estos fármacos es más lento que el de la succinilcolina (salvo el rocuronio utilizado a dosis de 1,2 mg/kg), pero la duración de su efecto es mayor. Del mismo modo, la repetición de dosis o la utilización de perfusiones en aquellas cirugías que requieran un bloqueo neuromuscular profundo no comportan efectos especialmente perjudiciales. Sin embargo, es siempre recomendable monitorizar el efecto de todos los fármacos para evitar sobredosificar. Así mismo, hay que recordar que el efecto de los relajantes no despolarizantes se potencia con el uso de agentes halogenados para el mantenimiento de la hipnosis. Este grado de potenciación depende tanto del agente halogenado como del relajante utilizado <sup>14</sup>.

En cuanto a la eliminación de estos fármacos, existen varias vías propias para cada fármaco (hepática, biliar, renal, plasmática), lo que permite adaptar el bloqueante utilizado para cada paciente atendiendo a las características farmacodinámicas y farmacocinéticas.

El efecto de estos fármacos depende de varios factores, como pueden ser la edad (mayor efecto en niños), la temperatura (la hipotermia prolonga el efecto de los bloqueantes neuromusculares), enfermedades concomitantes (insuficiencia hepática, insuficiencia renal, enfermedades neuromusculares), junto con las alteraciones electrolíticas y del medio interno (la hipopotasemia, la hipocalcemia y la hipermagnesemia prolonga el efecto, así como la acidosis) <sup>14</sup>.

El inicio del efecto de los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes depende de los grupos musculares; en general, el diafragma es el más resistente de todos los músculos, siendo la musculatura periférica la más sensible. Es decir, la función de los músculos clínicamente relevantes (diafragma y aductores laríngeos) es más resistente a la relajación muscular y se recupera antes que la función de los músculos aductores del pulgar <sup>14</sup>.

### **2.3.2.1 BLOQUEANTES NO DESPOLARIZANTES AMINOESTEROIDEOS. ROCURONIO.**

Se trata del fármaco aminoesteroideo de más reciente aparición. El de más amplio uso en nuestro medio, con una duración de acción aproximada de 40 minutos. A dosis de 1 - 1,2 mg/kg da lugar a un inicio de acción rápido similar a la succinilcolina, por lo que se encuentra indicado en situaciones de intubación de secuencia rápida en situaciones de urgencia. Su metabolismo y eliminación es preferentemente hepático, por lo que es muy dependiente de la función hepática para su eliminación. No posee metabolitos activos, por lo que se puede repetir dosis y conseguir estados de relajación prolongados. Del mismo modo, prácticamente carece de efectos cardiovasculares y no libera histamina. En su efecto



existen grandes variaciones interindividuales entre la población, por lo que para su uso es necesaria una monitorización neuromuscular estrecha<sup>15</sup>.

Las reacciones alérgicas y anafilácticas a los fármacos anestésicos son relativamente raras, sin embargo, en caso de darse una reacción anafiláctica, los agentes que con más frecuencia las provocan son los relajantes neuromusculares (60%), y dentro de estos es el rocuronio el que con más frecuencia se asocia a este tipo de reacciones, probablemente debido a su mayor uso, aunque el uso de sugammadex puede disminuir dicha reacción.

La dosificación en adultos para la intubación es de 0,6 - 1,2 mg/kg intravenosa. A dosis plenas se consigue un inicio de acción tan rápido como el de la succinilcolina <sup>16</sup>. Se puede utilizar la vía intramuscular a dosis de 2 mg/kg, consiguiendo buenas condiciones de intubación tras 5 minutos aproximadamente. Del mismo modo se puede utilizar en perfusión continua a dosis de 9-12 µg/kg/min. Es importante recordar que no se encuentra recomendado utilizar perfusiones continuas de relajantes aminoesteroides de forma prolongada en pacientes críticos que estén en tratamiento simultáneo con corticoides <sup>15,16</sup>.

Actualmente se dispone actualmente de un reversor específico para el rocuronio, el sugammadex, el cual consigue una reversión rápida y efectiva del bloqueo según la dosificación y la profundidad del mismo tal y como veremos a continuación. Del mismo modo, se ha postulado que el tratamiento con sugammadex puede tener utilidad en caso de anafilaxia provocada por rocuronio.

### **2.3.2.2. BLOQUEANTES NO DESPOLARIZANTES BENZILISOQUINOLINICOS.**

#### **CISATRACURIO.**

Se trata de un isómero desarrollado a partir del atracurio, cuatro veces más potente. Posee las mismas características en cuanto a su eliminación pero es menos liberador de

histamina y da lugar a una menor cantidad de metabolitos que se puedan acumular. El perfil de uso clínico es equiparable al del atracurio. Actualmente se trata del fármaco bloqueantes neuromuscular más utilizado en forma de perfusión continua en unidad de cuidados intensivos y reanimación <sup>17</sup>.

La dosis de intubación en adultos es de 0,15 - 0,2 mg/kg intravenosos. Las dosis de mantenimiento son con bolos de 0,025 mg/kg cada 20 minutos o perfusión continua a 2 µg/kg/min según respuesta en la monitorización <sup>18</sup>.

## **2.4. MONITORIZACIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR**

La Sociedad Española de Anestesiología (SEDAR) recomienda la monitorización tanto intraoperatoria como postoperatoria del grado de relajación muscular de todos aquellos pacientes que reciban fármacos bloqueantes neuromusculares, pues existe una gran variabilidad interindividual en la respuesta a dichos fármacos <sup>19</sup>.

Esta monitorización se basa en la estimulación nerviosa de grupos musculares específicos mediante impulsos eléctricos controlados sobre nervios periféricos, y en la observación o cuantificación de la respuesta evocada.

El nervio periférico habitualmente utilizado para la monitorización es el nervio cubital, aunque pueden ser utilizados otros como el orbicular de los párpados o el ciático poplíteo externo. La monitorización proporciona una medición exacta de la profundidad del bloqueo, lo que permite ajustarlo a las necesidades del paciente y de la cirugía <sup>20</sup>.

### **2.4.1. PATRONES DE ESTIMULACIÓN.**

Por lo general, los estimuladores generan una corriente o descarga de 40 o 50 mA a una frecuencia (Hz) y a una duración determinada, lo cual se conoce como patrones de estimulación <sup>21</sup>. Los tipos de estos patrones son:

- ***“Twitth” o descargas simples:*** Consiste en descargas simples de 0,2 mseg de duración a una frecuencia de 1 a 0,1 Hz (1 por segundo a 1 cada 10 segundos). El bloqueo creciente provoca una disminución creciente de la respuesta evocada. Se emplea principalmente para monitorizar el bloqueo despolarizante.

- ***Estimulación tetánica:*** Consiste en descargas simples a alta frecuencia (50 a 100 Hz). La contracción sostenida durante 5 segundos indica función adecuada, pero no necesariamente

completa, de la función neuromuscular tras un bloqueo no despolarizante. Son estímulos muy dolorosos.

- **Secuencia de cuatro. Train-of-four (TOF):** Consiste en cuatro estímulos simples a una frecuencia de 2 Hz (1 cada 0,5 seg). La respuesta evocada se va desvaneciendo a medida que el bloqueo va progresando. La relación entre la respuesta del primer y cuarto “twitch” es un indicador sensible de parálisis no despolarizante. Sin embargo es difícil estimar visualmente dicha relación. Para aumentar dicha sensibilidad el TOF se puede realizar tras una descarga tetánica, hecho que se conoce como “Fenómeno de Potenciación Post-tetánica”. Este fenómeno puede relacionarse con un incremento compensador en la movilización de ACh tras la estimulación tetánica. El bloqueo no despolarizante y el bloqueo despolarizante en fase II presentan este fenómeno, no así el bloqueo despolarizante. En caso de aplicar un patrón TOF a un bloqueo despolarizante en fase I la respuesta es constante pero disminuida. El comportamiento a la estimulación TOF de un bloqueo despolarizante en fase II es idéntico al de un bloqueo no despolarizante <sup>22-25</sup>.

El TOF puede usarse en forma de índice, denominado “TOF ratio”, siendo éste el cociente entre la amplitud de la cuarta contracción con respecto a la primera. Actualmente se considera que existe una recuperación completa del bloqueo neuromuscular cuando el “TOF ratio” es superior a 0,90 (90%), una relajación moderada entre 0,7 y 0,9 (70 - 90%), y una relajación profunda si es menor a 0,7 (70%). Sin embargo, cuando se comenzó a monitorizar el grado de bloqueo neuromuscular y se empezaron a realizar estudios a lo largo de la década de los 70, 80 y principios de los 90, el límite para considerar que la recuperación era completa se fijaba con un TOF ratio superior a 0,70, lo cual se observó que venía acompañado de complicaciones postquirúrgicas relacionadas con el bloqueo residual

<sup>26,27</sup>.

Cuando desaparece la cuarta contracción, se estima que se encuentran bloqueados el 75 - 80% de los receptores. Al desaparecer la tercera contracción, el 85%; al desaparecer la segunda, el 90%; y al desaparecer la primera, el 95% (TOF 0 o bloqueo neuromuscular completo). En aquellas cirugías que requieran cierto grado de bloqueo neuromuscular, se considera que debería de repetirse la dosis de relajante neuromuscular cuando aparece la tercera respuesta de TOF <sup>26-28</sup>.

- **Estimulaciones de Doble Descarga o Doble Ráfaga (EDD, DBS):** Es el patrón más moderno de estimulación y constituye una variante de la estimulación tetánica <sup>29</sup>.

- **Recuento post-tetánico:** Se usa para evaluar niveles muy profundos de bloqueo no despolarizante en el que no hay respuesta a estimulación simple ni a TOF. Consiste en realizar un estímulo tetánico de 5 segundos y posteriormente iniciar una estimulación simple a 1 Hz, contabilizando el número de respuestas <sup>30</sup>.

Del mismo modo, existen una serie de test clínicos de escasa fiabilidad pero que tradicionalmente se han utilizado para evaluar el estado del bloqueo neuromuscular. Estos pueden ser apretar la mano, levantar la cabeza durante al menos 5 segundos, sacar la lengua. Todos estos test son poco sensibles y no permiten en ningún caso descartar un bloqueo neuromuscular residual postquirúrgico.

No hay que olvidar que la función de los músculos clínicamente relevantes (diafragma y aductores laríngeos) es más resistente a la relajación muscular y se recupera antes que la función de los músculos aductores del pulgar. También hay que considerar el efecto de la hipotermia, pues de forma independiente reduce la respuesta muscular evocada.

## **2.4.2. MONITORIZACIÓN CUALITATIVA / CUANTITATIVA.**

Podemos distinguir entre una monitorización cualitativa y una monitorización cuantitativa del grado de relajación muscular. La monitorización cualitativa, al ser subjetiva, depende en un alto grado de la experiencia del anestesiólogo, por lo que es menos reproducible y menos fiable comparada con una monitorización cuantitativa <sup>28</sup>. Por ello, una monitorización cuantitativa es siempre más recomendable que una cualitativa. Sin embargo, la monitorización cualitativa será siempre superior frente a ninguna monitorización.

En el caso de que utilicemos una monitorización cualitativa o subjetiva con estimuladores neuromusculares sobre nervio periférico, los patrones de estimulación más empleados son el TOF, la EDD y la estimulación tetánica. De entre ellos el que parece mejorar la sensibilidad en la monitorización de la relajación es la EDD, pues resulta más evidente desde un punto de vista visual que el TOF o la estimulación tetánica. En el caso de poder utilizar una monitorización cuantitativa, el patrón de estimulación más sensible para evaluar la relajación muscular es el patrón TOF. Por tanto, siempre que sea posible, se debe llevar a cabo una monitorización de tipo cuantitativo de la relajación muscular.

### **2.4.2.1. NEUROESTIMULADORES.**

Los patrones de estimulación son generados por unos aparatos denominados neuroestimuladores <sup>21</sup>. Estos aparatos pueden ser portátiles o estar integrados en forma de módulos en el aparato de anestesia. Se distinguen varios tipos de neuroestimuladores que pueden ser utilizados para monitorizar el grado de bloqueo neuromuscular <sup>24</sup>:

- ***Mecanomiografía (MMG)***: Consiste en una contracción isométrica del aductor del pulgar tras una estimulación eléctrica. El receptor es un receptor de presión, cuantificando de esta forma la respuesta muscular. Este método es considerado el “Gold standard” en la

monitorización cuantitativa de la relajación muscular. Sin embargo la complejidad del equipo necesario hace que prácticamente no se utilice en la clínica diaria.

- **Electromiografía (EMG):** Consiste en medir la actividad eléctrica del músculo estimulado con agujas. Al igual que la MMG, la complejidad y precio del equipo necesario hace que casi nunca se utilice. El inconveniente a este método es la gran cantidad de artefactos eléctricos presentes en el quirófano que alteran el registro.

- **Cinetomiografía (KMG, TNM®):** Consiste en un sensor piezoeléctrico de polímero que se coloca entre el pulgar y el segundo dedo de la mano. El movimiento producido por la estimulación del aductor del pulgar es traducido en una señal eléctrica que a su vez es interpretada y cuantificada por el equipo. Este método es más habitual que los anteriores, pues existen módulos que se pueden integrar en las torres de anestesia del propio quirófano.

- **Aceleromiografía (AMG):** Consiste en un pequeño sensor que mide la aceleración del movimiento producido, generalmente tras la estimulación del aductor del pulgar. Como la masa del sensor es conocida, se puede calcular la Fuerza ejercida utilizando la segunda Ley de Newton ( $Fuerza = masa \times aceleración$ ), cuantificando así la relajación muscular. Se trata de equipos pequeños, portátiles y fáciles de utilizar (TOF-Watch®), por lo que su uso es amplio en la práctica clínica y es el indicado para la monitorización de la relajación muscular en la unidad de recuperación post-anestésica (URPA) <sup>25</sup>.

## **2.5. REVERSION NEUROMUSCULAR**

### **2.5.1. FÁRMACOS REVERSORES DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR.**

Cuando hablamos de revertir de forma activa el bloqueo neuromuscular nos referimos al bloqueo provocado por fármacos relajantes no despolarizantes. La utilización de fármacos anticolinesterásicos durante el bloqueo despolarizante, lejos de acortar dicho bloqueo, lo alargará. Por ello, la reversión del bloqueo despolarizante en fase I dependerá exclusivamente de las condiciones fisiológicas del paciente y del tiempo. Por el contrario, en caso de encontrarnos ante un bloqueo despolarizante de fase II, el comportamiento es similar al de un bloqueo no despolarizante. No se aconseja revertir este tipo de bloqueos de fase II hasta no encontrar al menos cuatro respuestas al TOF de forma espontánea <sup>4,12,13,32</sup>.

Este tipo de bloqueos en fase dual suele darse tras sobredosis de succinilcolina, tras perfusiones no tituladas de la misma, o en pacientes con defectos de la colinesterasa. Hay que tener en cuenta que el comportamiento de los fármacos anticolinesterásicos en pacientes con defectos de la colinesterasa es impredecible, por lo que en estos casos la monitorización estrecha de la respuesta al TOF es esencial para poder tomar decisiones clínicas <sup>4,12,32-35</sup>.

Por tanto, los reversores aceleran y facilitan la recuperación del tono muscular y pueden evitar las complicaciones del uso de bloqueantes neuromusculares. Actualmente existen dos grupos de fármacos reversores del bloqueo neuromuscular: los anticolinesterásicos como la neostigmina y los inhibidores directos como el sugammadex <sup>4,12,32-35</sup>.



### **2.5.1.1. ANTICOLINESTERÁSCOS. NEOSTIGMINA.**

Son fármacos que inhiben a la enzima acetilcolinesterasa de la placa motora, aumentando por tanto la concentración de ACh. Este aumento de concentración de ACh consigue desplazar de forma competitiva a los fármacos bloqueantes neuromusculares no despolarizantes de los receptores colinérgicos de la membrana postsináptica. Sin embargo, estos fármacos no sólo tienen acción en la placa motora, sino en todo el sistema colinérgico. Por ello, tienen efectos secundarios tanto muscarínicos como nicotínicos. Para que tengan la acción deseada se requieren una serie de condiciones, como una temperatura corporal superior a 35°, unos iones normalizados, o un pH no acidótico.

La estimulación muscarínica da lugar a aumento de la secreción salivar y bronquial, bradicardia, hipotensión, lagrimeo, miosis, broncoconstricción y contracción de la musculatura lisa intestinal y urinaria. Por ello, los fármacos anticolinesterásicos se administran siempre con otro fármaco antimuscarínico, como la atropina o el glicopirrolato. Los fármacos anticolinesterásicos se asocian con un aumento de las náuseas y vómitos postoperatorios (NVPO).

Las contraindicaciones a la reversión farmacológica son excepcionales. Éstas incluyen la hipersensibilidad o alergia a dichos fármacos y la obstrucción mecánica del tracto gastrointestinal o genitourinario. Debe ser utilizada con precaución en pacientes con asma bronquial, epilepsia, bradicardia, oclusión coronaria reciente, megacolon, vagotonía, hipertiroidismo, arritmias cardíacas o úlcera péptica.

La reversión con fármacos anticolinesterásicos depende del grado de bloqueo neuromuscular, pues el aumento de la concentración de ACh provocado puede no ser suficiente para desplazar a los bloqueantes neuromusculares no despolarizantes en caso de bloqueos profundos. Por ello, si no hay ninguna respuesta al TOF, hay que esperar a tener al

menos dos respuestas para administrar dichos fármacos, siendo más efectivos cuanto menos profundo es el bloqueo.

El único fármaco anticolinesterásicos de uso clínico en la actualidad es la neostigmina. La molécula de neostigmina establece un enlace covalente con la acetilcolinesterasa. Del mismo modo se trata de una molécula insoluble en lípidos, por lo que no atraviesa la barrera hematoencefálica. Sin embargo sí atraviesa la placenta, pudiendo provocar bradicardia fetal. Su efecto aparece entre los 5 y los 10 minutos tras su administración, y suele durar más de 1 hora.

La neostigmina también se utiliza para el tratamiento de la miastenia gravis, la atonía vesical y el íleo paralítico. Incluso se ha usado también para el tratamiento de la taquicardia sinusal.

La dosis máxima es de hasta 5 mg en adultos, aproximadamente 0,08 mg/kg. Sin embargo con dosis menores suele ser suficiente. Para un bloqueo en el que existan 3 o 4 respuestas al TOF dosis en torno a 0,04 mg/kg suelen ser adecuadas. La forma de presentación más habitual en nuestro medio son ampollas de 1 ml y 0,5 mg, por lo que para un adulto de 75 kg serían necesarias unas 6 ampollas <sup>4,12</sup>.

Previamente a la administración de anticolinesterásicos debe premedicarse al paciente con un fármaco anticolinérgico como la atropina o el glicopirrolato. La dosis de atropina debe de ser en torno a 0,4 mg por cada mg de neostigmina. Siguiendo el ejemplo, para un adulto de 75 kg al que le administremos 3 mg de neostigmina le corresponden 1,2 mg de atropina. Sin embargo, debido a los menores efectos cardiovasculares es preferible utilizar el glicopirrolato, administrado 4-5 minutos antes que la neostigmina. En el caso de usar glicopirrolato la dosis sería de 0,2 mg por cada mg de neostigmina. Hay que recordar que el glicopirrolato no atraviesa la barrera hematoencefálica ni placentaria, por lo que su

uso en embarazadas no evita la bradicardia fetal. Por ello el fármaco de elección en caso de embarazos sería la atropina [4,12,13,32-35](#).

### **2.5.1.2. INHIBIDOR SELECTIVO DE RELAJANTES AMINOESTEROIDEOS.**

#### **SUGAMMADEX.**

Se trata de un fármaco de reciente aparición cuyo mecanismo de acción es el encapsulamiento y secuestro de las moléculas de bloqueantes musculares no despolarizantes de tipo esteroideo, como el rocuronio y el vecuronio. Se dispone de datos limitados acerca de la reversión del bloqueo inducido por pancuronio, pero no se recomienda utilizar sugammadex en esta situación [4,12,13,32-35](#).

Es una ciclodextrina modificada que se une a dichas moléculas con una alta afinidad, formando complejos inactivos que son eliminados por vía renal. No se recomienda su uso en pacientes con insuficiencias renales graves o pacientes en tratamiento con diálisis. Su uso se encuentra autorizado en niños y adolescentes a partir de 2 años.

El inicio de acción es muy rápido y efectivo, sin los efectos colaterales de los fármacos anticolinesterásicos. Es efectivo incluso en la reversión de bloqueos profundos.

La dosis de sugammadex depende de la profundidad del bloqueo neuromuscular. Un bloqueo moderado requerirá una dosis de 2 mg/kg para alcanzar un TOF ratio mayor a 0,90 en dos minutos. Un bloqueo profundo que requiere la potenciación postetánica para la obtención de respuestas al TOF requerirá una dosis de 4 mg/kg, alcanzando un TOF ratio > 0,90 en tres minutos.

Del mismo modo, se puede revertir un bloqueo total de forma inmediata tras la administración de rocuronio (a dosis de intubación de secuencia rápida 1,2 mg/kg)

utilizando dosis de 16 mg/kg para alcanzar un TOF ratio > 0,90 en 1,5 minutos. La utilización de dosis más bajas de las recomendadas aumenta el riesgo de recurarización tardía.

Tras la reversión con sugammadex a dosis de 2 - 4 mg/kg, se recomienda un tiempo de espera para volver a administrar rocuronio o vecuronio de al menos 4 horas. En caso de haber utilizado dosis de 16 mg/kg o tratarse de un paciente en insuficiencia renal se recomienda un tiempo de espera de al menos 24 horas. En caso de no poder respetar los tiempos de espera se recomienda el uso de bloqueantes neuromusculares benzilisoquinolínicos. Del mismo modo, el inicio de acción de la succinilcolina puede verse alargado debido a la ocupación residual de los receptores de ACh.

Es conveniente citar que la administración de toremifeno o de ácido fusídico tras la utilización de sugammadex puede desdoblar los complejos moleculares liberando el rocuronio o el vecuronio, dando lugar a una recurarización tardía. Del mismo modo, la administración de sugammadex a pacientes en tratamiento con anticonceptivos hormonales hace que dichos fármacos pierdan parte de su eficacia anticonceptiva. Según la ficha técnica, el sugammadex no requiere de refrigeración para su conservación, aunque sí debe de conservarse por debajo de los 30° <sup>4,12,13,32-35</sup>.

## **2.6. BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL (BNMR)**

Entendemos como “bloqueo neuromuscular residual” al efecto de los fármacos relajantes neuromusculares presente tras el fin de la cirugía y en la unidad de recuperación anestésica. Con el fin de optimizar la seguridad del paciente, la extubación traqueal en el quirófano no debe realizarse hasta que exista una recuperación de la fuerza muscular y se hayan revertido o recuperado completamente los efectos residuales de los relajantes neuromusculares. Idealmente este efecto debería de ser nulo y por tanto se trata de una complicación propia de la práctica de la anestesia <sup>36-47</sup>.

Ya desde los primeros estudios realizados sobre la utilización de los relajantes neuromusculares se observaba un aumento de la morbimortalidad en los pacientes en los que se utilizaban estos fármacos. Beecher y Todd <sup>11</sup> observaron una mortalidad seis veces superior en el grupo en el que se utilizaron relajantes musculares en un estudio de 599.548 pacientes entre los años 1948 y 1952. Durante esos años el bloqueo residual se postuló como la segunda causa más frecuente de mortalidad relacionada con la anestesia tras la hipovolemia. Sin embargo, en los últimos 60 años se ha avanzado mucho en el manejo de este tipo de fármacos. Además, desde principios de los años 80 se ha investigado acerca de la monitorización de la relajación muscular, lo que ha llevado a una mayor conciencia por parte del anestesiólogo en el reconocimiento y manejo de esta complicación <sup>48-49</sup>.

En el quirófano, frecuentemente se usan tres métodos para determinar la presencia o ausencia de bloqueo neuromuscular residual: evaluación clínica de signos de debilidad muscular, monitorización neuromuscular cualitativa y monitorización neuromuscular cuantitativa <sup>50-51</sup>.

### **2.6.1. EVALUACIÓN CLÍNICA DE LOS SIGNOS DE DEBILIDAD MUSCULAR.**

Tras la introducción de los bloqueantes neuromusculares en la práctica clínica, la parálisis residual determinó la necesidad de reversiones neuromusculares principalmente por la observación de “movimientos espasmódicos superficiales del diafragma” al final de la cirugía <sup>4,52</sup>. En ausencia de afectación respiratoria observable clínicamente, se asumía que la función neuromuscular era adecuada y no se administraban fármacos antagonistas.

Ya en los años sesenta, Harry Churchill-Davidson utilizó por primera vez un estimulador de nervio periférico, sin embargo, aun hoy en día no existe un uso rutinario del estimulador de nervio periférico. De hecho, varias décadas después, la técnica más frecuentemente utilizada y el principal factor que determina la elección por parte de los anestesiólogos de administrar un fármaco antagonista al final de la cirugía es la presencia de signos clínicos de debilidad muscular <sup>4,52,53</sup>.

Los criterios más frecuentemente utilizados son un patrón de respiración normal y el mantenimiento de la cabeza elevada <sup>4,54</sup>. Lamentablemente, la sensibilidad de ambas pruebas para detectar el bloqueo residual es escasa y durante décadas los estudios clínicos han demostrado que las pruebas clínicas no son índices sensibles ni fiables de una recuperación neuromuscular adecuada.

De hecho se ha observado que la mayoría de los sujetos pueden mantener la elevación de la cabeza durante 5 segundos con un cociente de TOF de 0,5 o menos lo que implica que los músculos responsables de mantener la permeabilidad y la protección de la vía respiratoria están todavía afectados <sup>4,56-57</sup>.

## **2.6.2. SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS DE BNMR.**

En los pacientes con bloqueo neuromuscular residual pueden presentarse diversos signos clínicos como: visión borrosa, diplopía, debilidad facial, entumecimiento facial y debilidad generalizada; incapacidad para levantar la cabeza, cerrar el puño, abrir los ojos o sacar la lengua; incapacidad para sujetar un depresor lingual entre los dientes incisivos; incapacidad para sonreír, tragar, hablar, toser, seguir objetos con los ojos; e incapacidad para realizar una respiración profunda <sup>46-49</sup>.

Aunque la mayoría de los pacientes con cocientes del TOF entre 0,9 y 1 habrán recuperado satisfactoriamente la fuerza en la mayor parte de los grupos musculares, algunos pueden presentar debilidad muscular. Por el contrario, unos pocos pacientes con bloqueo residual significativo, es decir TOF < 0,7, pueden no mostrar debilidad muscular evidente. La definición más precisa por tanto de bloqueo neuromuscular residual debería incluir no solo los datos objetivos y cuantificables sino también la evidencia clínica de alteración de la recuperación neuromuscular <sup>4,46-49</sup>.

### **2.6.2.1. INCIDENCIA DE BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL.**

En los últimos años han aparecido múltiples estudios nacionales e internacionales sobre la importancia y la alta incidencia del bloqueo residual en la práctica clínica <sup>4, 60-63</sup>. Esta oscila entre el 24 - 32% según las series más recientes, aunque se ha cifrado de manera general entre 6 - 80% según el ámbito de evaluación, situándolo como la principal complicación en los pacientes sometidos a anestesia general <sup>4, 24,59</sup>.

Son varios los factores implicados en el BNMR, fundamentalmente los relativos al procedimiento quirúrgico, al manejo anestésico y los relacionados con los pacientes. Entre los factores quirúrgicos que aumentan el BNMR se incluyen: el tipo de cirugía, el carácter

urgente y la duración de la misma. Entre los factores anestésicos destaca el tipo de anestesia, el empleo y tipo de relajante neuromuscular, el uso de monitorización por neuroestimulación, el tiempo transcurrido desde la administración de la última dosis y el final de la intervención así como el uso de reversores y el tipo de los mismos. En cuanto a los factores de los pacientes destacan la edad avanzada y la patología asociada.

La incidencia de bloqueo residual se ha observado más frecuentemente si se usa la definición umbral de 0,9 frente al umbral previo de 0,7. Igualmente, se observaba una incidencia considerable de parálisis residual si hay un intervalo de tiempo corto entre la reversión de los BNM y la cuantificación de los cocientes del TOF, es decir la determinación de los cocientes del TOF en el momento de la extubación frente a la determinación en la URPA <sup>65</sup>. Además, la tecnología usada para cuantificar la recuperación neuromuscular puede influir en el porcentaje de pacientes con cocientes del TOF menores de 0,9 tras la cirugía. Por ejemplo, cuando se compara la MMG con la AMG, esta última sobrestima frecuentemente el grado de recuperación neuromuscular <sup>4, 65</sup>.

Del mismo modo, existen varios estudios que sugieren que la presencia de bloqueo residual tiene relación con un aumento de la morbimortalidad de los pacientes y con la aparición de complicaciones respiratorias precoces tales como desaturación ( $SpO_2 < 92\%$ ), hipoxemia, insuficiencia respiratoria, broncoaspiración por debilidad de los músculos faríngeos, o necesidad de reintubación en la unidad de recuperación postquirúrgica, aumentando los tiempos de estancia en estas unidades. También puede tener relación con la aparición de neumonías y atelectasias durante el postoperatorio tardío, aumentando de este modo los periodos de estancia hospitalaria.

Teniendo en cuenta que se llevan a cabo 4.500.000 intervenciones quirúrgicas en España por año, y estimando de manera conservadora las efectuadas con anestesia general



con utilización de bloqueantes neuromusculares en 1.000.000, se debe esperar unos 250.000 - 300.000 casos de BNMR cada año, en concordancia con una incidencia aproximada de 25 - 30% en los hospitales españoles <sup>60,63</sup>.

### **2.6.2.2. EFECTOS ADVERSOS Y COMPLICACIONES BNMR.**

Muchas investigaciones han demostrado que aproximadamente la mitad de los pacientes serán ingresados en la URPA con cocientes del TOF menores de 0,9 determinados con AMG, MMG o EMG <sup>59</sup>. El impacto de esta debilidad muscular residual en el pronóstico clínico no está suficientemente documentado, pero parece claro que incluso niveles mínimos de bloqueo neuromuscular pueden tener consecuencias clínicas.

Las investigaciones en voluntarios despiertos han demostrado que los sujetos con cocientes del TOF menores de 0,9 tienen una reducción del tono y el diámetro de vía respiratoria superior, obstrucción de la vía respiratoria superior, disfunción faríngea con integridad de la vía respiratoria afectada, disminución del tono esofágico superior y un aumento del riesgo de aspiración, alteración del control respiratorio hipóxico y síntomas molestos de debilidad muscular.

Por otro lado en los pacientes postquirúrgicos, se han observado fenómenos adversos postoperatorios similares con cocientes del TOF menores de 0,9 determinados en la URPA. La recuperación neuromuscular incompleta es un factor de riesgo de fenómenos hipoxémicos, obstrucción de la vía respiratoria, síntomas desagradables de debilidad muscular, ingreso prolongado en la URPA y complicaciones pulmonares durante el período postoperatorio precoz.

Claramente, existe asociación entre las características del tratamiento neuromuscular y la morbilidad y mortalidad postoperatoria. Beecher et al. recogieron los datos de 10

hospitales universitarios entre 1948 y 1952 para determinar las causas de mortalidad relacionadas con la anestesia. El riesgo de muerte relacionado con la anestesia era seis veces más frecuente en pacientes que recibían bloqueantes neuromusculares en comparación con aquellos a los que no se administraron bloqueantes neuromusculares (1:370 frente a 1:2.100) <sup>66</sup>.

En otro estudio a gran escala, los datos de mortalidad asociados con la anestesia se recogieron durante un período de 10 años (1967-1976) en un solo hospital de Sudáfrica <sup>67</sup>. El análisis de 240.483 anestésicos reveló que "la alteración respiratoria tras bloqueo mioneural" era la segunda causa más frecuente de muerte.

Un estudio de la Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland examinó las muertes que se juzgaron "totalmente debidas a la anestesia" y comunicó que una causa principal de mortalidad era la insuficiencia respiratoria postoperatoria secundaria a tratamiento neuromuscular <sup>68</sup>.

Otras dos investigaciones de las complicaciones anestésicas determinaron que las causas más frecuentes de ingreso en las unidades de cuidados críticos eran "no revertir los relajantes musculares" y "la alteración respiratoria tras la reversión de los relajantes musculares" <sup>69-71</sup>.

Por otro lado Sprung et al. revisaron las historias clínicas de los pacientes que sufrieron parada cardíaca en un período de 10 años (223 de 518.284 anestésicos) y determinó que el grupo más importante era aquel en que se usaron relajantes neuromusculares, bien por hipoxia causada por una reversión farmacológica inadecuada o bien por asistolia inducida por fármacos anticolinesterásicos <sup>71</sup>.

En conclusión parece que los estudios epidemiológicos indican, por tanto, una asociación entre la recuperación incompleta y los fenómenos adversos en el período postoperatorio precoz. Es importante reseñar que una limitación importante de estos estudios pronósticos es que no se cuantificó la paresia residual al final de la cirugía. Por ello, la causalidad que el bloqueo residual dé lugar a las complicaciones postoperatorias solo puede sugerirse, pero no probarse.

Por otro lado Murphy et al. realizaron un estudio de casos-contróles que examinaba la incidencia y gravedad del bloqueo residual en pacientes que desarrollaron fenómenos respiratorios críticos en la URPA <sup>49</sup>. El 74% de los pacientes del grupo con fenómenos respiratorios críticos tenía cocientes del TOF menores de 0,7 en comparación con un 0% en el grupo control, indicando por tanto que el BNMR es un factor importante que contribuye a los fenómenos respiratorios adversos postoperatorios. Otra investigación de este mismo grupo examinó el efecto del control con AMG de los fenómenos respiratorios postoperatorios <sup>25</sup>. Aquellos pacientes que tenían cocientes del TOF postoperatorio menores de 0,9 se observó una mayor incidencia de hipoxemia y obstrucción de la vía respiratoria precoz <sup>72</sup>.

Del mismo modo parece que el bloqueo residual en la URPA también puede dar lugar a complicaciones pulmonares en la primera semana postoperatoria. Berg et al. aleatorizaron 691 pacientes en los que se cuantificaron los cocientes del TOF, y se hizo el seguimiento de las complicaciones pulmonares en los sujetos durante 6 días. El estudio demostró un aumento del riesgo de tener complicaciones pulmonares postoperatorias con cocientes de TOF menores y al aumentar la edad, un hallazgo de relevancia clínica significativa para pacientes adultos mayores, una parte creciente de la población de pacientes quirúrgicos <sup>73</sup>.

Los efectos residuales de los BNM sobre la fuerza muscular postoperatoria pueden influir en la recuperación clínica y demorar el momento del alta de la URPA. En un pequeño estudio de pacientes aleatorizados para recibir pancuronio o bien rocuronio, el tiempo requerido para cubrir y conseguir los criterios del alta era significativamente más prolongado en el grupo de pancuronio, y los pacientes de la cohorte en general con cocientes del TOF postoperatorios menores de 0,9 tenían más probabilidad de tener un ingreso prolongado en la URPA en comparación con los que tenían cocientes del TOF superiores a 0,965. La duración del ingreso en la URPA era significativamente mayor en pacientes con cocientes del TOF menores de 0,9 (323 min) en comparación con los pacientes que tuvieron una recuperación adecuada de la función neuromuscular (243 min). El análisis de regresión múltiple reveló que solamente la edad y el bloqueo residual se asociaban independientemente con la duración del ingreso en la URPA <sup>74</sup>.

En conclusión las investigaciones epidemiológicas sobre el pronóstico han indicado una asociación entre la recuperación neuromuscular incompleta y la mayor morbilidad y mortalidad. Los ensayos clínicos prospectivos han revelado que los pacientes con cocientes del TOF menores de 0,9 en la URPA tienen un mayor riesgo de fenómenos hipoxémicos, obstrucción de la vía respiratoria, complicaciones pulmonares postoperatorias, síntomas de debilidad muscular y tiempos prolongados de ingreso en la URPA. Estos datos sugieren que el bloqueo residual es un problema importante para la seguridad del paciente en el período postoperatorio temprano. Por ello, es esencial un tratamiento adecuado de reversión del bloqueo neuromuscular para optimizar el pronóstico del paciente <sup>4, 24, 63</sup>.

## **2.7. COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS ASOCIADAS AL BNMR.**

Las complicaciones pulmonares continúan siendo el evento adverso más común después de la cirugía <sup>75,76</sup>. Muchos factores quirúrgicos, anestésicos y preoperatorios están involucrados en su aparición, y el uso de agentes bloqueantes neuromusculares y el BNMR es una causa comprobada en la mayoría de los estudios recientes <sup>77-79</sup>.

Sin embargo, en los últimos años, ha habido un aumento en el número de publicaciones que demuestran su alta incidencia, su relación con las complicaciones pulmonares postoperatorias y el aumento potencial de los costos sanitarios <sup>80-83</sup>. Las complicaciones pulmonares postoperatorias incluyen obstrucción de las vías respiratorias superiores, desaturación de oxígeno, broncoaspiración, neumonía, atelectasia y reintubación para insuficiencia respiratoria grave que requiere un ingreso no planificado en una unidad de cuidados intensivos (UCI) <sup>63,80-84</sup>.

Numerosos estudios y varias organizaciones internacionales han sugerido que cada paciente que recibe bloqueantes neuromusculares no despolarizantes debería tener al menos un monitoreo intraoperatorio cualitativo, y preferentemente cuantitativo, del bloqueo neuromuscular y la evaluación del antagonismo farmacológico del bloqueo neuromuscular <sup>85-88</sup>. Sin embargo, los profesionales de la anestesia no han utilizado ampliamente las mediciones cuantitativas del bloqueo neuromuscular inducido por fármacos y la adecuación de la reversión farmacológica. Además, las tasas de monitorización neuromuscular intraoperatoria varían según cada centro y no cubren a todos los pacientes quirúrgicos con anestesia general y agentes bloqueantes neuromusculares <sup>88-90</sup>.

Además, en los últimos años, algunos estudios han generado controversia ya que contradicen la mayoría de los estudios previos, concluyendo que la monitorización intraoperatoria del bloqueo neuromuscular y la reversión farmacológica no contribuyen de

ninguna manera a la reducción del BNMR postoperatorio o las complicaciones pulmonares

<sup>84,91</sup>.

En este sentido, la escala de riesgo “Local ASsessment of VEntilatory management during General Anesthesia for Surgery” LAS VEGAS <sup>92</sup>, la escala “Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia” ARISCAT para las complicaciones pulmonares postoperatorias <sup>93</sup>, y el modelo “Lung Injury Prediction Score” LIPS <sup>94,95</sup>, son tres modelos que identifican a los pacientes con riesgo de desarrollar complicaciones pulmonares postoperatorias.

Estas tres escalas se componen de características preoperatorias del paciente y características relacionadas con el procedimiento. Sin embargo, estos modelos no incluyen factores predictivos para el manejo intraoperatorio de los bloqueantes neuromusculares, como la monitorización neuromuscular <sup>96</sup> o la reversión farmacológica con neostigmina o sugammadex.

Uno de los objetivos de esta tesis doctoral es realizar dos modelos predictivos independientes, tanto para las complicaciones pulmonares tempranas en URPA como para las complicaciones postoperatorias tardías a lo largo de 30 días, que utilizando los antecedentes y variables intraoperatorias relacionadas con el manejo de los bloqueantes neuromusculares permitiera determinar que factores resultan importantes para predecir estos eventos respiratorios.

### **2.7.1. OBSTRUCCIÓN DE LA VIA AEREA.**

La causa más frecuente de obstrucción de la vía respiratoria en el período postoperatorio inmediato es la pérdida del tono muscular bucofaríngeo en un paciente sedado. Los efectos persistentes de los anestésicos inhalados o intravenosos, los opioides y

en especial los bloqueantes neuromusculares contribuyen a la pérdida del tono muscular en los pacientes ingresados en la URPA.

El esfuerzo de respirar contra una vía respiratoria obstruida se caracteriza por un patrón respiratorio paradójico, que consiste en retracción esternal y una actividad exagerada de los músculos abdominales. El colapso de la pared torácica y la protrusión abdominal con el esfuerzo inspiratorio producen un bamboleo que es aún más prominente cuando se incrementa la obstrucción de la vía respiratoria.

Cuando se evalúa una posible obstrucción de la vía respiratoria superior en la URPA, hay que considerar la posibilidad de un bloqueo neuromuscular residual en todo paciente que haya recibido este tipo de fármacos durante la anestesia <sup>24,35</sup>.

El bloqueo residual puede no ser evidente cuando el paciente llega a la URPA, ya que el diafragma se recupera del bloqueo antes de que lo hayan hecho los músculos faríngeos. Si el paciente está intubado, la concentración de carbónico espirado o el volumen corriente pueden indicar que la ventilación es adecuada, mientras sigue comprometida la capacidad de mantener una vía respiratoria permeable y libre de secreciones. La estimulación asociada con la extubación, seguida del traslado del paciente y la posterior administración de oxígeno con mascarilla facial, pueden mantener la vía respiratoria abierta durante el traslado a la URPA <sup>4,97</sup>.

La obstrucción de la vía respiratoria se hace evidente únicamente cuando el paciente se queda tranquilo en la URPA. Incluso pacientes tratados con bloqueantes neuromusculares de acción intermedia o corta pueden manifestar parálisis residual en la URPA a pesar de que se les haya administrado un adecuado reversor del bloqueo en el quirófano <sup>4,97</sup>.

### **2.7.2. HIPOVENTILACIÓN ALVEOLAR Y DESATURACIÓN**

En el postoperatorio inmediato los efectos residuales de los anestésicos inhalados, los opioides y los hipnóticos pueden deprimir significativamente esta respuesta ventilatoria al dióxido de carbono. Además de la depresión de los movimientos respiratorios, el diagnóstico diferencial de la hipoventilación postoperatoria incluye debilidad muscular generalizada por bloqueo muscular residual o enfermedad neuromuscular subyacente. La presencia de enfermedades respiratorias restrictivas, como deformidad de la pared torácica, vendaje abdominal postoperatorio o distensión abdominal, también puede contribuir a una ventilación inadecuada <sup>4,97</sup>.

Aunque los criterios específicos de alta en la URPA pueden variar, se pueden aplicar ciertos principios generales y no es necesario cumplir una estancia mínima en la URPA. Los pacientes deben ser observados hasta que pase el riesgo de depresión ventilatoria y su estado mental vuelva a la normalidad <sup>4,97</sup>.

### **2.7.3. NEUMONIAS Y ATELECTASIAS.**

La hipoxemia es frecuente después de la anestesia y la cirugía. Aumenta cuando se respira oxígeno antes de la inducción de la anestesia y cuando se aspiran las vías respiratorias con presión negativa antes de la extubación de la tráquea. Además, la inmovilización y la inhibición de la tos asociadas con dolor y con el bloqueo neuromuscular residual pueden causar atelectasias durante el post- operatorio <sup>4,24,97</sup>.

El artículo clásico de Bendixen et al. propuso “un concepto de atelectasia” como causa de alteración de la oxigenación y reducción de la distensibilidad respiratoria durante la anestesia <sup>98</sup>. Ese estudio describió una disminución progresiva de la distensibilidad que guardaba similitud con la disminución de la oxigenación tanto en seres humanos anestesiados como en animales de experimentación, lo que se interpretó como progresión de la atelectasia. En cambio, otros advirtieron un descenso brusco de la distensibilidad y la



PaO<sub>2</sub> durante la inducción de la anestesia, y sin embargo, no se pudo mostrar atelectasia en la radiografía de tórax convencional <sup>98-99</sup>.

Alrededor del 90% de los pacientes que son anestesiados presentan atelectasias, pero esta no guarda relación con la elección de la anestesia <sup>100</sup>. Se observa tanto durante la respiración espontánea como después de la parálisis muscular, así como con el uso de anestésicos intravenosos o inhalatorios <sup>98-100</sup>.

Por tanto, del 15 al 20% del pulmón presenta atelectasia durante la anestesia sin complicaciones, antes de que haya comenzado la cirugía; Sin embargo, este grado de atelectasia es mayor después de la cirugía torácica o la circulación extracorpórea, y puede persistir durante varias horas <sup>101</sup>. La cirugía abdominal suma poco a la atelectasia, pero después de una intervención quirúrgica de este tipo puede persistir durante varios días <sup>102</sup>.

Aparte de la anestesia y el tipo de cirugía, es difícil predecir la aparición de atelectasias. Si bien la obesidad se asocia con mayores grados de atelectasias, hay solo una escasa correlación entre la magnitud del peso corporal y el grado de atelectasias <sup>98-105</sup>. Además, ni la edad <sup>100</sup> ni la presencia de EPOC <sup>105</sup> predicen la aparición o el grado de atelectasias. En la EPOC, el cierre de las vías respiratorias puede preceder al cierre alveolar y, por tanto, prevenirlo.

## **2.8. ESTADO ACTUAL E IMPORTANCIA DE LA PREVENCIÓN DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL Y SUS COMPLICACIONES**

En un amplio estudio de casos y controles, con más de 100.000 pacientes, sobre factores relacionados con la morbilidad y la mortalidad en el postoperatorio inmediato, se encontró que el uso de BNM se asociaba con mayor riesgo de morbimortalidad inmediata, y que la reversión del bloqueo neuromuscular con fármacos antagonistas disminuía dicho riesgo <sup>106</sup>.

Estas conclusiones son similares a las encontradas por otros autores que destacan la reversión del bloqueo neuromuscular como elemento protector frente a la aparición de BNMR. Otros trabajos también apuntan a que la monitorización intraoperatoria disminuye la incidencia de BNMR <sup>107-108</sup>.

Del mismo modo, se ha visto que el uso de la reversión del bloqueo neuromuscular, especialmente con el uso de sugammadex en vez de neostigmina, disminuye el dolor postoperatorio así como el uso de opioides. El menor uso de opioides disminuye a su vez sus complicaciones asociadas, como pueden ser NVPO así como estreñimiento o íleo parálítico, lo que facilita su alta de la URPA y disminuir la estancia hospitalaria <sup>109</sup>.

De acuerdo con los metaanálisis que revisan de manera sistemática la literatura en busca de las acciones preventivas para disminuir el BNMR, la monitorización intraoperatoria de la profundidad del bloqueo neuromuscular y la reversión del bloqueo neuromuscular son las principales estrategias para disminuir la incidencia de BNMR <sup>110</sup>.

La magnitud de la problemática asociada al BNMR se refleja en encuestas sobre prácticas clínicas en relación al bloqueo neuromuscular en varios países desarrollados,

donde se evidencia cómo el porcentaje de anestesiólogos que declara basarse exclusivamente en signos clínicos, con escasa sensibilidad diagnóstica, para guiar su actuación en lo relativo al bloqueo neuromuscular y su reversión, es elevado (19,3% en Europa y 9,4% en Estados Unidos) <sup>111-113</sup>.

Incluso en encuestas a nivel nacional, cuando nos centramos en hospitales comarcales, el porcentaje aumenta al 50%, y un porcentaje mayoritario de anestesiólogos que utilizan el monitor de bloqueo neuromuscular lo utilizan de manera incorrecta. Además, hay un importante problema de infradiagnóstico por desconocimiento de los criterios que definen esta entidad (TOFr <90%), y también por ausencia de monitorización adecuada en muchas unidades de recuperación <sup>114-116</sup>.

Por ello los esfuerzos se deben centrar en el periodo intraoperatorio, en el que se dispone habitualmente de monitorización, así como en la fase final de una intervención quirúrgica, con la posibilidad de administrar fármacos reversores de los efectos farmacológicos de los bloqueantes neuromusculares.

### **2.8.1. OTROS GRUPOS DE TRABAJO NACIONALES E INTERNACIONALES**

Otros grupos de estudio de los bloqueantes neuromusculares, del BNMR y de las complicaciones pulmonares postoperatorias son:

- Grupo de Bélgica: OLV Hospital Aalst, Belgium (Dr. Guy Cammu).
- Grupo de Holanda: Martini Ziekenhuis Hospital, Groningen, The Netherlands (Dr. Hans de Boer).
- Grupo de Suecia: Karolinska Institutet, Stockholm (Prof. Lars I. Eriksson).
- Grupo de Dinamarca: (Prof Jorgen Viby-Mogensen).

- Grupos de EEUU: New York Medical College, New York (Prof. Aaron Koppmann), Cleveland Clinic, Cleveland (Prof. Mohamed Naguib), Evanston Northwestern Healthcare, Evanston, IL (Dr. GS Murphy).
- Grupo UK: Queens University, Belfast (Prof R. Mirakhur).
- Grupo de Canadá: (Prof. F Donati).
- Grupo Francia: Hospital Strasbourg (Dr. Thomas Fuchs-Budder).
- Grupo Alemania: (Dr. T Hemmerling).
- Grupos de España: Hospital Gregorio Marañón (Dr. Garutti), Hospitales de Barcelona (Dr. Sabaté, Dr Vila), Hospital de Navarra (Dr Ortiz), Hospital Politécnico y Universitario La Fe (Dr. Diaz-Cambronero) .

## **2.9. COSTO EFECTIVIDAD DE LA REVERSIÓN Y PREVENCIÓN DEL BNMR.**

Este incremento en la morbilidad postoperatoria puede llevar a un aumento en la duración de la estancia en las unidades de recuperación postanestésica, un aumento en la duración de la estancia hospitalaria y un aumento en las necesidades y costos de los servicios de salud <sup>24,36,117</sup>.

Como hemos comentado anteriormente, en los últimos años, se han introducido nuevas alternativas farmacológicas para la reversión del bloqueo neuromuscular como el sugammadex. Esta gamma-ciclodextrina modificada, es un agente de reversión disponible en España desde 2009 e indicado para revertir el bloqueo neuromuscular inducido por los relajantes neuromusculares rocuronio o vecuronio en adultos <sup>118</sup>.

En ensayos clínicos, se ha demostrado que el sugammadex produce una reversión del bloqueo neuromuscular mucho más rápida y predecible en comparación con la neostigmina, en ausencia de efectos secundarios antimuscarínicos y, en ensayos donde no se requiere monitorización neuromuscular cuantitativa, una gran reducción en la incidencia de BNMR <sup>117, 119-122</sup>.

En los últimos años, el número de estudios nacionales e internacionales que destacan el aumento en las complicaciones asociadas con el BNMR ha aumentado. La frecuencia de BNMR oscila entre el 24 y el 32% según las series más recientes, aunque generalmente se estima entre el 6 y el 80% dependiendo del alcance de la evaluación, situándolo como la principal complicación en pacientes sometidos a anestesia general <sup>58,59,123-127</sup>.

El estudio RECITE-US estimó la carga y los factores de riesgo asociados con el BNMR durante la atención hospitalaria rutinaria en EE. UU. Los resultados de este estudio

prospectivo mostraron que el 64,7% de los pacientes tenía BNMR (TOF < 0,9%) a pesar de la administración de neostigmina <sup>128</sup>.

A nivel nacional, hay varios estudios observacionales que evalúan la incidencia de BNMR en España <sup>60,63</sup>. Un estudio multicéntrico prospectivo realizado en 26 hospitales españoles encontró que el 26,7% de una población quirúrgica general en España mostraba BNMR en la URPA. Factores relacionados con el paciente y el procedimiento, como el género femenino, la duración más larga de la cirugía, el uso de opioides y la administración de neostigmina, se asociaron con un mayor riesgo de BNMR <sup>60</sup>.

A pesar de estas cifras, la conciencia sobre el BNMR entre los anestesiólogos españoles parece ser baja. Según una encuesta reciente realizada a anestesiólogos españoles, el 83% de los encuestados creía que la prevalencia de BNMR en España era menor al 10% <sup>129</sup>.

A pesar de la disponibilidad de sugammadex, su uso no se ha generalizado en todo el mundo debido a su coste superior al de la neostigmina <sup>117-122</sup>. En España, donde los recursos económicos son limitados y la atención sanitaria está financiada por los fondos públicos, este hecho es especialmente relevante. El precio del sugammadex es de 15 euros por vial de 200 mg (7,50 euros/100 mg), mientras que el precio de la neostigmina es de 1,63 euros por vial de 2,5 mg <sup>130</sup>.

Por ello mismo, en este trabajo queremos además evaluar el coste-efectividad de sugammadex en comparación con neostigmina en el manejo del bloqueo neuromuscular en la anestesia general, desde la perspectiva del sistema de salud público español. Este análisis se realizó utilizando un modelo de árbol de decisiones que incorporó la evidencia más reciente sobre la incidencia de BNMR, las complicaciones respiratorias asociadas y el coste de la atención sanitaria.

### **3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **3.1. HIPOTESIS**

Nosotros hipotetizamos que la utilización de monitorización neuromuscular a la cabecera del paciente tanto en el intraoperatorio como en el postoperatorio inmediato en URPA para guiar las decisiones de reversión neuromuscular se asocia a mejores resultados clínicos y a un uso mas eficiente de los fármacos reversores.

La reversión del bloqueo neuromuscular mediante la utilización de fármacos reversores disminuye significativamente la aparición de complicaciones respiratorias menores en URPA y en consonancia complicaciones respiratorias mayores tipo neumonía y atelectasia que permiten una disminución en la estancia hospitalaria

El grado de cumplimiento de los protocolos de reversión neuromuscular, y una serie de medidas clínicas basadas en la evidencia clínica disponible permitiría una disminución de la incidencia del BNMR, mejor pronóstico del paciente y un menor coste de los servicios de salud de los pacientes quirúrgicos de los hospitales a nivel nacional.



## **3.2. OBJETIVOS**

### **3.2.1. Objetivo primario**

- Evaluar la incidencia del bloqueo neuromuscular residual (BNMR) en pacientes ingresados en la Unidad de Recuperación Post Anestesia (URPA) y analizar su relación con las características y comorbilidades de los pacientes, según el tipo de reversor de los relajantes neuromusculares utilizados (neostigmina vs. sugammadex).

### **3.2.2. Objetivos secundarios**

- Estudiar la relación del BNMR con la incidencia de eventos respiratorios menores en la URPA y con las complicaciones pulmonares mayores en los 30 días posteriores a la operación, según el tipo de reversor de los relajantes neuromusculares utilizados.
- Determinar si los eventos respiratorios menores en la URPA se asocian con una mayor incidencia de complicaciones pulmonares mayores (como neumonía y atelectasia) durante los 30 días posteriores a la operación.
- Evaluar si el uso de la combinación de rocuronio con reversión farmacológica con sugammadex, en comparación con otras alternativas farmacológicas, permite mejores condiciones quirúrgicas y menores complicaciones en microcirugía de laringe.
- Valorar si la reversión con sugammadex, en comparación con la reversión farmacológica con neostigmina, es más costo-efectiva en términos de reducción del BNMR y de las complicaciones respiratorias menores y mayores posteriores a la operación.

## **4. METODOLOGÍA**

#### **4.1. AMBITO GEOGRAFICO**

El estudio se ha realizado en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, hospital de tercer nivel con una elevada actividad asistencial anual de tipo quirúrgico y con un servicio de Anestesiología y Reanimación que proporciona anestesia general con el uso de BNM, y que tiene la posibilidad de realizar monitorización intraoperatoria y postoperatoria en la URPA del bloqueo neuromuscular.

La recogida de datos se ha llevado a cabo por parte del investigador principal y todo el equipo investigador del “Grupo de Investigación Bloqueo Neuromuscular Residual” GIIS – 079 adscrito al Instituto de Investigación Sanitaria Aragón y grupo DGA de “Investigación en Anestesia, Reanimación y Medicina Perioperatoria” B26\_17D.

#### **4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se ha realizado un estudio prospectivo, secuencial, observacional de cohortes para estudiar la incidencia del BNMR en pacientes ingresados en la URPA, para valorar su asociación con las características de los pacientes, el tipo de cirugía, la administración de reversores de los RNM, así como el tipo de éstos, y estudiar su asociación con eventos respiratorios menores, obstrucción de la vía aérea e hipoxemia, en URPA.

Posteriormente se evaluó si el nivel de TOF, el tipo de RNM, su reversión con neostigmina o sugammadex, y si los eventos respiratorios menores en URPA se asocian a una mayor incidencia de neumonía y atelectasia durante el ingreso hospitalario.

#### **4.3. POBLACION DE ESTUDIO**

El estudio ha incluido a pacientes ingresados en URPA en ventilación espontánea. Los pacientes reclutados han sido aquellos intervenidos de cirugía programada o urgente bajo anestesia general balanceada en ventilación controlada por volumen y que hayan recibido

RNM durante la intervención para la intubación orotraqueal, es decir cisatracurio (0,12 mg/Kg) o rocuronio (0,6 mg/Kg).

La necesidad de revertir el BNM al final de la cirugía dependió del anestesiólogo responsable del paciente, que desconoció la inclusión del paciente en el estudio. En caso de haberse utilizado, la dosis utilizada en la práctica clínica habitual es neostigmina 0,03 - 0,05 mg/Kg o Sugammadex 2-4 mg/Kg. Posteriormente a la extubación, los pacientes fueron trasladados a la URPA, administrándose a todos O<sub>2</sub> vía Hudson a 6 l/min a su llegada a la unidad.

#### **4.3.1. GRUPOS DE PACIENTES**

Se establecerán cuatro grupos de pacientes según el relajante neuromuscular utilizado y su reversión:

- Grupo 1: bloqueo muscular con cisatracurio sin reversión.
- Grupo 2: bloqueo muscular con cisatracurio más reversión con neostigmina
- Grupo 3: bloqueo muscular con rocuronio sin reversión;
- Grupo 4: bloqueo muscular con rocuronio más reversión con sugammadex.

#### **4.3.2. CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes mayores de 18 años.
- ASA I-III (Clasificación de la American Society of Anesthesiologists) (anexo I)
- Pacientes con ausencia de déficit cognitivo diagnosticado previamente.
- Consentimiento informado firmado previo a la cirugía.

### **4.3.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Negativa del paciente a participar en el estudio.
- Pacientes menores de 18 años o con incapacidad para dar su consentimiento
- ASA IV-V (Clasificación de la American Society of Anesthesiologists)
- Embarazo o lactancia.
- Trastornos neuromusculares asociados.
- Diabetes mellitus con neuropatía diagnosticada.
- Cirugía con hipotermia intraquirúrgica.
- Ingreso programado en UCI o REA

### **4.4. TAMAÑO MUESTRAL / NUMERO DE PACIENTES / PERIODO DE RECLUTAMIENTO**

Asumiendo una incidencia de bloqueo neuromuscular residual con rocuronio y cisatracurio del 13% y 34,1%, respectivamente, con un nivel de significación del 5% y un 95% de potencia, se calculó un tamaño muestral de 103 pacientes por grupo utilizando el programa informático EPIDAT v. 4.1. Para tener en cuenta los abandonos, se incluyeron al menos 110 pacientes por grupo. El reclutamiento de pacientes se realizó mediante una revisión secuencial de casos en un periodo de reclutamiento de enero de 2016 a diciembre de 2019.

#### **4.5. METODOLOGÍA**

Como datos demográficos del paciente se registraron datos de la edad, el sexo, el peso, riesgo ASA, así como comorbilidades. Como datos intraoperatorios se registró el carácter urgente o programada de la cirugía, el tipo de anestesia, el tipo de procedimiento quirúrgico, la monitorización del BNM mediante TOF, el tipo de RNM utilizado en la inducción, así como el tipo de reversor del BNM al finalizar la intervención.

El BNMR, definido con un TOF ratio  $<0,9$ , fue cuantificado en el momento del ingreso en la URPA, evaluando el TOF en el músculo adductor del pulgar con un monitor TOF-Watch SX device [MSD, Oss, The Netherlands]. Para ello se estimuló el nervio mediante un TOF (4 estímulos en 2 segundos, a una frecuencia de 2 Hz de 0,2 ms de duración cada uno) con una intensidad de corriente de 40 mA, previamente calibrado. Se valoraron tres medidas consecutivas separadas por 60 s, anotando el valor mayor.

Durante todo el ingreso del paciente en la URPA se registró la aparición de posibles complicaciones respiratorias menores, definidas como:

- Obstrucción de vía aérea superior
- Hipoxemia y/o desaturación con saturación de O<sub>2</sub>  $< 92\%$

Posteriormente hubo un seguimiento del paciente durante los 30 días siguientes a la intervención quirúrgica y se evaluó la aparición de complicaciones pulmonares mayores. Para ello se consultó de manera retrospectiva la historia clínica de cada paciente y se registró si hubo cualquier evento clínico, estudio bioquímico, hemograma, estudio radiológico o consulta a servicios de atención primaria o urgencias que confirmaran cualquier complicación respiratoria mayor definidas como:

- Neumonías
- Atelectasias.

#### **4.5.1. CODIFICACIÓN Y RECOGIDA DE DATOS**

Las variables estudiadas se numeraron correlativamente, así como también las posibles respuestas de las mismas. Todas las variables fueron independientes o aisladas, sin existir respuestas coincidentes dentro de una misma variable.

La recogida de datos se ha realizado mediante un cuaderno de recogida de datos (CRD) estandarizado así como un cuaderno de información del investigador desarrollado para la gestión de los pacientes. Tras valorar todos los parámetros, se realizó una ficha en soporte informático en la que se recogieron 31 variables reunidas bajo 7 apartados fundamentales:

- A. DATOS DE FILIACION DEL PACIENTE.
- B. DATOS DE LA COMORBILIDAD DEL PACIENTE.
- C. DATOS DEL TIPO DE CIRUGIA.
- D. DATOS DEL INTRAOPERATORIO.
- E. DATOS DEL BNMR EN URPA.
- F. DATOS DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS MENORES EN URPA.
- G. DATOS DE LAS COMPLICACIONES MAYORES PULMONARES A LOS 30 DIAS.

## A) DATOS DE FILIACIÓN DEL PACIENTE

### 1. Sexo.

Hombre: 1

Mujer: 2

### 2. Edad (años)

### 3. Peso (kg)

## B) DATOS DE LA COMORBILIDAD DEL PACIENTE

### 1. Riesgo ASA (American Society of Anesthesiologists)

ASA 1: 1

ASA 2 : 2

ASA 3: 3

### 2. Enfermedades respiratorias

- EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica)

No: 1

Sí: 2

- SAOS (Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño)

No: 1

Sí: 2



- Enfermedad pulmonar restrictiva

No: 1

Sí: 2

- Asma

No: 1

Sí: 2

### 3. Enfermedades cardiovasculares

- Cardiopatía isquémica

No: 1

Sí: 2

- Insuficiencia Cardíaca

No: 1

Sí: 2

- HTA (Hipertensión arterial)

No: 1

Sí: 2

### 4. Trastornos endocrinos

- Insuficiencia renal crónica

No: 1

Sí: 2

- DM (Diabetes Mellitus)

No: 1

Sí: 2

- DLP (Dislipemia)

No: 1

Sí: 2

- Hipertiroidismo

No: 1

Sí: 2

- Hipotiroidismo

No: 1

Sí: 2

## 5. Enfermedades hepáticas

- Hepatitis crónica

No: 1

Sí: 2

- Cirrosis

No: 1

Sí: 2

## 6. Enfermedades neurológicas

- ACV (Accidente cerebro vascular)

No: 1

Sí: 2

- Demencia

No: 1

Sí: 2

## C) DATOS DEL TIPO DE CIRUGIA

### 1. Caracter de la cirugía.

Programada: 1

Urgente: 2

### 2. Tipo de cirugía

Cirugía general: 1

Maxilofacial: 2

ORL (Otorrinolaringología): 3

Urología: 4

Vascular: 5

Otras: 6

#### D) DATOS DEL INTRAOPERATORIO

##### 1. Tipo de relajante neuromuscular (RNM)

Cisatracurio: 1

Rocuronio: 2

##### 2. Monitorización del BNM intraoperatorio

No: 1

Sí: 2

##### 3. Repetición de dosis del RNM

No: 1

Sí: 2

##### 4. Reversión del BNM

No: 1

Sí: 2

##### 5. Tipo de reversor del BNM

Neostigmina: 1

Sugammadex: 2

E) DATOS DEL BNMR DEL PACIENTE EN URPA.

1. Presencia de BNMR

No: 1

Sí: 2

2. Grado del BNMR medido con TOF a los 5´

No BNMR - TOF > 0,9: 1

BNMR moderado - TOF 0,7 - 0,9: 2

BNMR grave: - TOF < 0,7: 3

F) DATOS DE LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS MENORES EN URPA.

1. Presencia de complicaciones menores en URPA

No: 1

Sí: 2

2. Tipo de complicación respiratoria menor

- Hipoxemia / desaturación < 92%

No: 1

Sí: 2

- OVA (Obstrucción Via Aerea)

No: 1

Sí: 2

## G) DATOS DE LAS COMPLICACIONES PULMONARES MAYORES POSTOPERATORIAS

### 1. Presencia de complicaciones pulmonares mayores postoperatorias

No: 1

Sí: 2

### 2. Tipo de complicación pulmonar mayor

- Neumonía

No: 1

Sí: 2

- Atelectasia

No: 1

Sí: 2

Todos los resultados se han registrado en una ficha personal en programa informático Numbers® versión 5.3 (5989) para Mac® e introducidos en una base de datos creada con el programa estadístico Statistical Package for the Social Sciences® (SPSS®) versión 23.0.

#### **4.7. ANALISIS ESTADISTICO**

Se realizó un análisis descriptivo para analizar los datos utilizando la media, la desviación estándar y los cuartiles para resumir los datos cuantitativos según una distribución normal.

Para los datos cualitativos, se utilizaron la frecuencia y los porcentajes. Para las variables cualitativas se utilizaron una prueba de la  $\chi^2$  y una prueba de Fisher, y cuando se compararon proporciones de distintos grupos, se utilizó una prueba de diferencia de proporciones. Para estudiar la relación de una variable cualitativa con una variable cuantitativa se utilizó una prueba de Kruskal-Wallis y una prueba de análisis de la varianza (ANOVA).

En el caso del primer y según artículo, se realizaron Modelos Lineales Binomiales Generalizados para predecir el BNMR y las complicaciones respiratorias postoperatorias, utilizando los datos demográficos (edad, peso, sexo, ASA), las comorbilidades (enfermedad pulmonar obstructiva crónica, síndrome de apnea obstructiva del sueño, enfermedad pulmonar restrictiva, asma, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardiaca, hipertensión arterial, anemia, insuficiencia renal crónica, diabetes mellitus, dislipidemia, hipertiroidismo, hipotiroidismo, hepatopatía crónica, demencia y fragilidad) y las variables del manejo del bloqueo neuromuscular (agente bloqueante neuromuscular, NMM intraoperatorio, reversión farmacológica).

Para ello, se utilizó el test Likelihood-Ratio para seleccionar las variables del Modelo Lineal Binomial Generalizado con Regresión Logística (logit link) que formaron parte del modelo final. El proceso de modelización se llevó a cabo por etapas, eliminando en cada etapa las variables con una significación menor o, equivalentemente, con un p-valor más alto para la prueba de la razón de verosimilitud.

Se consideraron significativas las diferencias para las que el valor  $p$  era  $< 0,05$ . El análisis se ha desarrollado con R versión 3.4.4 (R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria). El análisis estadístico y la revisión de los datos fueron desarrollados por el Dr. Jorge Luis Ojeda Cabrera (Dpto. de Métodos Estadísticos de la Universidad de Zaragoza).

## **4.8. ÉTICA**

### **4.8.1. ASPECTOS ÉTICOS DEL ESTUDIO**

El estudio fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España, con el código de registro 06/2014 (Presidente J.M. Larrosa Poves). Posteriormente, fue reautorizado por el Comité Ético Regional de Aragón (CEICA), con el número CAB-SUG-2019-01 (Presidenta M. González Hinos) (ANEXO II).

En el presente estudio se han respetado los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo Europeo relativo a los derechos humanos y la biomedicina en la Declaración Universal de la Unesco sobre genoma humano y los derechos humanos, así como los requisitos establecidos por la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética.

### **4.8. CONSENTIMIENTOS E INFORMACION AL PACIENTE**

El investigador presentó un modelo de consentimiento informado apropiadamente realizado, por escrito, en cumplimiento con las directrices y los requisitos legales al CEICA para su revisión y aprobación. Antes de introducir un nuevo sujeto en el estudio, se realizó una copia de consentimiento informado con el posible participante, se firmó y fechó tanto por el paciente como por el investigador colaborador encargado de proporcionar la



información. El investigador a su vez proporcionó una copia del consentimiento informado a cada participante y conserva la copia firmada en el archivo del estudio del sujeto.

#### **4.9. CRONOGRAMA**

La recogida de datos se ha llevado a cabo por parte del investigador principal y todo el equipo investigador del “grupo de investigación bloqueo neuromuscular residual” GIIS – 079 adscrito al Instituto de Investigación Sanitaria Aragón y grupo DGA de Investigación en “Anestesia, Reanimación y Medicina Perioperatoria” B26\_17D.

El cronograma de tareas planteado al principio del estudio fue el siguiente:

##### **MES 1-2**

- Aprobación formal del estudio por parte de la Comisión de Investigación / Unidad de Calidad del Hospital Miguel Servet de Zaragoza y CEICA.
- Primera reunión de los investigadores y colaboradores para revisar el cuaderno de recogida de datos y establecer la estrategia específica de captura de datos desde los registros clínicos.

##### **MES 3 - 24**

- Evaluación de la incidencia de BNMR, sus complicaciones respiratorias y dolor postoperatorio de acuerdo con el objetivo del protocolo. Los pacientes serán reclutados de manera sistemática y secuencial en el marco temporal definido en el estudio.

##### **MES 24 - 26**

- Análisis estadístico de los datos.
- Preparación de tesis doctoral.


- Preparación de publicaciones científicas.
- Reunion de los diferentes investigadores para discutir los resultados finales, los manuscritos de publicación científica e informe final.

## **5. RESULTADOS**



OPEN

# Predictive study of pharmacological reversal for residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: a prospective, observational, cohort study

Cristian Aragón-Benedí<sup>1,3</sup>, Ana Pascual-Bellosta<sup>1,3</sup>, Sonia Ortega-Lucea<sup>1,3</sup>, Sara Visiedo-Sánchez<sup>2,3</sup>, Javier Martínez-Ubieto<sup>1,3</sup> & Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón)<sup>3\*</sup>

In recent years, some studies have generated controversy since they conclude that intraoperatively pharmacological reversal of neuromuscular blockade does not contribute to the reduction of postoperative residual neuromuscular blockade or pulmonary complications. Therefore, the main objective of this study was to assess the incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications according to spontaneous or pharmacological neuromuscular reversal. The secondary aim was to present a prognostic model to predict the probability of having postoperative residual neuromuscular blockade depending on a patient's comorbidities and intraoperative neuromuscular blocking agents management. A single-center, prospective, observational cohort study including patients undergoing surgical procedures with general anaesthesia was designed. A total of 714 patients were analyzed. Patients were divided into four groups: cisatracurium with spontaneous reversal, cisatracurium with neostigmine antagonism, rocuronium with spontaneous reversal, and rocuronium with sugammadex antagonism. According to our binomial generalized linear model, none of the studied comorbidities was a predisposing factor for an increase in the residual neuromuscular blockade. However, in our study, pharmacological reversal of rocuronium with sugammadex and, particularly, neuromuscular monitoring during surgery were the factors that most effectively reduced the risk of residual neuromuscular blockade as well as early and late postoperative pulmonary complications.

## Abbreviations

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| RNMB | Residual neuromuscular blockade       |
| POPC | Postoperative pulmonary complications |
| NMM  | Neuromuscular monitoring              |
| NMB  | Neuromuscular blockade                |
| PACU | Post-anaesthesia care unit            |
| TOF  | Train of four                         |

<sup>1</sup>Department of Anesthesia, Resuscitation and Pain Therapy, Miguel Servet University Hospital, 50009 Zaragoza, Spain. <sup>2</sup>Department of Anaesthesia, Resuscitation and Pain Therapy, University Clinical Hospital Lozano Blesa, Zaragoza, Spain. <sup>3</sup>Institute for Health Research Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain. \*A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper. ✉email: cristianaragon@outlook.com

More than 400 million people receive neuromuscular blocking agents annually to paralyze skeletal muscle groups, facilitate tracheal intubation, allow for controlled mechanical ventilation and achieve optimum relaxation conditions for surgery<sup>1,2</sup>.

The possibility of residual neuromuscular blockade (RNMB) after using neuromuscular blocking agents has been known for some time. However, in recent years, there has been an increase in the number of publications showing its high incidence, its relationship to postoperative pulmonary complications (POPC), and increased potential healthcare costs<sup>3–6</sup>. POPC include upper airway obstruction, oxygen desaturation, bronchoaspiration, pneumonia, atelectasis, and reintubation for severe respiratory failure requiring an unplanned admission to an intensive care unit (ICU)<sup>2,3,5–7</sup>.

Numerous studies and multiple international organizations have suggested that every patient receiving non-depolarising neuromuscular blocking drugs should have at least qualitative, and preferably quantitative intraoperative monitoring of the neuromuscular blockade (NMB) and assessment of the pharmacologic antagonism of NMB<sup>8–11</sup>. Nevertheless, anesthesia professionals have not widely utilized quantitative measurements of drug-induced NMB and the adequacy of pharmacologic reversal<sup>3–5</sup>. Furthermore, intraoperative neuromuscular monitoring (NMM) rates vary according to each center and do not cover the entire surgical patients with general anaesthesia and neuromuscular blocking agents<sup>11–13</sup>.

In addition, in recent years, some studies have generated controversy since they contradict most previous studies, concluding that intraoperative monitoring of the NMB and pharmacological reversal do not contribute in any way to the reduction of postoperative RNMB or pulmonary complications<sup>2,14</sup>.

In this regard, the primary objective of this study was to assess the incidence of RNMB and POPC according to spontaneous or pharmacological neuromuscular reversal, based on current clinical practice. The secondary objective was to present a prognostic model to predict the probability of having RNMB depending on the patient's comorbidities and the intraoperative management of the neuromuscular blocking agents.

## Methods

**Study design and setting.** A single-center, prospective, observational cohort study was designed that included patients undergoing elective or emergency surgery at Miguel Servet University Hospital in Zaragoza from January 2016 to December 2019. The reporting of this study conforms to the STROBE statement.

**Ethics.** The study was first approved by the Ethical and Research Committee of Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain, with registration code 06/2014 (Chairperson J.M. Larrosa Poves). Subsequently, it was reauthorized by the Regional Ethics Committee of Aragón (CEICA), with the number CAB-SUG-2019-01 (Chairperson M. Gonzalez Hinos) as requested by regional guidelines. This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki and written informed consent was obtained from all subjects.

**Inclusion/exclusion criteria.** The inclusion criteria were: patients with ASA physical status I to III, aged over 18 years, who were to undergo general anaesthesia with neuromuscular blocking agents and signed informed consent. Exclusion criteria included patients with ASA physical status IV to V, known neuromuscular disease, diabetes mellitus with diagnosed neuropathy, pregnancy or lactation, known allergy to neuromuscular blocking agents, cardiac surgery, or planned admission to surgical ICU with mechanical ventilation. The patients were selected before the surgery, having signed the consent form for inclusion in the study.

**Primary and secondary outcomes.** The primary outcome was the presence of postoperative RNMB, defined as a TOF ratio < 0.9 at admission to the PACU.

The secondary outcomes were the POPC, as defined in other studies like ARISCAT<sup>15</sup> or PERISCOPE<sup>16</sup>. Early POPC were considered as at least one of the following respiratory events in the PACU: upper airway obstruction, desaturation below 92%, bronchoaspiration, or need for reintubation for the severe respiratory failure of the patient. Late POPC were defined as at least one event of pneumonia or atelectasis in the 30 days following surgery.

**Patient population and anaesthesia.** The recruited patients were those who were to receive neuromuscular blocking agents under balanced general anaesthesia. Neuromuscular blockade was performed according to routine clinical practice and usual department protocol with cisatracurium (0.1–0.2 mg/kg) or rocuronium (0.6–1.2 mg/kg) for anaesthetic induction at the choice of the anaesthesiologist in charge of the patient who was blinded to the patient's inclusion in the study. Similarly, anaesthetic maintenance, intraoperative quantitative NMM, repeated doses of the neuromuscular blocking agent, or pharmacological reversal at the end of surgery depended on the clinical criteria of the same anaesthesiologist. If pharmacological antagonism was performed, patients with rocuronium received sugammadex (2–4 mg/kg), and those with cisatracurium were administered neostigmine (0.03–0.05 mg/kg) and atropine (0.02 mg/kg) according to routine clinical practice. In our department protocol, we did not assess the reversal of rocuronium with neostigmine, given the current evidence of increased postoperative complications with this combination<sup>6,7</sup>.

According to the neuromuscular blocking agents and spontaneous or pharmacological reversal, the patients were then categorized into four groups: group 1 cisatracurium without pharmacological reversal, group 2 cisatracurium with neostigmine antagonism, group 3 rocuronium without pharmacological reversal, and group 4 rocuronium with sugammadex antagonism.

**Measurements and data handling.** Patient demographic data included age, weight, gender, ASA physical status, and comorbidities (chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea syndrome,

restrictive lung disease, asthma, acute myocardial infarction, heart failure, high blood pressure, anaemia, chronic renal failure, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperthyroidism, hypothyroidism, chronic liver disease, dementia, and fragility).

The type of surgery (general surgery, maxillofacial surgery, otolaryngology, urology, vascular surgery, and others), emergency or elective procedure, intraoperative quantitative NMM during surgery, and repeated doses of the neuromuscular blocking agent were recorded as intraoperative data.

To measure the postoperative RNMB, we used, in 100% of the patients at admission to the PACU, a single TOF measurement (four stimuli of 0.2 ms in duration at a frequency of 2 Hz) with an intensity of 40 mA using a TOF-Watch-SX<sup>®</sup> acceleromyography device [Organon, Oss, The Netherlands] calibrated in the operating room before the first dose of NMB. It was performed by the research staff, who was blinded and was not involved in the intraoperative care of the patient.

To assess the POPC, we consulted the patient's electronic clinical history, recording any clinical event in PACU or on the hospital ward, laboratory test, radiological study, and primary care or emergency room consultation reports during hospital admission or 30 days after surgery confirming the type of POPC.

**Sample size.** Assuming an incidence of residual neuromuscular blockade with rocuronium and cisatracurium of 13%<sup>17</sup> and 34.1%<sup>7</sup>, respectively, with a significant level of 5% and 95% of power, a sample size of 103 patients was calculated using the EPIDAT v. 4.1. software. To account for dropouts, we included at least 110 patients per group. Patient recruitment was performed through a sequential review of cases in a recruitment period from January 2016 to December 2019.

**Statistical analysis.** A descriptive analysis was completed to perform data analysis using the mean, standard deviation, and quartiles to summarize quantitative data according to normal distribution. For qualitative data, frequency and percentages were used. A  $\chi^2$  test and a Fisher's test were used for qualitative variables, and when proportions were compared for different groups, a difference in proportions test was used. A Kruskal–Wallis test and an analysis of variance (ANOVA) test were used to study the relationship of a qualitative variable with a quantitative variable.

A Binomial Generalized Linear Model was performed to predict RNMB using the demographic data (age, weight, gender, ASA), the comorbidities (chronic obstructive pulmonary disease, obstructive sleep apnea syndrome, restrictive lung disease, asthma, acute myocardial infarction, heart failure, high blood pressure, anaemia, chronic renal failure, diabetes mellitus, dyslipidemia, hyperthyroidism, hypothyroidism, chronic liver disease, dementia, and fragility) and the variables of the neuromuscular blockade management (neuromuscular blocking agent, intraoperative NMM, pharmacological reversal) as previously detailed.

For this, the Likelihood-Ratio test was used to select the variables of the Binomial Generalized Linear Model with Logistic Regression (logit link) that were part of the final model. The modeling process was carried out in stages, eliminating the variables with a lower significance or equivalently with a higher p-value for the Likelihood-Ratio Test in each stage.

Differences for which the p-value was < 0.05 were considered significant. The analysis has been developed with R version 3.4.4 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The statistical analysis and the data review were developed by Jorge Luis Ojeda Cabrera Ph.D. (Dept. of Statistical Methods of the University of Zaragoza).

## Results

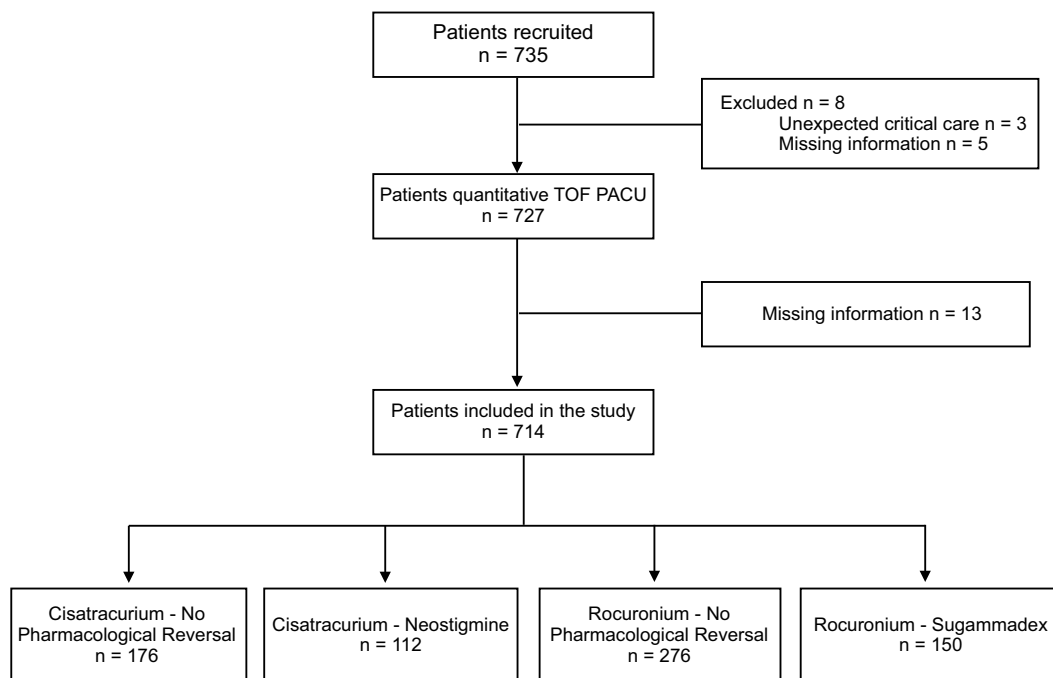
During the study period, 735 patients were included, 21 of whom were excluded, as detailed in Fig. 1. STROBE patient flow diagram. Patients were divided into the four groups detailed in the methodology by type of neuromuscular blocking agent and spontaneous or pharmacological reversal (Fig. 1). The groups were homogeneous, and there were no differences between the groups in patient demographic data or comorbidities (Table 1).

**Residual neuromuscular blockade between groups.** We found that 28.3% (n = 202) of all patients had RNMB. According to the four groups, the incidence of RNMB was: group 1 cisatracurium without pharmacological reversal 33.52% (n = 59), group 2 cisatracurium with neostigmine antagonism 30.35% (n = 34), group 3 rocuronium without pharmacological reversal 35.87% (n = 99), and group 4 rocuronium with sugammadex antagonism 5.33% (n = 8), with  $p < 0.001$ ,  $\chi^2$  test (Table 2).

**Intraoperative neuromuscular monitoring and residual neuromuscular blockade.** Intraoperative NMM was used in 30.3% (n = 216) of patients, with no statistically significant differences in the four groups ( $p = 0.98$ ,  $\chi^2$  test).

If we analyze the influence of intraoperative NMM and RNMB, patients not monitored intraoperatively had an incidence of RNMB of 35.7% (n = 178). However, when monitored, the incidence decreased to 10.2% (n = 22) with  $p < 0.001$ ,  $\chi^2$  test (Table 3).

**Postoperative pulmonary complications between groups.** Concerning the respiratory events, a total of 15.27% (n = 109) of all patients had some early POPC in the PACU. Of the total patients, 10.92% (n = 78) presented oxygen desaturation and 4.34% (n = 31) presented upper airway obstruction. There were no cases of bronchoaspiration or reintubation for severe respiratory.



**Figure 1.** STROBE patient flow diagram. TOF, train of four; PACU, post-anaesthesia care unit.

On the other hand, the incidence of late POPC at 30 days after surgery was 8.12% (n = 58): 6.44% (n = 46) had atelectasis and 1.68% (n = 12) had pneumonia (Tables 2 and 3).

**Predictive model for residual neuromuscular blockade.** All those variables with a positive coefficient estimate contributed to increasing the incidence, while those with a negative coefficient decreased it (Table 4). None of the demographic data and comorbidities added to the model predisposed to having more RNMB. However, the type of neuromuscular blocking agent used, TOF monitoring during surgery, and pharmacological reversal did have a significant effect.

Specifically, as can be seen from the following data (Table 4), the pharmacological combination of rocuronium (− 0.44, coefficient estimate) with sugammadex (− 0.88, coefficient estimate) and, particularly, intraoperative NMM (− 1.46, coefficient estimate) significantly reduced the incidence of RNMB.

When using rocuronium, avoidance of intraoperative NMM and neuromuscular blockers antagonism led to an incidence of RNMB of 41.27%; Conversely, the use of monitoring and pharmacological reversal decreased the probability to 2.17% (Table 5).

## Discussion

This prospective, observational cohort study was intended to clarify certain questions arising in recent years from several international studies on RNMB. According to the available literature, this article is one of the few analyzing the patient's demographic data, comorbidities, and the current clinical practice of intraoperative management of the neuromuscular blocking agents in a single predictive model for RNMB.

**Postoperative residual neuromuscular blockade.** We showed that the incidence of RNMB in our study was 28.3%, i.e. approximately 1 out of every 3 patients under balanced general anaesthesia presented this complication. This figure still appears to be high today; however, it did not differ from the data from the most recent studies, where the incidence ranges from 14 to 32%<sup>18–22</sup>.

According to our results, RNMB was significantly decreased when intraoperative monitoring was performed and when rocuronium was reverted with sugammadex.

In cases where intraoperative NMM was used, the expected probability of RNMB decreased by a little over 25%. On the other hand, this probability decreased by 17% when neuromuscular management was done with rocuronium and sugammadex. However, more importantly, when we performed both techniques in the same intervention, the probability decreased by more than 30%.

Nevertheless, the incidence of RNMB in the group with sugammadex was 5.3% since it could probably be explained by clinical error. The dosing of sugammadex should be based on actual body weight<sup>23–25</sup>. For moderate NMB, defined as 1 to 2 twitches, the dose is 2 mg/kg, but for deep NMB, defined as a post-tetanic count of 1 to 2, it is up to 4 mg/kg, and if no monitoring is performed, the degree of NMB cannot be known. Many specialists routinely use 200 mcg of sugammadex<sup>12</sup>, which probably often leads to overdosing, but also to underdosing, particularly in patients weighing more than 100 kg<sup>25</sup>. The same occurs during emergency surgery. The dose of rocuronium is usually doubled, i.e. 1.2 mg/kg, when a rapid sequence intubation is used. Especially in these cases,

| Quantitative variables (n)   | Cisatracurium—no reversal group<br>n = 176 |               | Cisatracurium + neostigmine group<br>n = 112 |               | Rocuronium—no reversal group<br>n = 276 |      | Rocuronium + sugammadex group<br>n = 150 |      | P-value |
|------------------------------|--|---------------|--|---------------|---|------|--|------|---------|
|                              | Mean                                       | SD            | Mean   | SD            | Mean                                    | SD   | Mean                                     | SD   | ANOVA   |
| Age; years (714)             | 59.8                                       | 17.3          | 60.8   | 16.7          | 60.7                                    | 16.3 | 59.4                                     | 15.5 | 0.81    |
| Weight; kg (714)             | 70.2                                       | 11.9          | 72.6   | 12.5          | 72.1                                    | 13.2 | 75.4                                     | 16.8 | 0.11    |
| ASA Score (714)              | 2.10                                       | 0.69          | 2.16   | 0.71          | 2.11                                    | 0.67 | 2.14                                     | 0.66 | 0.89    |
| Qualitative variables (n)    | Percent % (n)                              | Percent % (n) | Percent % (n)                                | Percent % (n) | $\chi^2$ test                           |      |  |      |         |
| Male (474)                   | 23.2% (110)                                | 16.2% (77)    | 40.1% (190)                                  | 20.4% (97)    | 0.49                                    |      |  |      |         |
| Female (240)                 | 27.5% (66)                                 | 14.5% (35)    | 35.8% (86)                                   | 22.1% (53)    |   |      |  |      |         |
| COPD (85)                    | 21.1% (18)                                 | 16.4% (14)    | 49.4% (42)                                   | 12.9% (11)    | 0.09                                    |      |  |      |         |
| OSAS (32)                    | 40.6% (13)                                 | 3.10% (1)     | 34.3% (11)                                   | 21.8% (7)     | 0.07                                    |      |  |      |         |
| Restrictive lung disease (8) | 12.5% (1)                                  | 25.0% (2)     | 25.0% (2)                                    | 37.5% (3)     | 0.49                                    |      |  |      |         |
| Asthma (14)                  | 35.7% (5)                                  | 0.00% (0)     | 42.8% (6)                                    | 21.4% (3)     | 0.38                                    |      |  |      |         |
| AMI (67)                     | 22.3% (15)                                 | 23.8% (16)    | 35.8% (24)                                   | 17.9% (12)    | 0.28                                    |      |  |      |         |
| Heart failure (20)           | 20.0% (4)                                  | 15.0% (3)     | 40.0% (8)                                    | 25.0% (5)     | 0.94                                    |      |  |      |         |
| High blood pressure (329)    | 26.4% (87)                                 | 17.6% (58)    | 37.9% (125)                                  | 17.9% (59)    | 0.16                                    |      |  |      |         |
| Anaemia (62)                 | 30.6% (19)                                 | 17.7% (11)    | 35.4% (22)                                   | 16.1% (10)    | 0.54                                    |      |  |      |         |
| Chronic renal failure (40)   | 37.5% (15)                                 | 17.5% (7)     | 27.5% (11)                                   | 17.5% (7)     | 0.20                                    |      |  |      |         |
| DM (131)                     | 23.6% (31)                                 | 21.3% (28)    | 36.6% (48)                                   | 18.3% (24)    | 0.25                                    |      |  |      |         |
| Dyslipidemia (165)           | 24.2% (40)                                 | 18.7% (31)    | 37.5% (62)                                   | 19.3% (62)    | 0.64                                    |      |  |      |         |
| Hyperthyroidism (4)          | 0.00% (0)                                  | 25.0% (1)     | 50.0% (2)                                    | 25.0% (1)     | 0.71                                    |      |  |      |         |
| Hypothyroidism (2)           | 27.2% (6)                                  | 13.6% (3)     | 45.4% (10)                                   | 13.6% (3)     | 0.80                                    |      |  |      |         |
| Chronic liver disease (20)   | 35.0% (7)                                  | 20.0% (4)     | 20.0% (4)                                    | 25.0% (5)     | 0.36                                    |      |  |      |         |
| Dementia (2)                 | 0.00% (0)                                  | 0.00% (0)     | 0.00% (0)                                    | 100% (2)      | 0.05                                    |      |  |      |         |
| Fragility (114)              | 20.1% (23)                                 | 17.5% (20)    | 43.8% (50)                                   | 18.4% (21)    | 0.42                                    |      |  |      |         |

**Table 1.** Homogeneity and comparison of demographic data and comorbidities between groups. Basic descriptives and tests for the demographic and comorbidity variables for each group. As can be seen, there was no significant relationship between the demographic and comorbidity variables and each group. Absolute (N) and relative (%) frequencies along with independence tests ( $\chi^2$ ) for the qualitative variables, and mean and standard deviation (SD) along with comparing means tests (analysis of variance [ANOVA]) for the quantitative variables. \*Significance defined as p-value < 0.05. ASA, American Society of Anesthesiologists score; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; OSAS, obstructive sleep apnea syndrome; AMI, acute myocardial infarction; DM, diabetes mellitus.

| Qualitative variables | Cisatracurium—no reversal group<br>n = 176 | Cisatracurium + neostigmine group<br>n = 112 | Rocuronium—no reversal group<br>n = 276 | Rocuronium + sugammadex group<br>n = 150 | P-value       |
|-----------------------|--|--|---|--|---------------|
|                       | Percent % (n)                              | Percent % (n)                                | Percent % (n)                           | Percent % (n)                            | $\chi^2$ test |
| RNMB                  | 33.5% (59)                                 | 30.3% (34)                                   | 35.8% (99)                              | 5.33% (8)                                | <0.001*       |
| Early POPC            | 26.7% (47)                                 | 18.7% (21)                                   | 12.3% (34)                              | 4.67% (7)                                | <0.001*       |
| Late POPC             | 7.39% (13)                                 | 8.93% (10)                                   | 9.78% (27)                              | 2.67% (4)                                | 0.038*        |

**Table 2.** Incidence of residual neuromuscular blockade, early and late postoperative pulmonary complications between groups. Absolute (N) and relative (%) frequencies for each group along with independence tests ( $\chi^2$ ) \*Significance defined as p-value < 0.05. RNMB, residual neuromuscular blockade; POPC, postoperative pulmonary complications.

as always, it is critical to use NMM and, if necessary, to use the correct dose of sugammadex per the patient's real weight and degree of the blockade<sup>24–27</sup>.



| Qualitative variables | No intraoperative NMM | Intraoperative NMM | P-value       | No pharmacological reversal | Pharmacological reversal | P-value       |
|-----------------------|-----------------------|--------------------|---------------|-----------------------------|--------------------------|---------------|
|                       | Percent % (n)         | Percent % (n)      | $\chi^2$ test | Percent % (n)               | Percent % (n)            | $\chi^2$ test |
| RNMB                  | 35.7% (178)           | 10.2% (22)         | <0.001*       | 35.0% (158)                 | 16.0% (42)               | <0.001*       |
| Early POPC            | 17.2% (86)            | 10.6% (23)         | 0.023*        | 17.9% (81)                  | 10.7% (28)               | 0.009*        |
| Hypoxaemia            | 12.2% (61)            | 7.87% (17)         | 0.084         | 12.8% (58)                  | 7.63% (20)               | 0.031*        |
| Airway obstruction    | 5.02% (25)            | 2.78% (6)          | 0.176         | 5.09% (23)                  | 3.03% (8)                | 0.198         |
| Late POPC             | 9.24% (46)            | 3.70% (8)          | 0.011*        | 8.85% (40)                  | 5.34% (14)               | 0.087         |
| Pneumonia             | 2.01% (10)            | 0.92% (2)          | 0.301         | 1.99% (9)                   | 1.15% (3)                | 0.396         |
| Atelectasis           | 7.63% (38)            | 3.70% (8)          | 0.049*        | 7.30% (33)                  | 4.96% (13)               | 0.219         |

**Table 3.** Incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications if exists both intraoperative neuromuscular monitoring and pharmacological reversal. Absolute (N) and relative (%) frequencies for each group along with independence tests ( $\chi^2$ ) \*Significance defined as p-value < 0.05. RNMB, residual neuromuscular blockade; POPC, postoperative pulmonary complications; NMM, neuromuscular monitoring.

|                    | Estimate | Std. error | Z value | Pr (> z ) |
|--------------------|----------|------------|---------|-----------|
| (Intercept)        | - 0.08   | 0.15       | - 0.56  | 0.57      |
| Rocuronium         | - 0.44   | 0.17       | - 2.50  | 0.010*    |
| Intraoperative NMM | - 1.46   | 0.24       | - 5.91  | <0.001*   |
| Sugammadex         | - 0.88   | 0.20       | - 4.33  | <0.001*   |

**Table 4.** Variables and coefficients of the generalized linear model with likelihood-ratio test to predict residual neuromuscular blockade. Significant coefficients of the Generalized Linear Model along with the standard error (Std. Error), the corresponding Z value and p-values [Pr (>|z|)]. The sign of the coefficients of each variables indicates the direction of the influence in the residual neuromuscular blockade. In our case, all the coefficients were negative, so they were factors that reduced the probability of the residual neuromuscular blockade; \*Significance defined as p-value < 0.05. NMM, neuromuscular monitoring.

| NMB agent     | Intraoperative NMM | Pharmacological reversal | Probability RNMB (%) |
|---------------|--------------------|--------------------------|----------------------|
| Cisatracurium | No                 | No                       | 40.5                 |
| Rocuronium    | No                 | No                       | 41.2                 |
| Cisatracurium | Yes                | No                       | 14.2                 |
| Rocuronium    | Yes                | No                       | 14.6                 |
| Cisatracurium | No                 | Neostigmine              | 39.5                 |
| Rocuronium    | No                 | Sugammadex               | 8.33                 |
| Cisatracurium | Yes                | Neostigmine              | 13.7                 |
| Rocuronium    | Yes                | Sugammadex               | 2.17                 |

**Table 5.** Probability of residual neuromuscular blockade according to the neuromuscular blocking agent, neuromuscular monitoring and pharmacological reversal according to the generalized linear model. NMB, neuromuscular blockade; NMM, neuromuscular monitoring; RNMB, residual neuromuscular blockade.

**Postoperative pulmonary complication and intraoperative neuromuscular monitoring.** Concerning the percentage of intraoperative NMM at our center, we found that in 30.3% of the surgical procedures, quantitatively monitoring of the NMB was used as routine clinical practice; this figure is similar to those of other studies and centers<sup>7,12,13</sup>. As stated by Naguib et al., the percentage of anaesthesiologists who rely solely on clinical signs for extubation remains very high<sup>28</sup>. According to our results, this lack of intraoperative NMM increased in both early and late POPC. However, this statement is only valid for desaturation and atelectasis since, in our sample, we have not been able to demonstrate that intraoperative NMM decreased the incidence of postoperative pneumonia and obstruction. The incidence for early POPC was 15.27%, and for late POPC was 8.12%, similar to those reported by Kheterpal et al. or Ledowski et al.<sup>3,29,30</sup>.

**Postoperative pulmonary complication and pharmacological reversal.** After analyzing the NMM, we should see what happened with the neuromuscular reversal and its influence on POPC. The controversy<sup>31,32</sup> lies with some studies, such as Grosse-Sundrup et al.<sup>2</sup>, POPULAR<sup>14</sup>, or Li et al.<sup>33</sup>, which have reported that reversal, with one reversal agent and another, was not able to decrease these postoperative complications. Moreover, they questioned the utility of quantitative monitoring “the use of reversal agents or neuromuscular monitoring could not decrease this risk.”<sup>14</sup>

We found that the use of rocuronium of sugammadex was associated with a lower risk of suffering early POPC in the PACU, which can be seen in Tables 2 and 3. In addition, when rocuronium and sugammadex were used instead of cisatracurium and neostigmine, the incidence of desaturation decreased by approximately 12% and, in the case of upper airway obstruction, by up to 2%.

Regarding the late POPC and pharmacological reversal, we also showed that the combination of rocuronium with sugammadex reduced them by up to 7%. In fact, the use of cisatracurium with neostigmine did not appear to decrease but subtly increase the incidence of these complications, which paradoxically aligned with the conclusions of recent studies<sup>2,22,34–36</sup>.

**Limitations.** One of our limitations was that detection of late respiratory complications, both pneumonia and atelectasis, was based on clinical and laboratory criteria, and it may underestimate the complication rate. In addition, we reviewed the patient’s clinical history without performing systematic X-ray in all cases since the patients can develop well-tolerated clinical postoperative atelectasis, implying unnecessary radiological exposure to all study patients. As described by Chen et al.<sup>37</sup>, a more effective and improved method for future research would be systematic examination with pulmonary ultrasound. It currently provides similar results to chest CT and chest X-ray for evaluating pneumonia and atelectasis<sup>37,38</sup>.

Moreover, our results were based on clinical management under real-life conditions. We have not analyzed other factors, such as mechanical ventilation parameters, recruitment maneuvers, opioid doses, fluid therapy, and others that are known to increase these complications and probably need to be assessed in subsequent studies<sup>39,40</sup>.

## Conclusion

Thus, based on the results of our study, it may be concluded that intraoperative NMM was one of the factors that most effectively reduced the risk of all these postoperative complications. Furthermore, the use of rocuronium with a pharmacological reversal with sugammadex was associated with a lower risk of RNMB and postoperative desaturation in the PACU and atelectasis during hospitalization.

## Data availability

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Received: 14 April 2022; Accepted: 22 August 2022

Published online: 02 September 2022

## References

1. Blobner, M. *et al.* Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surg. Endosc.* **29**, 627–636 (2015).
2. Grosse-Sundrup, M. *et al.* Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: Prospective propensity score matched cohort study. *BMJ* **345**, e6329 (2012).
3. Kheterpal, S. *et al.* Sugammadex versus neostigmine for reversal of neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications (STRONGER): A multi-center matched cohort analysis. *Anesthesiology* **132**, 1371–1381 (2020).
4. Kim, N. Y. *et al.* Influence of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex or neostigmine on postoperative quality of recovery following a single bolus dose of rocuronium: A prospective, randomized, double-blinded, controlled study. *J. Clin. Anesth.* **57**, 97–102 (2019).
5. Togioka, B. M. *et al.* Randomised controlled trial of sugammadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. *Br. J. Anaesth.* **124**, 553–561 (2020).
6. Bulka, C. M. *et al.* Nondepolarizing neuromuscular blocking agents, reversal, and risk of postoperative pneumonia. *Anesthesiology* **125**, 647–655 (2016).
7. Martinez-Ubieto, J. *et al.* Prospective study of residual neuromuscular block and postoperative respiratory complications in patients reversed with neostigmine versus sugammadex. *Minerva Anestesiol.* **82**, 735–742 (2016).
8. Naguib, M. *et al.* Consensus statement on perioperative use of neuromuscular monitoring. *Anesth. Analg.* **127**, 71–80 (2018).
9. Plaud, B. *et al.* Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia. *Anaesth. Crit. Care Pain Med.* **39**(1), 125–142 (2020).
10. Checketts, M. R. *et al.* Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia* **71**, 85–93 (2016).
11. Stoelting, R. K. Monitoring of neuromuscular blockade: What would you expect if you were the patient?. *APSF Newslett.* **30**, 45–47 (2016).
12. Hyman, E. C. & Brull, S. J. Clarification: Current status of neuromuscular reversal and monitoring, challenges and opportunities. *Anesthesiology* **127**, 730 (2017).
13. Todd, M. M., Hindman, B. J. & King, B. J. The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. *Anesth. Analg.* **119**, 323–331 (2014).
14. Kirmeier, E. *et al.* Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): A multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* **7**, 129–140 (2019).
15. Mazo, V. *et al.* Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* **121**, 219–231 (2014).
16. Canet, J. *et al.* PERISCOPE study: Predicting post-operative pulmonary complications in Europe. *Eur. J. Anaesthesiol.* **28**(6), 459–461 (2011).
17. Kotake, Y. *et al.* Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesthesia Analg.* **117**(2), 345–351 (2013).

18. Cammu, G. Residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: What does the recent evidence demonstrate?. *Curr. Anesthesiol. Rep.* **27**, 1–6 (2020).
19. Hristovska, A. M., Duch, P., Allingstrup, M. & Afshari, A. The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia* **73**, 631–641 (2018).
20. Errando, C. L., Garutti, I., Mazzinari, G., Díaz-Cambronero, Ó. & Bebawy, J. F. Residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: Observational cross-sectional study of a multicenter cohort. *Minerva Anesthesiol.* **82**, 1267–1277 (2016).
21. Brueckmann, B. *et al.* Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: A randomized, controlled study. *Br. J. Anaesth.* **115**, 743–751 (2015).
22. Fuchs-Buder, T., Nemes, R. & Schmartz, D. Residual neuromuscular blockade: Management and impact on postoperative pulmonary outcome. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **29**, 662–667 (2016).
23. Merck & Co. Bridion® (sugammadex) injection, for intravenous use: US prescribing information (2015) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/0222251bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/0222251bl.pdf) (Accessed 14 Apr 2022).
24. European Medicines Agency. Bridion® (sugammadex) 100 mg/ml solution for injection: EU summary of product characteristics (2015) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bridion> (Accessed 14 Apr 2022).
25. De Boer, H. D., Carlos, R. V. & Brull, S. J. Is lower-dose sugammadex a cost-saving strategy for reversal of deep neuromuscular block? Facts and fiction. *BMC Anesthesiol.* **18**, 159 (2018).
26. Keating, G. M. Sugammadex: A review of neuromuscular blockade reversal. *Drugs* **76**(10), 1041–1052 (2016).
27. Alday, E. *et al.* Effects of neuromuscular block reversal with sugammadex versus neostigmine on postoperative respiratory outcomes after major abdominal surgery: A randomized-controlled trial. *Canad. J. Anesth.* **66**, 1328–1337 (2019).
28. Naguib, M., Brull, S. J. & Johnson, K. B. Conceptual and technical insights into the basis of neuromuscular monitoring. *Anaesthesia* **72**, 16–37 (2017).
29. Ledowsky, T. *et al.* Introduction of sugammadex as reversal agent: Impact on the incidence of residual neuromuscular blockade and postoperative patient outcome. *Indian J. Anaesth.* **57**, 46–51 (2013).
30. Ledowski, T. *et al.* Reversal of residual neuromuscular block with neostigmine or sugammadex and postoperative pulmonary complications: A prospective, randomised, double-blind trial in high-risk older patients. *Br. J. Anaesth.* **127**(2), 316–323 (2021).
31. Unterbuchner, C. Neuromuscular block and blocking agents in 2018. *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* **46**, 75–80 (2018).
32. Nemes, R. *et al.* Impact of reversal strategies on the incidence of postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular monitoring: A partially randomised placebo controlled trial. *Eur. J. Anaesthesiol.* **34**, 609–616 (2017).
33. Li, G. *et al.* Postoperative pulmonary complications' association with sugammadex versus neostigmine: A retrospective registry analysis. *Anesthesiology* **134**(6), 862–873 (2021).
34. McLean, D. J. *et al.* Dose-dependent association between intermediate-acting neuromuscular-blocking agents and postoperative respiratory complications. *Anesthesiology* **122**, 1201–1213 (2015).
35. Sasaki, N. *et al.* Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: A prospective study. *Anesthesiology* **121**, 959–968 (2014).
36. Abad-Gurumeta, A. *et al.* A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. *Anaesthesia* **70**, 1441–1452 (2015).
37. Chen, Y., Zhang, Y. G. & Yi, J. Evaluation of postoperative residual curarisation after administration of neostigmine or sugammadex by diaphragmatic ultrasonography: A randomized double-blind controlled trial. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* **44**(3), 415–421 (2022).
38. De la Quintana-Gordon, F. B., Nacarino-Alcorta, B. & Fajardo-Pérez, M. Basic lung ultrasound. Part 2. Parenchymal diseases. *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* **62**, 337–349 (2015).
39. Colomina, M. J. *et al.* Observational study on fluid therapy management in surgical adult patients. *BMC Anesthesiol.* **21**(1), 316 (2021).
40. Ferrando, C. *et al.* Individualised perioperative open-lung approach versus standard protective ventilation in abdominal surgery (iPROVE): A randomised controlled trial. *Lancet Respir. Med.* **6**, 193–203 (2018).

## Acknowledgements

Contributing authors from the Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (IIS Aragón) for this study are cited above. The authors would also like to thank Dr. Pablo Oliver-Forniés for his invaluable comments and suggestions. Statistical analysis was developed by Jorge Luis Ojeda Cabrera (Dept. of Statistical Methods of University of Zaragoza).

## Author contributions

C.A.: methodology, formal analysis, investigation, writing—original draft preparation; A.P.: conceptualization, methodology, investigation, writing—reviewing and editing, supervision; S.O.: conceptualization, methodology, investigation, writing—reviewing and editing, project administration; S.V.: investigation, visualization, validation; J.M.: conceptualization, methodology, investigation, writing—reviewing and editing, supervision. All authors read and approved the final version of the manuscript.

## Funding

Supported by ERDF (FEDER) Operational Programme of Aragon Health Research Institute (IIS Aragón) No. B26\_17D.

## Competing interests

The authors declare no competing interests.

## Additional information

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to C.A.-B.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2022

---

### **Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón)**

**Cristian Aragón-Benedí<sup>1</sup>, Ana Pascual-Bellosta<sup>1</sup>, Sonia Ortega-Lucea<sup>1</sup>,  
Javier Martínez-Ubieto<sup>1</sup>, Luis Alfonso Muñoz-Rodríguez<sup>1</sup>, Guillermo Pérez-Navarro<sup>1</sup>,  
Natividad Quesada-Gimeno<sup>1</sup>, Lucía Tardós-Ascaso<sup>1</sup>, Sara Visiedo-Sánchez<sup>2</sup>, Teresa  
Jiménez-Bernadó<sup>3</sup>, Berta Pérez-Otal<sup>3</sup> & Francisco Romero-Caró<sup>3</sup>**



OPEN

## Model for predicting early and late-onset postoperative pulmonary complications in perioperative patients receiving neuromuscular blockade: a secondary analysis

Cristian Aragón-Benedí<sup>1</sup>✉, Pablo Oliver-Forniés<sup>2</sup>, Ana Pascual-Bellosta<sup>1</sup>, Sonia Ortega-Lucea<sup>1</sup>, José Manuel Ramírez-Rodríguez<sup>3</sup>, Javier Martínez-Ubieto<sup>1</sup> & Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón)<sup>4\*</sup>

Pulmonary complications continue to be the most common adverse event after surgery. The main objective was to carry out two independent predictive models, both for early pulmonary complications in the Post-Anesthesia Care Unit and late-onset pulmonary complications after 30 postoperative days. The secondary objective was to determine whether presenting early complications subsequently causes patients to have other late-onset events. This is a secondary analysis of a cohort study. 714 patients were divided into four groups depending on the neuromuscular blocking agent, and spontaneous or pharmacological reversal. Incidence of late-onset complications if we have not previously had any early complications was 4.96%. If the patient has previously had early complications the incidence of late-onset complications was 22.02%. If airway obstruction occurs, the risk of atelectasis increased from 6.88 to 22.58% ( $p = 0.002$ ). If hypoxemia occurs, the incidence increased from 5.82 to 21.79% ( $p < 0.001$ ). Based on our predictive models, we conclude that diabetes mellitus and preoperative anemia are two risk factors for early and late-onset postoperative pulmonary complications, respectively. Hypoxemia and airway obstruction in Post-Anesthesia Care Unit increased four times the risk of the development of pneumonia and atelectasis at 30 postoperative days.

### Abbreviations

|      |                                       |
|------|---------------------------------------|
| POPC | Postoperative pulmonary complications |
| NMM  | Neuromuscular monitoring              |
| NMB  | Neuromuscular blockade                |
| RNMB | Residual neuromuscular blockade       |
| PACU | Post-anaesthesia care unit            |
| TOF  | Train of four                         |

Pulmonary complications continue to be the most common adverse event after surgery<sup>1,2</sup>. Many surgical, anesthetic, and preoperative factors are involved in their onset; the use of neuromuscular blocking (NMB) agents and the occurrence of residual neuromuscular block (RNMB) is a proven cause in the majority of recent studies<sup>3-5</sup>.

<sup>1</sup>Department of Anesthesia, Resuscitation and Pain Therapy, Miguel Servet University Hospital, 50009 Zaragoza, Spain. <sup>2</sup>Department of Anaesthesia, Resuscitation and Pain Therapy, Mostoles General University Hospital, Mostoles, Madrid, Spain. <sup>3</sup>Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain. <sup>4</sup>Institute for Health Research Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, Spain. \*A list of authors and their affiliations appears at the end of the paper. ✉email: cristianaragon@outlook.com; 591260@unizar.es

However, the use of pharmacological reversal of NMB, and particularly the comparison between neostigmine and sugammadex, remains a controversial factor<sup>6–8</sup>.

The 'Local ASsessment of VEntilatory management during General Anesthesia for Surgery' LAS VEGAS risk score<sup>9</sup>, the 'Assess Respiratory Risk in Surgical Patients in Catalonia' ARISCAT risk score for postoperative pulmonary complications (POPC)<sup>10</sup>, and the 'Lung Injury Prediction Score' LIPS model<sup>11,12</sup>, are three models that identify patients at risk of developing POPC.

These three scores are composed of preoperative patient characteristics and procedure-related characteristics. However, these models do not include predictive factors for the intraoperative management of NMB agents, such as neuromuscular monitoring (NMM)<sup>13</sup> or pharmacological reversal with neostigmine or sugammadex.

The primary objective of this study was to design two independent predictive models. These models will assess early POPC in the post-anesthesia care unit (PACU) and late-onset POPC after 30 postoperative days. We evaluated the possible factors such as the intraoperative history and the NMB to determine which factors are important for predicting these respiratory events. On the other hand, we intend to determine whether presenting early complications in the PACU subsequently causes patients to have other POPC, such as pneumonia or atelectasis.

## Materials and methods

**Study design and setting.** This is a secondary analysis of a previous observational, prospective cohort study including patients undergone general anesthesia with neuromuscular block. The primary study was conducted at Hospital Universitario Miguel Servet in Zaragoza<sup>14</sup> and patient inclusion was performed by a sequential review of cases in a recruitment period from January 2016 to December 2019. As planned, the preliminary study sample size of 714 patients was used, with at least 110 patients per group, calculated with a significant level of 5% and 95% of power.

**Ethics.** This study was accepted by the research ethics committee of our institution with registration code 06/2014 and reauthorized by the Regional Research Ethics Committee of Aragón with number CAB-SUG-2019-01 and EPA19/020 as requested by regional guidelines. This study was performed in line with the principles of the Declaration of Helsinki and this report follows the STROBE reporting guideline.

**Inclusion/exclusion criteria.** Eligible patients must comply with the following inclusion criteria: age over 18 years, American Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status I–III. The exclusion criteria were as follows: ASA IV–V, known neuromuscular disease, diabetes mellitus (DM) with diagnosed neuropathy, pregnancy or lactation, known allergy to neuromuscular-blocking drugs, cardiac surgery, and scheduled admission to the ICU with mechanical ventilation. The patients were selected before the surgery and written informed consent was obtained from all subjects.

**Patient population and anesthesia.** Four cohort groups were established according to the NMB agent used and its reversal: group 1 cisatracurium with no pharmacological reversal, group 2 cisatracurium plus reversal with neostigmine, group 3 rocuronium with no pharmacological reversal, and group 4 rocuronium plus reversal with sugammadex.

The patients recruited were those who were going to receive NMB agents under general anesthesia. Neuromuscular block was performed according to the standard clinical practice chosen by the anesthesiologist in charge with cisatracurium (0.1–0.2 mg/kg) or rocuronium (0.6–1.2 mg/kg). In turn, anesthetic maintenance, use of intraoperative NMM, repeat dosing, and the spontaneous or pharmacological reversal of neuromuscular block at the end of surgery depended on the same anesthesiologist who was blinded at all times to the patient's inclusion in the study.

The pharmacological reversal was used according to the standard clinical practice and usual department protocol in the anesthetic induction. In case of having previously received cisatracurium, neostigmine (0.03–0.05 mg/kg) with atropine (0.02 mg/kg) were administered but if rocuronium was administered, participants received sugammadex (2–4 mg/kg).

**Outcomes and definitions.** The primary outcome of this analysis was the POPC, as defined in other studies, such as ARISCAT, LAS VEGAS, and PERISCOPE<sup>9,10,15</sup>. Early POPC were considered as presenting at least one of the following respiratory events in the PACU: upper airway obstruction, desaturation below 92%, bronchoaspiration, or need for reintubation of the patient.

Moreover, late-onset POPC were defined as presenting at least one respiratory infection-like event, such as pneumonia or atelectasis, in the 30 days after surgery.

**Measurements and data handling.** Patient demographic data and comorbidities recorded are detailed in Table 1. Intraoperative data included the type of surgery, elective or emergency; the type of NMB agent; the use or not of intraoperative quantitative NMM; repeated doses of NMB agent, and the use or not of pharmacological reversal of the neuromuscular block.

For the identification of early POPC, continuous clinical monitoring was performed throughout the patient's stay in the PACU by the research staff, who was blinded and was not involved in the intraoperative care of the patient. In addition, RNMB, defined as a TOF ratio < 0.9, was measured in 100% of the patients at admission to the PACU using a single TOF measurement with an intensity of 40 mA using a TOF-Watch-SX<sup>®</sup> acceleromyography device [Organon, Oss, The Netherlands] calibrated in the operating room before the first dose of NMB.

| Quantitative variables (n)   | Cisatracurium—No Reversor Group<br>n = 176 |       | Cisatracurium + Neostigmine<br>Group<br>n = 112 |       | Rocuronium—No Reversor Group<br>n = 276 |       | Rocuronium + Sugammadex<br>Group<br>n = 150 |       | P-value |                |
|------------------------------|--|-------|---|-------|---|-------|---|-------|---------|----------------|
|                              | Mean                                       | SD    | Mean  | SD    | Mean                                    | SD    | Mean  | SD    | ANOVA   | Kruskal–Wallis |
| Age; years (714)             | 59.81                                      | 17.37 | 60.81   | 16.79 | 60.78                                   | 16.32 | 59.4  | 15.54 | 0.81    | 0.60           |
| Weight; kg (714)             | 70.27                                      | 11.91 | 72.66   | 12.50 | 72.15                                   | 13.28 | 75.46                                       | 16.85 | 0.01*   | 0.11           |
| ASA score (714)              | 2.10                                       | 0.69  | 2.16  | 0.71  | 2.11                                    | 0.67  | 2.14  | 0.66  | 0.89    | 0.88           |
| Qualitative variables (n)    | Percent % (n)                              |       | Percent % (n)                                   |       | Percent % (n)                           |       | Percent % (n)                               |       | CHI2    | Fisher         |
| Male (474)                   | 23.2% (110)                                |       | 16.2% (77)                                      |       | 40.1% (190)                             |       | 20.4% (97)                                  |       | 0.49    | 0.47           |
| Female (240)                 | 27.5% (66)                                 |       | 14.5% (35)                                      |       | 35.8% (86)                              |       | 22.1% (53)                                  |       |         |                |
| COPD (85)                    | 21.1% (18)                                 |       | 16.4% (14)                                      |       | 49.4% (42)                              |       | 12.9% (11)                                  |       | 0.09    | 0.09           |
| OSAS (32)                    | 40.6% (13)                                 |       | 3.1% (1)  |       | 34.3% (11)                              |       | 21.8% (7)                                   |       | 0.07    | 0.06           |
| Restrictive lung disease (8) | 12.5% (1)                                  |       | 25% (2)   |       | 25% (2)                                 |       | 37.5% (3)                                   |       | 0.49    | 0.46           |
| Asthma (14)                  | 35.7% (5)                                  |       | 0% (0)  |       | 42.8% (6)                               |       | 21.4% (3)                                   |       | 0.38    | 0.34           |
| AMI (67)                     | 22.3% (15)                                 |       | 23.8% (16)                                      |       | 35.8% (24)                              |       | 17.9% (12)                                  |       | 0.28    | 0.30           |
| Heart failure (20)           | 20% (4)                                    |       | 15% (3)   |       | 40% (8)                                 |       | 25% (5)                                     |       | 0.94    | 0.96           |
| High blood pressure (329)    | 26.4% (87)                                 |       | 17.6% (58)                                      |       | 37.9% (125)                             |       | 17.9% (59)                                  |       | 0.16    | 0.15           |
| Anemia (62)                  | 30.6% (19)                                 |       | 17.7% (11)                                      |       | 35.4% (22)                              |       | 16.1% (10)                                  |       | 0.54    | 0.53           |
| Chronic renal failure (40)   | 37.5% (15)                                 |       | 17.5% (7)                                       |       | 27.5% (11)                              |       | 17.5% (7)                                   |       | 0.20    | 0.22           |
| DM (131)                     | 23.6% (31)                                 |       | 21.3% (28)                                      |       | 36.6% (48)                              |       | 18.3% (24)                                  |       | 0.25    | 0.26           |
| Dyslipidemia (165)           | 24.2% (40)                                 |       | 18.7% (31)                                      |       | 37.5% (62)                              |       | 19.3% (62)                                  |       | 0.64    | 0.65           |
| Hyperthyroidism (4)          | 0% (0)                                     |       | 25% (1)   |       | 50% (2)                                 |       | 25% (1)                                     |       | 0.71    | 0.76           |
| Hypothyroidism (2)           | 27.2% (6)                                  |       | 13.6% (3)                                       |       | 45.4% (10)                              |       | 13.6% (3)                                   |       | 0.80    | 0.86           |
| Hepatitis (20)               | 35% (7)                                    |       | 20% (4)   |       | 20% (4)                                 |       | 25% (5)                                     |       | 0.36    | 0.29           |
| Dementia (2)                 | 0% (0)                                     |       | 0% (0)  |       | 0% (0)                                  |       | 100% (2)                                    |       | 0.05    | 0.06           |
| Fragility (114)              | 20.1% (23)                                 |       | 17.5% (20)                                      |       | 43.8% (50)                              |       | 18.4% (21)                                  |       | 0.42    | 0.43           |

**Table 1.** Homogeneity and comparison of demographic data and comorbidities between groups. Basic descriptives and tests for the demographic and comorbidities data for each group. All variables have no significant relationship with the groups. In other words, for each of these variables, there was no significant difference between the proportion of patients that were assigned to each type of neuromuscular blocking agent and pharmacological reversal. Quantitative variables: mean and standard deviation (SD) for each group, along with comparing means tests (ANOVA or Kruskal–Wallis). Qualitative variables: quantity or absolute frequency (n), proportion or relative frequency (%—percent) for each group, along with independence tests (Chi2 or Fisher). \*Significance defined as p-value < 0.05. ASA American Society of Anesthesiologists score, COPD Chronic Obstructive Pulmonary Disease, OSAS Obstructive Sleep Apnea Syndrome, AMI Acute Myocardial Infarction, DM Diabetes Mellitus.

In the case of late-onset POPC, the patient's electronic clinical history was consulted, noting any clinical events, laboratory tests, radiological studies, or reports of consultation to primary care or emergency care services during hospital admission or 30 days after surgery.

**Statistical analyses.** To perform data analysis, a descriptive analysis was completed using the mean, standard deviation, and quartiles to summarize quantitative data. For qualitative data, frequency and percentages were used. Different inference techniques were used to detect the relationship between variables. For qualitative variables, a Chi-squared test and a Fisher's test were used, and when proportions were compared for different groups, a difference in proportions test was used. A Kruskal–Wallis test and an ANOVA test were used to study the relationship between a qualitative variable in a quantitative variable.

To predict the occurrence of early and late-onset POPC, two independent logistic regression models were carried out using all the comorbidities (Table 1), patient history, and intraoperative variables described above. For this, the Likelihood-Ratio Test was used to select the variables of the Binomial Generalized Linear Model with logit link that were part of the final models. The modeling process was carried out in stages, eliminating in each stage the variables with a lower significance or equivalently with a higher p-value for the Likelihood-Ratio Test. All variables with a positive coefficient estimate contribute to increasing the incidence, while those with a negative coefficient decrease the incidence.

For all analyses, a statistically significant result is assumed if  $p < 0.05$ . The analysis has been developed with R version 3.4.4 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

**Ethics approval and consent to participate.** The study was first approved by the Ethical and Research Committee of Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain, with registration code 06/2014 (Chairperson J.M. Larrosa Poves) and subsequently it was reauthorized by the Regional Ethics Committee of Aragón (CEICA),

with number CAB-SUG-2019-01 (Chairperson M. Gonzalez Hinjos) as requested by regional guidelines. Written informed consent was obtained from all subjects.

## Results

During the data collection period, 735 patients were recruited, 21 of whom were excluded for the following reasons: 18 patients for missing information and 3 patients for unexpected admission to the Surgical Intensive Care Unit. Finally, a total of 714 patients were included in the study.

Patients were divided into four cohort groups: group 1 cisatracurium with no pharmacological reversal  $n = 176$  (24.64%), group 2 cisatracurium reverted with neostigmine  $n = 112$  (15.68%), group 3 rocuronium with no pharmacological reversal  $n = 276$  (38.65%), and finally, group 4 rocuronium reverted with sugammadex  $n = 150$  (21.03%). The groups were homogeneous, and there were no differences between the groups in patient demographic characteristics or comorbidities ( $p > 0.05$ ) (Table 1).

The percentage of patients who underwent NMM intraoperatively was 30.3% ( $n = 216$ ), with no statistically significant differences between groups ( $p = 0.98$ ). However, the incidence of total RNMB was 23.3% ( $n = 202$ ), with statistically significant differences between groups  $p < 0.001$ . The observed incidence of RNMB between groups according to NMM is detailed in Table 2.

**Early pulmonary complications.** Concerning the first of the questions, we found that 15.27% ( $n = 109$ ) of patients presented some type of early complication. In the total sample, the percentage of hypoxemia was 10.92% ( $n = 78$ ), while the percentage of obstruction was 4.34% ( $n = 31$ ). There were no cases of bronchoaspiration or reintubation in the PACU. The detailed observed incidence of early complications by group and according to intraoperative NMM is detailed in Table 2.

**Late-onset pulmonary complications.** The incidence of late-onset POPC was 8.12% ( $n = 58$ ). Among all the participants, the incidence of pneumonia was 1.68% ( $n = 12$ ), while atelectasis was presented at 6.44% ( $n = 46$ ). Agreeing with these outcomes, the incidence of late-onset complications observed depending on the intraoperative NMM is detailed in Table 2.

**Predictive logistic regression models for early and late-onset pulmonary complications.** Of all comorbidities, only DM showed a positive coefficient estimation. Thus, this predictive model considered that DM increases the incidence of early POPC. However, the type of blocking agent, intraoperative NMM, and pharmacological reversal present a negative coefficient estimate and therefore decrease the incidence of respiratory events in the PACU (Tables 3 and 4).

|            | Cisatracurium—No Reversor Group<br>$n = 176$ |            | Cisatracurium + Neostigmine Group<br>$n = 112$ |             | Rocuronium—No Reversor Group<br>$n = 276$ |            | Rocuronium + Sugammadex Group<br>$n = 150$ |           |
|------------|--|------------|--|-------------|---|------------|--|-----------|
|            | No NMM                                       | Yes NMM    | No NMM   | Yes NMM     | No NMM                                    | Yes NMM    | No NMM                                     | Yes NMM   |
| BNMR       | 58 (44.96%)                                  | 1 (2.12%)  | 23 (31.94%)                                    | 11 (27.50%) | 93 (42.27%)                               | 6 (10.71%) | 4 (5.19%)                                  | 4 (5.47%) |
| Early POPC | 38 (29.45%)                                  | 9 (19.14%) | 14 (19.44%)                                    | 7 (17.50%)  | 29 (13.18%)                               | 5 (8.92%)  | 5 (6.49%)                                  | 2 (2.73%) |
| Late POPC  | 10 (7.75%)                                   | 3 (6.38%)  | 8 (11.11%)                                     | 2 (5%)      | 26 (11.81%)                               | 1 (1.78%)  | 2 (2.59%)                                  | 2 (2.73%) |

**Table 2.** Observed incidence of residual neuromuscular blockade, early and late postoperative pulmonary between groups if exists neuromuscular monitoring. Qualitative variables: quantity or absolute frequency ( $n$ ), proportion or relative frequency (%—percent) for each group, along with independence tests (Chi2). \*Significance defined as  $p$ -value  $< 0.05$ . RNMB Residual neuromuscular blockade, POPC postoperative pulmonary complications, NMM neuromuscular monitoring.

|             | Estimate | Std. error | Z value | Pr(> z ) |
|-------------|----------|------------|---------|----------|
| (Intercept) | - 0.98   | 0.17       | - 5.52  | < 0.001* |
| DM          | 0.72     | 0.24       | 2.90    | 0.003*   |
| Rocuronium  | - 1.11   | 0.21       | - 5.04  | < 0.001* |
| NMM         | - 0.49   | 0.26       | - 1.89  | 0.057    |
| Reversal    | - 0.63   | 0.24       | - 2.59  | 0.009*   |

**Table 3.** Variables and coefficients of the generalized linear model with likelihood-ratio test to predict early postoperative pulmonary complications (hypoxemia and airway obstruction). The table shows the model coefficients, the standard error (Std. Error), the corresponding Z value, and related P values. The most interesting thing is the sign of the coefficients of each of the variables since it indicates the direction of the influence in the response. DM Diabetes Mellitus, NMM neuromuscular monitoring; \*Significance defined as  $Pr(>|z|) < 0.05$ .



| NMB agent     | Intraoperative NMM | Pharmacological reversal | DM  | Probability early POPC (%) |
|---------------|--------------------|--------------------------|-----|----------------------------|
| Cisatracurium | No                 | No                       | No  | 27.2                       |
| Cisatracurium | No                 | No                       | Yes | 43.4                       |
| Rocuronium    | No                 | No                       | No  | 11.1                       |
| Rocuronium    | No                 | No                       | Yes | 20.3                       |
| Cisatracurium | Yes                | No                       | No  | 18.5                       |
| Cisatracurium | Yes                | No                       | Yes | 31.9                       |
| Rocuronium    | Yes                | No                       | No  | 7.02                       |
| Rocuronium    | Yes                | No                       | Yes | 13.4                       |
| Cisatracurium | No                 | Neostigmine              | No  | 16.5                       |
| Cisatracurium | No                 | Neostigmine              | Yes | 28.9                       |
| Rocuronium    | No                 | Sugammadex               | No  | 6.15                       |
| Rocuronium    | No                 | Sugammadex               | Yes | 11.8                       |
| Cisatracurium | Yes                | Neostigmine              | No  | 10.7                       |
| Cisatracurium | Yes                | Neostigmine              | Yes | 19.8                       |
| Rocuronium    | Yes                | Sugammadex               | No  | 3.84                       |
| Rocuronium    | Yes                | Sugammadex               | Yes | 7.59                       |

**Table 4.** Probability of early postoperative pulmonary complications (hypoxemia and airway obstruction) according to diabetes mellitus, neuromuscular blockade, neuromuscular monitoring and reversal (logistic regression model). According to the previous model, the table shows the incidences of residual neuromuscular blockade depending on the use of the neuromuscular blocking drug, the neuromuscular monitoring, and the reversal drug. *NMB* Neuromuscular blockade, *NMM* neuromuscular monitoring, *RNMB* residual neuromuscular blockade.

In the case of late-onset POPC such as pneumonia or atelectasis, of all the preoperative antecedents, only anemia, with a positive coefficient estimate, has a significant effect on our model. Likewise, intraoperative NMM, the type of blocking agent, and its reversal, with a negative coefficient estimate, decrease the incidence of late-onset POPC (Tables 5 and 6).

**Reversal with neostigmine or sugammadex and pulmonary complications.** Regarding the neuromuscular reversal and POPC in the PACU, we saw that the incidence of these complications when cisatracurium was used without pharmacological reversal was 26.70% (n = 47), while if it was reversed with neostigmine it was 18.75% (n = 21), with no statistically significant differences between groups (p = 0.12). If rocuronium was not reversed, the incidence of early complications was 12.32% (n = 34), while if we revert with sugammadex it was 4.67% (n = 7), with statistically significant differences between them (p = 0.01).

The incidence of late-onset complications such as pneumonia or atelectasis observed in the cisatracurium group without reversal was 7.39% (n = 13). Regarding the group using neostigmine, this incidence was 8.93% (n = 10). However, we did not observe any statistically significant differences between both groups (p = 0.637). On studying rocuronium with no pharmacological antagonism, the incidence of late-onset complications was 9.78% (n = 27), and if we reverse with sugammadex, the incidence decreases to 2.67% (n = 4), statistically significant with p = 0.006 (Fig. 1).

In this particular case, the reversal of rocuronium with sugammadex decreases the incidence of hypoxemia (p = 0.012) and atelectasis (p = 0.028), but not that of obstruction (p = 0.45) or pneumonia (p = 0.24).

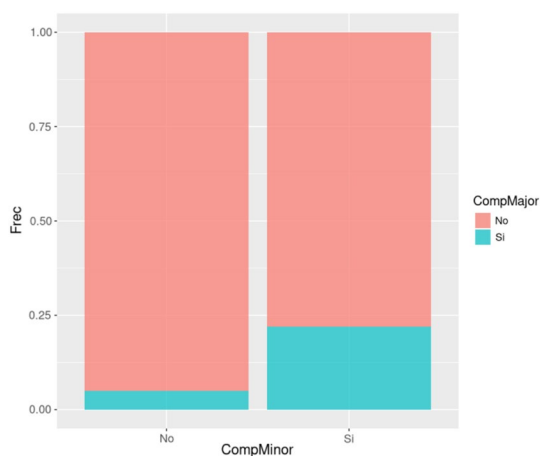
**Early pulmonary complications and their relationship to late-onset complications.** In our patient sample, the incidence of a late-onset POPC if we have not previously had any early complication was

|             | Estimate | Std. error | z value | Pr(> z ) |
|-------------|----------|------------|---------|----------|
| (Intercept) | - 2.25   | 0.25       | - 8.75  | <0.001*  |
| Rocuronium  | - 0.08   | 0.29       | - 0.30  | 0.75     |
| Reversal    | - 0.37   | 0.32       | - 1.15  | 0.24     |
| Anemia      | 0.98     | 0.38       | 2.56    | 0.010*   |
| NMM         | - 0.91   | 0.39       | - 2.28  | 0.022*   |

**Table 5.** Variables and coefficients of the generalized linear model with likelihood-ratio test to predict late postoperative pulmonary complications (pneumonia and atelectasis). The table shows the model coefficients, the standard error (Std. Error), the corresponding Z value, and related P values. The most interesting thing is the sign of the coefficients of each of the variables since it indicates the direction of the influence in the response. *NMM* Neuromuscular monitoring. \*Significance defined as  $\Pr(>|z|) < 0.05$ .

| NMB agent     | Intraoperative NMM | Pharmacological reversal | Anemia | Probability late POPC (%) |
|---------------|--------------------|--------------------------|--------|---------------------------|
| Cisatracurium | No                 | No                       | No     | 9.52                      |
| Rocuronium    | No                 | No                       | No     | 8.78                      |
| Cisatracurium | No                 | Neostigmine              | No     | 6.72                      |
| Rocuronium    | No                 | Sugammadex               | No     | 6.18                      |
| Cisatracurium | No                 | No                       | Yes    | 22.1                      |
| Rocuronium    | No                 | No                       | Yes    | 20.5                      |
| Cisatracurium | No                 | Neostigmine              | Yes    | 16.2                      |
| Rocuronium    | No                 | Sugammadex               | Yes    | 15.1                      |
| Cisatracurium | Yes                | No                       | No     | 4.05                      |
| Rocuronium    | Yes                | No                       | No     | 3.72                      |
| Cisatracurium | Yes                | Neostigmine              | No     | 2.81                      |
| Rocuronium    | Yes                | Sugammadex               | No     | 2.57                      |
| Cisatracurium | Yes                | No                       | Yes    | 10.2                      |
| Rocuronium    | Yes                | No                       | Yes    | 9.40                      |
| Cisatracurium | Yes                | Neostigmine              | Yes    | 7.21                      |
| Rocuronium    | Yes                | Sugammadex               | Yes    | 6.63                      |

**Table 6.** Probability of late-onset postoperative pulmonary complications (pneumonia and atelectasis) according to anemia, neuromuscular blockade, neuromuscular monitoring and reversal (logistic regression model). The table shows, according to the previous model, the incidence of residual neuromuscular blockade for all the possibilities of the neuromuscular blocking drug, neuromuscular monitoring, and reversal drug. *NMB* Neuromuscular blockade drug, *NMM* neuromuscular monitoring, *RNMB* residual neuromuscular blockade.



**Figure 1.** Comparison of early and late-onset postoperative pulmonary complications by groups. *CompMinor* early postoperative pulmonary complications, *CompMajor* late-onset postoperative pulmonary complications.

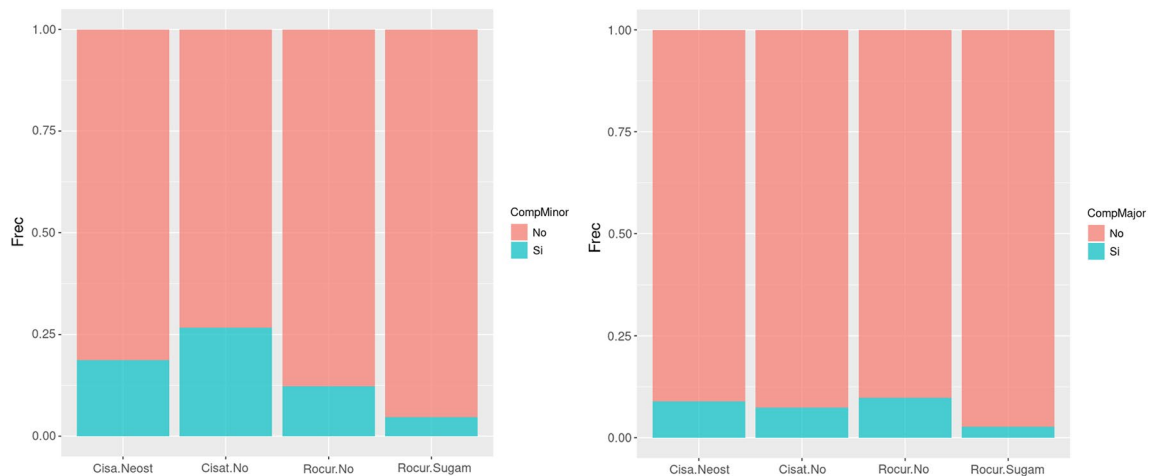
4.96% (n = 30). However, if the patient has previously had any type of early complication the incidence of a late-onset POPC was 22.02% (n = 24), and therefore the risk of suffering other late-onset complications was four times higher (Fig. 2). However, these statistical differences were only for atelectasis ( $p < 0.001$ ) but not for pneumonia ( $p = 0.079$ ).

If airway obstruction occurs, the risk of atelectasis increases from 6.88 to 22.58% ( $p = 0.002$ ), and if hypoxemia occurs, the incidence increases from 5.82 to 21.79% ( $p < 0.001$ ).

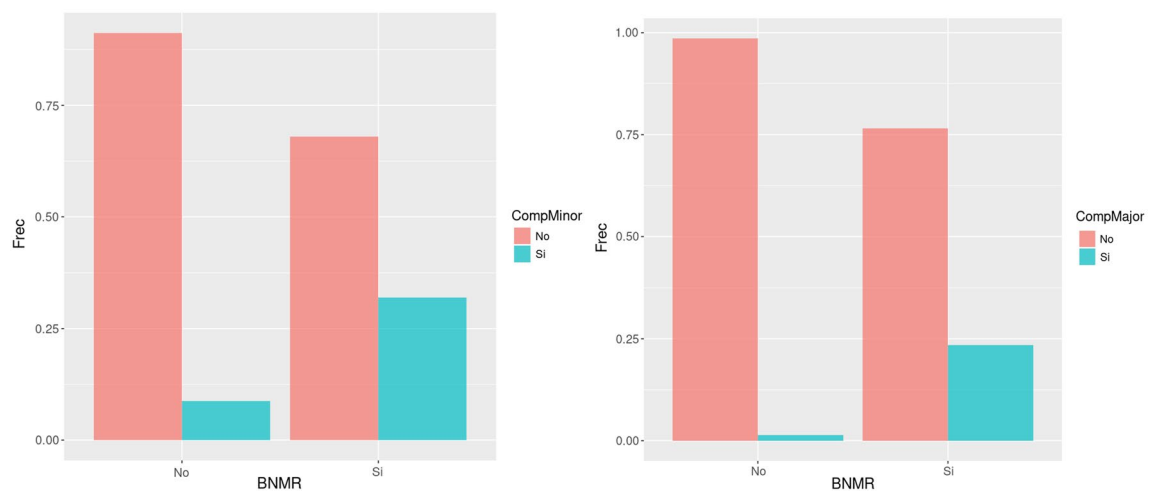
## Discussion

This secondary analysis of a prospective, observational study provides two independent predictive models. These models have determined that DM and anemia are the only preoperative factors capable of predicting the risk of developing POPC, and that pharmacological reversal with sugammadex, but not with neostigmine, is significant to decrease the incidences of hypoxemia and atelectasis in the immediate and late postoperative period.

In the first study<sup>14</sup>, we calculated a predictive model for RNMB and demonstrated its relationship with postoperative pulmonary complications (Fig. 3). In contrast, this second analysis focuses on the predictive model for postoperative pulmonary complications and shows how early pulmonary complications can lead to late-onset complications.



**Figure 2.** Comparison of late-onset postoperative pulmonary complications (pneumonia and atelectasis) if exits early postoperative pulmonary complications (hypoxemia and airway obstruction). *CompMinor* early postoperative pulmonary complications, *CompMajor* late-onset postoperative pulmonary complications.



**Figure 3.** Comparison of early and late-onset postoperative pulmonary by the residual neuromuscular blockade. The figure illustrates the incidence of early and late-onset complications in our sample of patients, classified by the presence or absence of RNMB. Patients with RNMB had an incidence of early POPC of 32% and an incidence of late-onset complications of 23.50%. Patients without RNMB had an incidence of early complications of 8.75% and an incidence of late-onset complications of 1.36%. *BNMR* residual neuromuscular blockade, *CompMinor* early postoperative pulmonary complications, *CompMajor* late-onset postoperative pulmonary complications.

In the case of early complications in the PACU, as can be seen in the results, the use of rocuronium and its reversal with sugammadex, as well as intraoperative monitoring, significantly decreases the risk of developing early complications. On the other hand, DM was the only comorbidity that appears to increase the risk in our patient sample.

In this regard, we can see that if a patient presents DM and we also use cisatracurium with no intraoperative NMM or pharmacological reversal, the probability of having some type of early complication in the PACU is 43.4%. However, if we do perform intraoperative NMM in the same patient and use rocuronium-sugammadex, the incidence of respiratory events in the PACU is 7.5%; that is, it decreases by 35.9%.

On the other hand, the important factors in the occurrence of late-onset complications, such as pneumonia and atelectasis, were anemia, intraoperative NMM, and the type of blocking agent-reverting agent. Therefore, if a patient is anemic, with no intraoperative NMM and no pharmacological reversal, the probability of suffering POPC in the 30 days after surgery is 22.6%. However, this incidence decreases to 3.8%, in the case of monitoring and pharmacological reversal with sugammadex.

Unlike that shown in other studies<sup>10,16,17</sup>, in our models, the ASA index<sup>18</sup> and other comorbidities, such as obstructive sleep apnea<sup>19</sup>, were not capable of predicting an increased risk of this type of respiratory event.

DM and metabolic syndrome have been widely reported as independent risk factors for an increased risk of POPC in the postoperative stage in previous studies<sup>20</sup> and meta-analyses<sup>21,22</sup>.

It should be noted that many patients with DM have specific neurological and neuromuscular dysfunctions<sup>20–22</sup>, though diabetic patients with diagnosed neuropathy were excluded from our study from the start. It has also been shown that subjects with DM and even with prediabetes have reduced respiratory drive under hypoxic conditions, lower forced vital capacity (FVC), lower forced expiratory volume in one second (FEV1), as well as a greater percentage of restrictive spirometric patterns as compared to non-diabetic patients<sup>23–25</sup>.

Moreover, preoperative anemia has already been described in other predictive models such as the ARISCAT score<sup>9</sup>, LAS VEGAS score<sup>10</sup>, and in several studies<sup>3,26</sup> as an independent risk factor for the development of POPC.

**Late-onset complications dependent on early complications.** Nevertheless, we also took a special interest in the association between early complications and the development of late-onset complications. As seen in the results, the risk of suffering atelectasis in the late postoperative period was four times higher in the event of an episode of obstruction or hypoxemia in the immediate postoperative period in the PACU.

The association between postoperative desaturation and the occurrence of atelectasis is due to airway closure and the subsequent decrease in functional residual capacity<sup>27,28</sup>. In fact, according to Alday et al. and Duggan et al., atelectasis may occur in up to 90% of anesthetized patients and should be suspected when oxygenation is affected after surgery<sup>29,30</sup>.

We have already seen that RNMB was related to all POPC, as can be seen in Table 2, in over 90% of the cases in which there was no RNMB, there were no complications of any kind.

**Pharmacological reversal and postoperative pulmonary complications.** Concerning pharmacological reversal and the onset of POPC, we see that reversal with neostigmine does not only not significantly decrease their incidence, but also that in the case of late-onset complications, like pneumonia and atelectasis, it appears to increase it. In contrast, pharmacological reversal with sugammadex decreases the risk of developing hypoxemia in the PACU by three times and the risk of developing atelectasis over the 30 days after surgery by four times.

These results are consistent with data from the study by Krausse et al.<sup>31</sup> or the STRONGER study by Keterpal et al.<sup>32</sup>, a multicenter study with 30026 patients that showed that the administration of sugammadex was associated with a 30% reduction in the risk of POPC as compared to neostigmine.

In contrast, Togioka et al.<sup>16</sup> have shown that although reversal with sugammadex does reduce RNMB by 40%, they found no differences in the development of POPC when compared to neostigmine. Nevertheless, it should be taken into account that, in that study, the definition of hypoxemia was stricter, since it was defined as patients with oxygen saturation below 90%, unlike the criteria of our study or ARISCAT and LAS VEGAS where it was defined as being below 92%<sup>4,9,10</sup>.

However, while some studies, such as Togioka et al.<sup>16</sup>, Abola et al.<sup>28</sup> and Alday et al.<sup>29</sup>, have raised controversy, along with other research such as POPULAR study by Kirmeier et al.<sup>33</sup>, the majority of recent trials have concluded that sugammadex reduces the incidence of POPC<sup>34–37</sup>.

Oh et al.<sup>38</sup> also concluded that the incidence of unplanned readmission at 30 days post-op was 34% lower in patients receiving sugammadex as compared to those who received neostigmine, with the potential economic benefit involved.

Furthermore, in line with our recommendations, the recently published international guidelines, such as those from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care (ESAIC)<sup>39</sup> and American Society of Anesthesiologists (ASA)<sup>40</sup> task forces, emphasize the importance of using both neuromuscular monitoring and pharmacological reversal to minimize RNMB and other complications associated with muscle relaxants during the postoperative period.

**Limitations.** This study has certain limitations. First, this is a single-center observational study<sup>14</sup> that may have certain statistical power limitations for the detection of potential differences compared to the capacity of other multicenter randomized clinical trials. Moreover, there is no consistency in the literature to define a postoperative pulmonary complication. Therefore, the comparison of the outcomes reported is controversial. In addition, we have not analyzed factors such as duration of surgery, location of the surgical incision, ventilation parameters, recruitment maneuvers, and possible analgesic techniques that may contribute to an increase in these complications. In future studies, we will collect data providing information on hospital stay, the potential economic effect, and the reduction of healthcare costs that these preventive measures may entail<sup>41,42</sup>.

## Conclusion

In conclusion, based on the results of our predictive models, it may be concluded that DM and preoperative anemia are two important risk factors for the development of early and late-onset POPC, respectively.

Moreover, hypoxemia and airway obstruction in the PACU affects the subsequent development of pneumonia and atelectasis at 30 postoperative days, so we highly suggest that the best prevention is to minimize the RNMB through intraoperative NMM and the use of rocuronium with pharmacological reversal with sugammadex.

## Data availability

The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author upon reasonable request.

Received: 5 October 2022; Accepted: 21 March 2023

Published online: 31 March 2023

## References

- Kim, N. Y. *et al.* Influence of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex or neostigmine on postoperative quality of recovery following a single bolus dose of rocuronium: A prospective, randomized, double-blinded, controlled study. *J. Clin. Anesth.* **57**, 97–102 (2019).
- Carron, M., Linassi, F. & De Cassai, A. Role of sugammadex in accelerating postoperative discharge: An updated meta-analysis. *J. Clin. Anesth.* **65**, 109895 (2020).
- Garutti, I. *et al.* Spontaneous recovery of neuromuscular blockade is an independent risk factor for postoperative pulmonary complications after abdominal surgery: A secondary analysis. *Eur. J. Anaesthesiol.* **37**, 203–211 (2020).
- Moon, T. S. *et al.* Sugammadex versus neostigmine for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A randomized, double-blinded study of thoracic surgical patients evaluating hypoxic episodes in the early postoperative period. *J. Clin. Anesth.* **64**, 109804 (2020).
- Xará, D., Santos, A. & Abelha, F. Adverse respiratory events in a post-anesthesia care unit. *Arch. Bronconeumol.* **51**, 69–75 (2015).
- Han, J. *et al.* Effects of sugammadex on post-operative pulmonary complications in laparoscopic gastrectomy: A retrospective cohort study. *J. Clin. Med.* **9**, E1232 (2020).
- Cammu, G. Residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: What does the recent evidence demonstrate?. *Curr. Anesthesiol. Rep.* **10**, 131–136 (2020).
- Carron, M., De Cassai, A. & Ippariello, G. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular block: Is it time for sugammadex to replace neostigmine?. *Br. J. Anaesth.* **123**, e157–e159 (2019).
- Neto, A. S. *et al.* The LAS VEGAS risk score for prediction of postoperative pulmonary complications: An observational study. *Eur. J. Anaesthesiol.* **35**, 691–701 (2018).
- Mazo, V. *et al.* Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology* **121**, 219–231 (2014).
- Kor, D. J. *et al.* Derivation and diagnostic accuracy of the surgical lung injury prediction model. *Anesthesiology* **115**, 117–128 (2011).
- Kor, D. J. *et al.* Predicting risk of postoperative lung injury in high-risk surgical patients: A multicenter cohort study. *Anesthesiology* **120**, 1168–1181 (2014).
- Thomsen, J. L. D., Staehr-Rye, A. K., Mathiesen, O., Hägi-Pedersen, D. & Gätke, M. R. A retrospective observational study of neuromuscular monitoring practice in 30,430 cases from six Danish hospitals. *Anaesthesia* **75**, 1164–1172 (2020).
- Aragón-Benedí, C. *et al.* Predictive study of pharmacological reversal for residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: A prospective, observational, cohort study. *Sci. Rep.* **12**, 14955 (2022).
- Esteves, S. *et al.* Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: An observational multicentre study in Portugal. *Eur. J. Anaesthesiol.* **30**, 243–249 (2013).
- Togioka, B. M. *et al.* Randomised controlled trial of sugammadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. *Br. J. Anaesth.* **124**, 553–561 (2020).
- Gupta, R. M., Parvizi, J., Hanssen, A. D. & Gay, P. C. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: A case-control study. *Mayo Clin. Proc.* **76**, 897–905 (2001).
- Kara, S., Küpeli, E., Yılmaz, H. E. B. & Yabanoğlu, H. Predicting pulmonary complications following upper and lower abdominal surgery: ASA vs. ARISCAT risk index. *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* **48**, 96–101 (2020).
- Hafeez, K. R. *et al.* Postoperative complications with neuromuscular blocking drugs and/or reversal agents in obstructive sleep apnea patients: A systematic review. *BMC Anesthesiol.* **18**, 91 (2018).
- Zhang, R.-H. *et al.* Non-linear association between diabetes mellitus and pulmonary function: A population-based study. *Respir. Res.* **21**, 292 (2020).
- Saini, M. *et al.* Pulmonary pathology among patients with type 2 diabetes mellitus: An updated systematic review and meta-analysis. *Curr. Diabetes Rev.* **16**, 759–769 (2020).
- Norris, P., Viljoen, B., Ralph, N., Gow, J. & Silvey, N. Risk of postoperative pulmonary complications in adult surgical patients with metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis protocol. *Syst. Rev.* **8**, 308 (2019).
- Sánchez, E. *et al.* Lung function measurements in the prediabetes stage: Data from the ILERVAS Project. *Acta Diabetol.* **56**, 1005–1012 (2019).
- Lauruschkat, A. H. *et al.* Diabetes mellitus as a risk factor for pulmonary complications after coronary bypass surgery. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **135**, 1047–1053 (2008).
- Lawlor, D. A., Ebrahim, S. & Smith, G. D. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: Findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia* **47**, 195–203 (2004).
- Fowler, A. J. *et al.* Association of preoperative anaemia with postoperative morbidity and mortality: An observational cohort study in low-, middle-, and high-income countries. *Br. J. Anaesth.* **121**, 1227–1235 (2018).
- Cappellini, I. *et al.* Recovery of muscle function after deep neuromuscular block by means of diaphragm ultrasonography and adductor of pollicis acceleromyography with comparison of neostigmine vs. sugammadex as reversal drugs: Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* **19**, 135 (2018).
- Abola, R. E. *et al.* A randomized-controlled trial of sugammadex versus neostigmine: Impact on early postoperative strength. *Can. J. Anaesth.* **67**, 959–969 (2020).
- Alday, E., Muñoz, M., Planas, A., Mata, E. & Alvarez, C. Effects of neuromuscular block reversal with sugammadex versus neostigmine on postoperative respiratory outcomes after major abdominal surgery: A randomized-controlled trial. *Can. J. Anaesth.* **66**, 1328–1337 (2019).
- Duggan, M. & Kavanagh, B. P. Atelectasis in the perioperative patient. *Curr. Opin. Anaesthesiol.* **20**, 37–42 (2007).
- Krause, M. *et al.* Neostigmine versus sugammadex for reversal of neuromuscular blockade and effects on reintubation for respiratory failure or newly initiated noninvasive ventilation: An interrupted time series design. *Anesth. Analg.* **131**, 141–151 (2020).
- Kheterpal, S. *et al.* Sugammadex versus neostigmine for reversal of neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications (STRONGER): A multicenter matched cohort analysis. *Anesthesiology* **132**, 1371–1381 (2020).
- Kirmeier, E. *et al.* Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): A multicentre, prospective observational study. *Lancet Respir. Med.* **7**, 129–140 (2019).
- Ünal, D. Y. *et al.* Comparison of sugammadex versus neostigmine costs and respiratory complications in patients with obstructive sleep apnoea. *Turk. J. Anaesthesiol. Reanim.* **43**, 387–395 (2015).
- Li, G. *et al.* Postoperative pulmonary complications' association with sugammadex versus neostigmine: A retrospective registry analysis. *Anesthesiology* **134**, 862–873 (2021).
- Yu, Y. *et al.* Sugammadex versus neostigmine for neuromuscular block reversal and postoperative pulmonary complications in patients undergoing resection of lung cancer. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* **36**, 3626–3633 (2022).

37. Colquhoun, D. A., Vaughn, M. T., Bash, L. D., Janda, A., Shah, N., Ghaferi, A. *et al.* Association between the choice of reversal agent for neuromuscular block and postoperative pulmonary complications in patients at increased risk undergoing non-emergency surgery: STIL-STRONGER, a multicentre matched cohort study. *Br. J. Anaesth.* (2022).
38. Oh, T. K. *et al.* Retrospective analysis of 30-day unplanned readmission after major abdominal surgery with reversal by sugammadex or neostigmine. *Br. J. Anaesth.* **122**, 370–378 (2019).
39. Thilen, S. R. *et al.* 2023 American society of anesthesiologists practice guidelines for monitoring and antagonism of neuromuscular blockade: A report by the american society of anesthesiologists task force on neuromuscular blockade. *Anesthesiology* **138**, 13–41 (2023).
40. Fuchs-Buder, T. *et al.* Peri-operative management of neuromuscular blockade: A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur. J. Anaesthesiol.* **40**, 82–94 (2023).
41. Martínez-Ubieto, J. *et al.* Economic impact of improving patient safety using Sugammadex for routine reversal of neuromuscular blockade in Spain. *BMC Anesthesiol.* **21**, 55 (2021).
42. Bose, S., Xu, X. & Eikermann, M. Does reversal of neuromuscular block with sugammadex reduce readmission rate after surgery?. *Br. J. Anaesth.* **122**, 294–298 (2019).

## Acknowledgements

Contributing authors from the Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of the Institute for Health Research Aragón (IIS Aragón) for this study are cited above. Statistical analysis was developed by Jorge Luis Ojeda Cabrera (Dept. of Statistical Methods of the University of Zaragoza).

## Author contributions

C.A.-B.: Methodology, formal analysis, investigation, writing-original draft preparation; P.O.-F.: Investigation, visualization, validation; A.P.-B.: Conceptualization, methodology, investigation, writing-reviewing and editing, supervision; S.O.-L.: Conceptualization, methodology, investigation, writing- reviewing and editing, project administration; J.M.R.-R.: Writing-reviewing and editing. J.M.-U.: Conceptualization, methodology, investigation, writing-reviewing and editing, supervision. All authors read and approved the final version of the manuscript.

## Funding

Supported by ERDF (FEDER) Operational Programme of Aragon Health Research Institute (IIS Aragón) No. B26\_17D.

## Competing interests

The authors declare no competing interests.

## Additional information

**Correspondence** and requests for materials should be addressed to C.A.-B.

**Reprints and permissions information** is available at [www.nature.com/reprints](http://www.nature.com/reprints).

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2023

## Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón)

Cristian Aragón-Benedí<sup>1</sup>, Ana Pascual-Bellosta<sup>1</sup>, Sonia Ortega-Lucea<sup>1</sup>, Javier Martínez-Ubieto<sup>1</sup>, Luis Alfonso Muñoz-Rodríguez<sup>1</sup>, Guillermo Pérez-Navarro<sup>1</sup>, Natividad Quesada-Gimeno<sup>1</sup>, Mariana Hormigón-Ausejo<sup>1</sup>, Raquel de Miguel-Garijo<sup>1</sup>, Teresa Jiménez-Bernadó<sup>3</sup>, Berta Pérez-Otal<sup>3</sup> & Carmen Heredia-Coca<sup>4</sup>

RESEARCH ARTICLE

Open Access



# Economic impact of improving patient safety using Sugammadex for routine reversal of neuromuscular blockade in Spain

J. Martinez-Ubieto<sup>1</sup>, C. Aragón-Benedí<sup>2</sup>, J. de Pedro<sup>3</sup>, L. Cea-Calvo<sup>3</sup>, A. Morell<sup>4</sup>, Y. Jiang<sup>5</sup>, S. Cedillo<sup>6</sup>, P. Ramírez-Boix<sup>3\*</sup> and A. M. Pascual-Bellosta<sup>1</sup>

## Abstract

**Background:** Neuromuscular blocking (NMB) agents are often administered to facilitate tracheal intubation and prevent patient movement during surgical procedures requiring the use of general anesthetics. Incomplete reversal of NMB, can lead to residual NMB, which can increase the risk of post-operative pulmonary complications. Sugammadex is indicated to reverse neuromuscular blockade induced by rocuronium or vecuronium in adults. The aim of this study is to estimate the clinical and economic impact of introducing sugammadex to routine reversal of neuromuscular blockade (NMB) with rocuronium in Spain.

**Methods:** A decision analytic model was constructed reflecting a set of procedures using rocuronium that resulted in moderate or deep NMB at the end of the procedure. Two scenarios were considered for 537,931 procedures using NMB agents in Spain in 2015: a scenario without sugammadex versus a scenario with sugammadex. Comparators included neostigmine (plus glycopyrrolate) and no reversal agent. The total costs for the healthcare system were estimated from the net of costs of reversal agents and overall cost offsets via reduction in postoperative pneumonias and atelectasis for which incidence rates were based on a Spanish real-world evidence (RWE) study. The model time horizon was assumed to be one year. Costs were expressed in 2019 euros (€) and estimated from the perspective of a healthcare system. One-way sensitivity analysis was carried out by varying each parameter included in the model within a range of +/- 50%.

**Results:** The estimated budget impact of the introduction of sugammadex to the routine reversal of neuromuscular blockade in Spanish hospitals was a net saving of €57.1 million annually. An increase in drug acquisition costs was offset by savings in post-operative pulmonary events, including 4806 post-operative pneumonias and 13,996 cases of atelectasis. The total cost of complications avoided was €70.4 million. All parameters included in the model were tested in sensitivity analysis and were favorable to the scenario with sugammadex.

(Continued on next page)

\* Correspondence: [paula.ramirez1@merck.com](mailto:paula.ramirez1@merck.com)

<sup>3</sup>MSD, Madrid, Spain

Full list of author information is available at the end of the article



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

(Continued from previous page)

**Conclusions:** This economic analysis shows that sugammadex can potentially lead to cost savings for the reversal of rocuronium-induced moderate or profound NMB compared to no reversal and reversal with neostigmine in the Spanish health care setting. The economic model was based on data obtained from Spain and from assumptions from clinical practice and may not be valid for other countries.

**Keywords:** Neuromuscular blocking agents, Sugammadex, Economic impact, Spain, Safety, Surgical procedures, Reversal agents

## Background

Neuromuscular blocking (NMB) agents are administered routinely during surgical procedures to provide muscle relaxation, facilitate the insertion of an endotracheal tube, and prevent patient movement during surgical procedures requiring use of general anesthetics [1].

When neuromuscular blockade is no longer needed to be maintained, patients may either be allowed to spontaneously recover neuromuscular function or be administered a pharmacological reversal agent for more rapid recovery. Spontaneous reversal is neither rapid nor of predictable duration, so frequently, patients may be inadvertently extubated while still experiencing residual neuromuscular blockage [2].

The acetylcholinesterase inhibitor neostigmine is commonly used for reversal of moderate neuromuscular blockade when at least the second twitch (T2) of a train-of-four (TOF) stimulation is present. Recovery of neuromuscular function using neostigmine is also not rapid and its duration may not be predictable [3] which can lead to an extubation of patients while they are still experiencing residual neuromuscular blockage, and, in consequence, the risk of post-operative pulmonary complications including hypoxemia, difficulty breathing and swallowing, upper airway problems, hypercapnia, slurred speech, blurred vision and impaired clinical recovery after surgery [2–10].

This increase in postoperative morbidity can lead to increased length of stay in the post-anesthetic recovery units (PACU), an increased hospital length of stay, and, an increase in the needs and costs of health services [4, 11, 12].

In the past years, new pharmacological alternatives for reversal of neuromuscular blockade have been introduced. Sugammadex (Bridion®, Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA) a modified gamma-cyclodextrin, is a reversal agent available in Spain since 2009 and indicated to reverse neuromuscular blockade induced by the NMB agents rocuronium or vecuronium in adults [13].

In clinical trials, sugammadex has been shown to produce much more rapid and predictable reversal of neuromuscular block compared to neostigmine, in the absence of anti-muscarinic side effects and, in trials where quantitative neuromuscular monitoring was not

required, a steep reduction in the incidence of residual NMB [11, 14–17].

In recent years, the number of national and international studies that highlight the increase in complications associated with residual NMB has increased. The frequency of residual NMB ranges between 24 and 32% according to the most recent series, although it has been generally estimated between 6 and 80% depending on the scope of the evaluation, placing it as the main complication in patients undergoing general anesthesia [5, 12, 18–24].

The RECITE-US study estimated the burden and associated risk factors of residual NMB during routine U.S. hospital care. The results of this prospective study showed that 64.7% of the patients had residual NMB (TOF ratio < 0.9%) despite neostigmine administration [25].

At national level, there are several observational studies that evaluate the incidence of residual NMB in Spain [26, 27]. A prospective multicenter study conducted in 26 Spanish hospitals found that 26.7% of a general surgical population in Spain showed residual NMB in the Postanesthesia Care Unit (PACU). Patient-related and procedure-related factors such as female gender, longer duration of surgery, use of benzyl-isoquinolines or halogenated anesthetic use, lack of intraoperative neuromuscular monitoring, and use of neostigmine as reversal agent or no pharmacological reversal were more prevalent in patients showing residual NMB in the immediate postoperative period [26]. Martinez-Ubieto et al. conducted a prospective observational study of cohorts to evaluate the incidence of Postoperative Residual Curarization (PORC) in the PACU and its relation to the type of muscle relaxant and reversal agent used in 558 patients operated under general anesthesia. In this study, the incidence of residual NMB was much lower when the NMB and reversal agent administered were rocuronium/sugammadex (1.15%) than when it was cisatracurium/neostigmine (28.6%) or when no reversal agent was used (34%) [27].

Currently, reversal of NMB continues to be a safety issue, and so far, the studies related to reversal of NMB at a national level in Spain have focused on pathophysiological, clinical and epidemiological aspects. The aim of



this analysis is to estimate the economic impact of introducing sugammadex for routine reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade in Spain.

## Methods

### Model overview

Methodologically, a budget impact analysis makes it possible to evaluate anticipated expenditures for healthcare systems planning to adopt new interventions or introduce changes to the current clinical practice [28]. We developed a budget impact model that projected the aggregated annual net economic impact of using sugammadex instead of neostigmine or no reversal agent in a proportion of procedures where rocuronium is administered. The model was constructed in Microsoft® Excel® 2016 (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA).

We collected data from international literature and from official Spanish healthcare databases. Where the available information was insufficient, or data from Spanish sources were considered inaccurate, estimations were provided by an expert panel of Spanish researchers.

The budget impact analysis has been developed in accordance with the Principles of Good Practice for Budget Impact Analysis of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) [28].

### Model description

This budget impact is based on a comparison between two hypothetical scenarios:

- The current scenario: which represents a situation where sugammadex is not available for routine reversal of NMB
- The alternative scenario: where sugammadex is included as a reversal agent in surgical procedures with moderate and deep NMB.

### Time horizon

The budget impact model projected the economic impact of the introduction of sugammadex in Spain over a one-year time horizon.

### Perspective

The perspective used in this analysis is the Spanish National Healthcare System which only considers direct costs. Pharmacological cost of rocuronium and the reversal agents (neostigmine/atropine and sugammadex) and direct costs of the clinical outcomes were included in the model.

### Procedures

Fifteen types of surgical procedures in which using NMB agents is more frequent were included in the model: appendectomies, hernia repairs, cholecystectomies,

colorectal resections, gastric surgeries, intracranial surgeries, spinal cord surgeries, femur surgeries, hip fracture repairs, knee fracture repairs, bronchoscopies or laryngoscopies, vocal cord surgeries, thyroid gland surgeries, prostatectomies, hysterectomies and oophorectomies. Local data from nearly 93% of Spanish public and private hospitals estimated that the annual number of these procedures in 2015 was 733,876 [29] (Table 1). According to Olesnicky et al. [30] cohort study, 73.3% of surgical procedures would use a NMB agent during the surgical procedure.

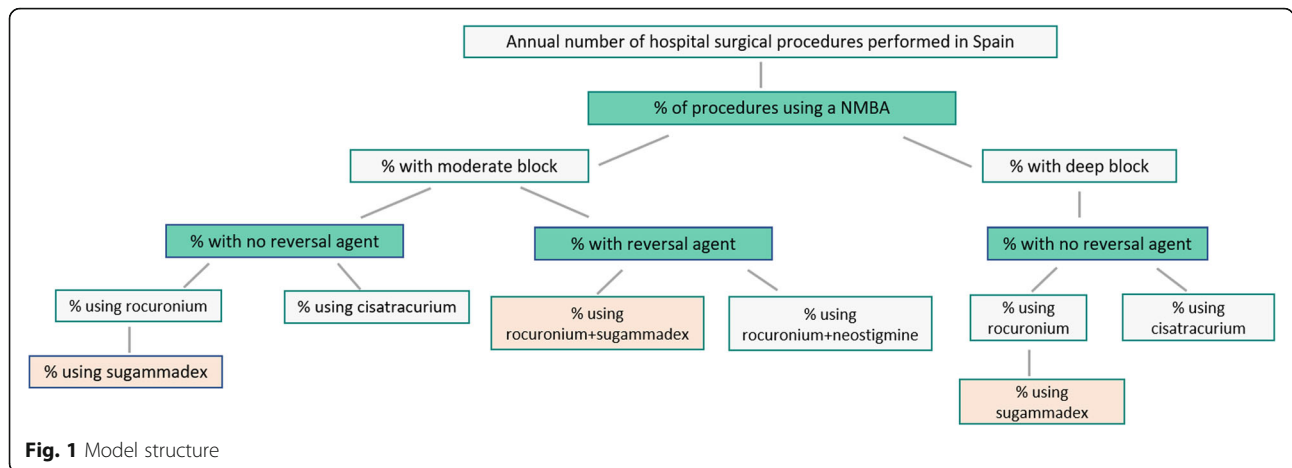
The model differentiated between moderate NMB (in our analysis defined as TOF: 1 to 2 twitches) and deep NMB (defined as TOF = 0 and post-tetanic count of 1 to 2). We assumed a split of 80% procedures with moderate NMB and 20% procedures with deep NMB. As there was no literature available from Spain, this assumption was made based on internal market research data, that was validated by experts according to their hospital clinical practice. (Fig. 1).

### Reversal agents

Rocuronium and cisatracurium are the neuromuscular blocking agents included in the model, as vecuronium is not available in our country, representing more than 90% of the market. However, sugammadex is not indicated to reverse cisatracurium-induced NMB [13]. Therefore, the model considered a proportion of instances of cisatracurium use which can be switched to rocuronium, permitting the introduction of sugammadex. It was assumed that 50% of instances in which

**Table 1** Number of surgical procedures carried out in Spain (2015)

| Type of                           | Number of surgical procedures |
|-----------------------------------|-------------------------------|
| Appendectomies                    | 44,593                        |
| Hernia Repairs                    | 70,618                        |
| Cholecystectomies                 | 72,483                        |
| Colorectal resections             | 82,435                        |
| Gastric surgeries                 | 123,401                       |
| Intracranial surgeries            | 20,411                        |
| Spinal cord surgeries             | 49,069                        |
| Femur surgeries                   | 21,415                        |
| Hip fracture repairs              | 42,120                        |
| Knee fracture repairs             | 52,493                        |
| Bronchoscopies/Laryngoscopies     | 21,599                        |
| Vocal cord surgeries              | 25,673                        |
| Thyroid gland surgeries           | 21,945                        |
| Prostatectomies                   | 31,332                        |
| Hysterectomies and oophorectomies | 54,289                        |
| Total annual number               | 733,876                       |



cisatracurium was used were switched to rocuronium in the alternative scenario using sugammadex as reversal agent. According to the prospective observational study by Martinez-Ubieto et al. [27], rocuronium was administered in 64% of those procedures (Table 2). Due to lack of local data differentiating between moderate and deep NMB, it was assumed the same agent distribution for both. In the cases where neostigmine was considered for reversal it would be co-administered with the anti-muscarinic agent atropine, so the model reflected the co-administration of these two agents.

**Clinical parameters**

The use of sugammadex and neostigmine has been associated with a risk reduction of two pulmonary complications (atelectasis and post-operative pneumonias). According to the data available when the analysis was performed, both complications were considered as post-operative events of interest for the present analysis [27, 31]. In the case of the risk of post-operative pneumonia, the data combined two

sources of information: the Spanish observational studies [27, 31] and a clinical trial [25]. The same risk of post-operative complications was assumed for both for moderate and deep NMB; this point was validated by the expert panel.

Proportion of risk of post-operative events with sugammadex or neostigmine/no reversal are presented in Table 2.

**Costs**

List prices of NMB and reversal agents were obtained from Botplus (2019) [32]. A 7.5% discount was applied to drug costs according to Spanish law [33]. Drug costs for specific combinations of NMB agents, reversal agents and block depths are summarized in Table 2. To standardize the cost per dose per patient between different NMB and reversal agents, an average patient weight of 75 kg was assumed. The dose of sugammadex used for NMB reversal was 4 mg/kg for deep NMB and 2 mg/kg for moderate NMB according to the phase III clinical

**Table 2** Model clinical parameters values: base case

| Parameter  | Value                           |                 |                    |                 |
|--|---------------------------------|-----------------|--------------------|-----------------|
| Annual number of hospital surgical procedures                      | 733,876                         |                 |                    |                 |
| Procedures utilizing an NMBA                                       | 73.3%                           |                 |                    |                 |
| Type of block  | Moderate: 80%                   |                 | Deep: 20%          |                 |
| Reversal agent use (neostigmine)                                   | No reversal agent:              | Reversal agent: | No reversal agent: | Reversal agent: |
|  | 68.0%                           | 32.0%           | 68.0%              | 32.0%           |
| Instances with use of rocuronium                                   | 64.0%                           | 43.5%           | 64.0%              | 43.5%           |
| Instances with use of cisatracurium                                | 25.0%                           | 25.0%           | 25.0%              | 25.0%           |
| Instances with use of other agents                                 | 11.0%                           | 31.5%           | 11.0%              | 31.5%           |
| Proportion of instances where cisatracurium switched to rocuronium | 50.0%                           | 50.0%           | 50.0%              | 50.0%           |
|  | Neostigmine / No reversal agent |                 | Sugammadex         |                 |
| Risk of post-operative atelectasis                                 | 7.3%                            |                 | 1.1%               |                 |
| Risk of post-operative pneumonia                                   | 4.0%                            |                 | 1.9%               |                 |

**Table 3** Model economic parameters: base case

| Pharmacological costs                    |             |           |                 |
|--|-------------|-----------|-----------------|
| Agent                                    | Dose        | Drug Cost | Source          |
| Sugammadex (moderate block) <sup>a</sup> | 2 mg        | €51.34    | BotPlus         |
| Sugammadex (deep block) <sup>a</sup>     | 4 mg        | €102.68   | BotPlus         |
| Neostigmine/Atropine                     | 0.5 mg/2 mg | €0.46     | BotPlus         |
| Rocuronium                               | 0.6 mg      | €1.80     | BotPlus         |
| Post-operative event                     |             | Cost      | Source          |
| Atelectasis                              |             | €4999.40  | DRG cost. MoH   |
| Pneumonia                                |             | €4449.72  | eSalud. Oblikue |

<sup>a</sup>An average patient weight of 75 kg was assumed in estimating the cost per dose, with vial wastage of any unused amount

trials described in the sugammadex label [13]. Vial wastage of any unused amount was not considered.

Costs for post-operative atelectasis were derived from the cost per diagnosis-related group (DRG) provided by the Spanish Ministry of Health official statistical site [29]. In the case of post-operative pneumonia, the cost per event was retrieved from regional tariffs extracted from eSalud database [34] (Table 3). Cost of post-operative complications were inflated to € 2019. Following the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) Principles of Good Practice for budget impact analysis costs were not discounted due to the short time horizon used.

Cost offsets obtained from reducing post-operative pulmonary events with sugammadex compared with neostigmine or no pharmacological reversal were calculated by multiplying the expected number of events (with/without sugammadex) by the cost of each event and calculating the difference between the two scenarios (Fig. 2).

**Sensitivity analysis**

Deterministic sensitivity analysis (DSA) was carried out by varying the following parameters included in the

model within a range of +/- 50%: proportion of procedures using an NMB agent, risk of post-operative events, cost per event, proportion of cases when sugammadex is used in moderate block and proportion of instances where cisatracurium is switched to rocuronium, proportion of instances rocuronium is used given each reversal agent.

**Model outputs**

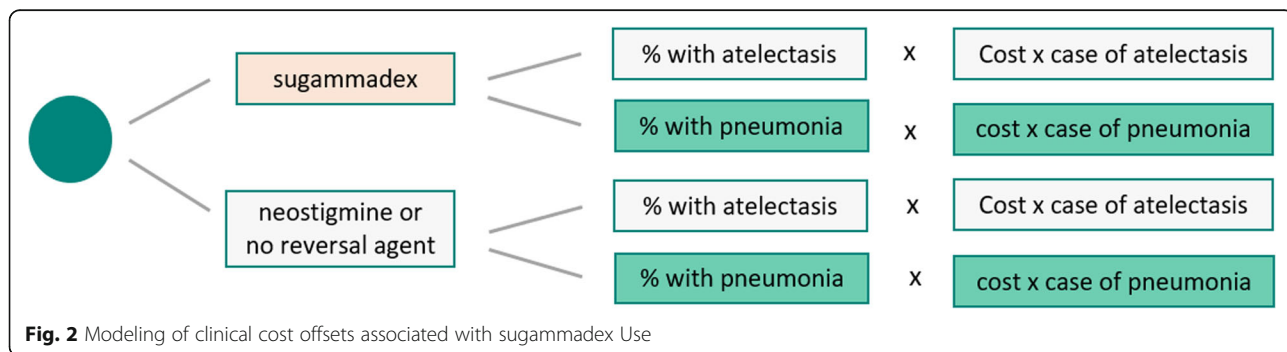
The results of the analysis are presented in two levels:

- 1) at procedure level: budget impact of utilizing sugammadex for a specific patient versus neostigmine or non-pharmacological reversal for a single operating room procedure
- 2) at national level: aggregate budget impact of using sugammadex versus neostigmine or no pharmacological reversal for all procedures for whom sugammadex could be used at national level.

**Results**

At procedure level, the introduction of sugammadex is projected to result into a net saving of €249.82 per procedure where this agent could be used (31.2% of the total number of procedures included). Considering the total annual number of hospital surgical procedures, regardless of sugammadex usage, the average net saving per procedure projected was €73.88 (Table 4).

At national level, from the total of 733,876 target procedures considered, sugammadex was used in 228,863 of them (147,542 with rocuronium and no reversal, and 81,321 rocuronium and neostigmine in the prior scenario). The estimated budget impact of the routine introduction of sugammadex in Spanish hospitals was projected to a net saving of €57.1 million annually (Table 5). An increase in drug acquisition costs was offset by savings in post-operative pulmonary events including 4806 post-operative pneumonias (reduction of 52% compared to prior scenario) and 13,996 cases of



**Fig. 2** Modeling of clinical cost offsets associated with sugammadex Use

**Table 4** Procedure-level net budget impact

| Block Depth At Reversal | Prior NMBA & Reversal Agent  | Prior Scenario Drug Costs | Alternative Scenario (incl. sugammadex) Drug Costs | Total Cost Offsets From Clinical Events Avoided | Net Cost Savings |
|-------------------------|--|---------------------------|--|---|------------------|
| Moderate                | Rocuronium + No reversal   | €1.80                     | €53.14   | €307.61   | -€256.27         |
| Moderate                | Rocuronium + Neostigmine   | €2.27                     | €53.14   | €307.61   | -€256.73         |
| Deep                    | Rocuronium + No reversal   | €1.80                     | €104.48  | €307.61   | -€204.93         |
|                         | Average per procedure using Sugammadex   | €1.97                     | €59.76   | €307.61   | -€249.82         |
|                         | <b>Average across all surgical procedures (regardless of sugammadex usage)</b> | <b>€0.58</b>              | <b>€17.67</b>                                      | <b>€90.97</b>                                   | <b>-€73.88</b>   |

atelectasis (reduction of 84% compared to prior scenario). The total cost of complications avoided was projected to €70.4 million) (Table 6).

### Sensitivity analysis

All scenarios tested in the deterministic sensitivity analysis were favorable to the scenario where sugammadex was used (Fig. 3) resulting in cost-saving strategies. According to the sensitivity analysis, the proportion of procedures using a NMB agent and the risk of postoperative atelectasis or pneumonia were the parameters with the greatest impact on the results of the economic model.

### Discussion

Several studies showed that sugammadex can reduce the risk of residual NMB, enhancing operating room efficiency [26, 27]; however, few studies have assessed the economic impact of the improvement of safety outcomes related to the use of sugammadex. In our knowledge, this is the first study to estimate the economic impact of sugammadex based on Spanish real-world data.

There is still a significant incidence of residual NMB in the immediate postoperative period. As it was previously mentioned, different studies described no pharmacological reversal, or reversal with neostigmine as a procedure-related factor more prevalent in patients with pulmonary complications in PACU [26, 27]. Furthermore, an increase number of atelectasis and pneumonias was found in patients who presented residual NMB in the immediate postoperative period and were

reversed with neostigmine or spontaneously [22, 23, 35]. Also, the latest study of Capellini et al. [36] evaluated through ultrasound scan the contraction and diaphragmatic movement of patients reversed with neostigmine versus patients with sugammadex. This study concluded that in patients reversed with neostigmine, complete recovery of basal diaphragm function is poorer compared to patients reversed with sugammadex.

This evidence stays in line with other studies where the incidence of postoperative residual neuromuscular blockade was assessed by TOF and where the incidence of atelectasis was higher (7.61%) when reversed with neostigmine compared to patients who were administered sugammadex (1.15%) [27, 31].

Therefore, it is crucial to understand the importance of routine use of reversal agents to avoid the occurrence of complications associated with the neuromuscular blocking drugs resulting in a cost-effective strategy [37–39].

In 2010, two economic analyses assessed the efficiency of reversal agents. The study carried out by Mandim el al [40] showed that the cost per minute of the reversal with sugammadex (\$8.34) was lower compared to neostigmine (\$104.86). On the other hand, in the UK, Paton et al. [41] conducted a systematic review of randomized controlled trials of sugammadex compared with neostigmine and an economic assessment of sugammadex for the reversal of moderate or deep NMB was performed. The study concluded that the reduction in recovery time associated with sugammadex versus neostigmine was 23.37

**Table 5** Annual country-level net budget impact

| Block Depth At Reversal | Prior NMBA & Reversal Agent | Prior Scenario Drug Costs | Alternative Scenario (incl. sugammadex) Drug Costs | Total Cost Offsets From Clinical Events Avoided | Net Cost Savings    |
|-------------------------|-----------------------------|---------------------------|--|---|---------------------|
| Moderate                | Rocuronium + No reversal    | €212,903                  | €6,272,453   | €36,308,198                                     | -€30,248,647        |
| Moderate                | Rocuronium + Neostigmine    | €184,369                  | €4,321,505   | €25,015,106                                     | -€20,877,969        |
| Deep                    | Rocuronium + No reversal    | €53,225                   | €3,083,001   | €9,077,049                                      | -€6,047,274         |
|                         | <b>Total Budget Impact</b>  | <b>€450,498</b>           | <b>€13,676,960</b>                                 | <b>€70,400,354</b>                              | <b>-€57,173,892</b> |

**Table 6** Number of post-operative events and costs avoided (national-level results)

| Block Depth At Reversal | Prior NMBA & Reversal Agent | Number of Post-operative events (Prior Scenario)                         | Number of Post-operative events (Alternative Scenario) | Costs of post-operative events (Prior scenario)          | Costs of post-operative events (Alternative scenario) |
|-------------------------|-----------------------------|--|--|--|---|
| Moderate                | Rocuronium + No reversal    | 13,296   | 3599   | €54,335,758  | €18,027,560   |
| Moderate                | Rocuronium + Neostigmine    | 9161   | 2480   | €37,435,478  | €12,420,372   |
| Deep                    | Rocuronium + No reversal    | 3324   | 900  | €13,583,939  | €4,506,890  |
| Total                   |                             | 25,781   | 6979   | €105,355,176   | €34,954,822   |
|                         |                             | <b>4806 pneumonia cases avoided<br/>13,996 atelectasis cases avoided</b> |  | <b>€70,400,354 costs avoided<br/>with sugammadex use</b> |   |

min, which resulted in an economic value of £2.87 per minute.

Ozdemir et al. (2010) [42] presented a study comparing the costs of the pulmonary complications associated with the residual NMB using sugammadex and neostigmine. Costs in the spontaneous recovery group were CZK 126.45, CZK 114.56 in the neostigmine group and CZK 34.93 in the sugammadex group.

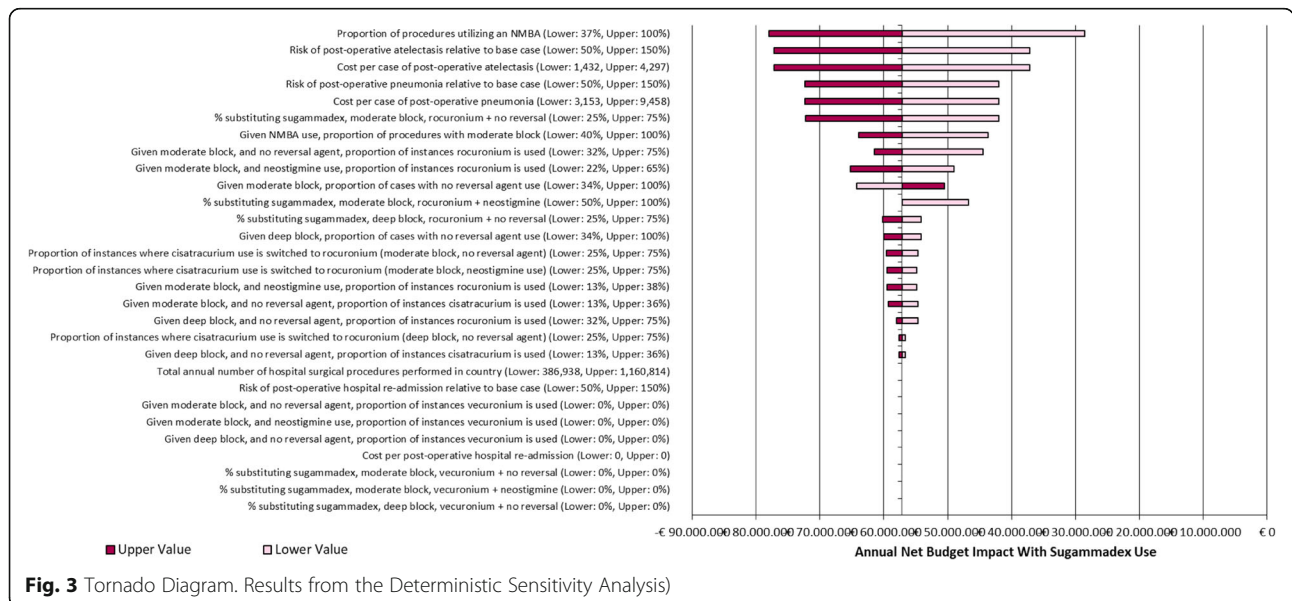
All these pharmacoeconomic studies have studied direct costs [38–43], however, other indirect aspects have not been evaluated or taken into account, such as the intangible value of the time saved by staff members, the loss of personal and work time of patients and family members, the impact of cancellation of subsequent surgical procedures, reprogramming of the surgical parts or a possible increase in surgical waiting times.

Although more prospective studies are needed, the results of our analysis are aligned with the previous studies

conclusions, showing that sugammadex is cost saving compared to neostigmine.

**Limitations**

Our study has several limitations, mainly due to the number of assumptions included in the budget impact model. The first limitation is that the split of moderate/deep muscular blockage to 80/20 was based on an internal market research and not in published data. Unfortunately, we did not find published studies supporting, in clinical practice, this distribution. To reduce bias derived from this assumption, we validated this 80/20 split with the investigators according to clinical practice in their hospitals before taken it to develop the economic model. Nevertheless, we have to take into account that this split is an overall estimation and can differ in hospitals where certain specific procedures are more frequent than others (requiring, for example, a higher percentage



of patients with deep NMB) or depending on the clinical practice in each hospital or the characteristics of surgical patients. As this could be a critical parameter, one of the scenarios included in the DSA reduced the proportion of moderate block in the distribution and did not result in significant change in the model.

Second, the assumption of the dose of sugammadex used for NMB reversal was of 4 mg/kg for deep NMB and 2 mg/kg for moderate NMB. This assumption was based on the phase III clinical trials described in the sugammadex label, in which the above-mentioned doses were used. Again, this was validated by the investigators based on their clinical practice, but clinical practice can differ from hospital to hospital and the model could not be valid should doses different to those described in the sugammadex label were used.

Another limitation could be the estimation of the cost of post-operative pneumonias and atelectasis. The data was retrieved from the official bulletin of Consejería de Salud de la Junta de Andalucía del 2016 and updated to € 2019 considering inflation. However, these costs, specially the tariff of pneumonia, could have been underestimated because additional complications associated with pneumonia or atelectasis were not taken into account. Depending on the Spanish region and the severity, the cost of a case of pneumonia with derived complications can approach € 8300 [34].

However, the sensitivity analysis suggests that our conclusions are robust and stable across a range of parameter estimates.

Additionally, the model did not consider different risk levels for each post-operative event depending on the type of surgical procedure.

Finally, several potential areas of sugammadex benefit were not explicitly modeled due to lack of evidence to guide modeling, or because related cost offsets would be small relative to those for post-operative atelectasis, or pneumonias. These areas include: 1) avoidance of residual neuromuscular blockade and common sequelae managed routinely and inexpensively in the operating room or post anesthesia care units [44–46]. Examples of this sequelae could be uncomplicated aspiration, hypoxemia, muscle weakness and upper airway obstruction. 2) Operating room time savings under usual standards of care for neuromuscular monitoring and extubation. 3) Avoidance of adverse events associated with neostigmine that could potentially be prevented with sugammadex usage. 4) Improved patient, surgeon and anesthetist satisfaction.

## Conclusion

This economic analysis shows that sugammadex can potentially lead to cost savings for the reversal of

rocuronium-induced moderate or deep NMB compared to reversal with neostigmine or no pharmacological reversal in the Spanish health care setting. The economic model was based on data obtained from Spain and from assumptions from clinical practice and may not be valid for other countries.

## Abbreviations

DRG: Diagnosis-related group; DSA: Deterministic sensitivity analysis; NMB: Neuromuscular blockade/blocking; PACU: Post anesthesia care units; residual NMB: Residual neuromuscular blockade; T2: Second twitch; ToF: Train-of-four; ISPOR: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research

## Acknowledgments

Not applicable.

## Authors' contributions

JY, CS, RBP, PJ, CCL designed the budget impact model, acquired the data, analyzed and interpreted the data, drafted and revised the manuscript. MUJ, ABC, PBAM and MA acquired the clinical data, advised the interpretation of the data, write and critically revised the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

## Funding

The study was funded by MSD, Spain, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA.

## Availability of data and materials

All study data are presented either in the article or in the additional files. Access to non-publicly available databases used in the analysis (eSalud and BotPlus) were obtained by subscription. Number of annual surgical procedures was extracted from Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD), a public database which can be accessed from the Spanish Ministry of Health website (<https://pestadistico.inteligenciadigestion.mscbs.es/publicoSNS/S/rae-cmbd>).

The cost per clinical event was retrieved from the eSalud. This platform is the access portal to the Spanish healthcare costs database set up by Oblikue Consulting. eSalud access platform is available on subscription at [www.oblikue.com/bddcostes](http://www.oblikue.com/bddcostes).

List prices of NMB agents and reversal agents were obtained from Botplus (<https://botplusweb.portalfarma.com/>). Botplus is the official database of the Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos and, although some of the product information is public, list prices are only available by subscription.

Additional data supporting the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

## Ethics approval and consent to participate

Access to non-publicly available databases used in the analysis (eSalud and BotPlus) were obtained by subscription. This was a non-clinical study that did not collect information from individuals, and ethic committee approval or informed consent was not necessary.

## Consent for publication

Not applicable.

## Competing interests

MSD Spain and Merck & Co. employees participated in the model design, analysis, interpretation of data and writing of the manuscript. JY is employee of MSD Ltd., UK, and may own stock and/or hold stock options in Merck & Co., Inc., Kenilworth, NJ, USA. PJ, RBP and CCL are employees of MSD, Spain. CS is an employee of Covance Clinical Development, a contract research organization providing support to MSD, Spain. MUJ, ABC, PBAM and MA declare NO competing interests.

## Author details

<sup>1</sup>Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, Spain. <sup>2</sup>Hospital Universitario de Móstoles, Madrid, Spain. <sup>3</sup>MSD, Madrid, Spain. <sup>4</sup>Hospital Universitario de la

Princesa, Madrid, Spain. <sup>5</sup>MSD Ltd., Hoddesdon, Hertfordshire, UK. <sup>6</sup>Covance Clinical Development, Madrid, Spain.

Received: 16 July 2020 Accepted: 18 January 2021  
Published online: 16 February 2021

## References

- Boon M, Martini C, Dahan A. Recent advances in neuromuscular block during anesthesia. *F1000Res*. 2018;9(7):167.
- Green MS, Venkatesh AG, Venkataramani R. Management of Residual Neuromuscular Blockade Recovery: Age-Old Problem with a New Solution. *Case Rep Anesthesiol*. 2017;8197035.
- Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, et al. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2010;27:874–81.
- Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2010;111:120–8.
- 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(1):193–200.
- Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res*. 2000;49(4):455–62.
- Sundman E, Witt H, Olsson R, et al. The incidence and mechanisms of pharyngeal and upper esophageal dysfunction in partially paralyzed humans: pharyngeal videoradiography and simultaneous manometry after atracurium. *Anesthesiology*. 2000;92(4):977–84.
- Eriksson LI. Residual neuromuscular blockade. Incidence and relevance. *Anaesthesist*. 2000;49 Suppl 1: S18–S19.
- Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, et al. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 2003;98(6):1333–7.
- 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(4):765–71.
- Insinga RP, Joyal C, Goyette A, et al. A discrete event simulation model of clinical and operating room efficiency outcomes of sugammadex versus neostigmine for neuromuscular block reversal in Canada. *BMC Anesthesiol*. 2016;16(1):114.
- Esteves S, Martins M, Barros F, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: An observational multicentre study in Portugal. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(05):243–9.
- Bridion Product label. Available on: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information_en.pdf). Accessed Feb 2020.
- Rex C, Bergner UA, Puhlinger FK. Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010;23:461–5.
- Sabo D, Jones RK, Berry J, et al. Residual neuromuscular blockade at extubation: a randomized comparison of sugammadex and neostigmine reversal of rocuronium-induced blockade in patients undergoing abdominal surgery. *J Anesth Clin Res*. 2011;2:140.
- 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;100:622–30.
- Khuenl-Brady KS, Wattwil M, Vanacker BF, et al. Sugammadex provides faster reversal of vecuronium induced neuromuscular blockade compared with neostigmine: a multicenter, randomized, controlled trial. *Anesth Analg*. 2010;110:64–73.
- Fortier LP, McKeen D, Turner K, et al. The RECITE study: A Canadian prospective, multicenter study of the incidence and severity of residual neuromuscular blockade. *Anesth Analg*. 2015;121(2):366–72.
- Batistaki C, Tentes P, Deligianni P, et al. Residual neuromuscular blockade in a real-life clinical setting. Correlation with sugammadex or neostigmine administration. *Minerva Anesthesiol*. 2015;22.
- Ledowski T, O'Dea B, Meyerkort L, et al. Postoperative residual neuromuscular paralysis at an Australian tertiary children's hospital. *Anesthesiol Res Pract*. 2015;4:10248.
- Aytac I, Postaci A, Aytac B, et al. Survey of postoperative residual curarization, acute respiratory events and approach of anesthesiologists. *Braz J Anesthesiol*. 2016;66(1):55–62.
- Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg*. 2005;100(6):1840–5.
- Cammu G, De Witte J, De Veylder J, et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg*. 2006;102(2):426–9.
- Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: A meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2007;98(3):302–16.
- Saager L, Maiese EM, Bash LD, et al. Incidence, risk factors, and consequences of residual neuromuscular block in the United States: The prospective, observational, multicenter RECITE-US study. *J Clin Anesth*. 2018;55:33–41.
- Errando CL, Garutti I, Mazzinari G, et al. Residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: observational cross-sectional study of a multicenter cohort. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(12):1267–77.
- Martinez-Ubieto J, Ortega-Lucea S, Pascual-Bellosta A, et al. Prospective study of residual neuromuscular block and postoperative respiratory complications in patients reversed with neostigmine versus sugammadex. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(7):735–42.
- Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices—budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336–47.
- Conjunto mínimo básico de datos de Hospitalización 2015. Available on <http://pestadistico.inteligenciadegestion.mssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx>. Accessed Dec 2019.
- Olesnicki BL, Traill C, Marroquin-Harris FB. The effect of routine availability of sugammadex on postoperative respiratory complications: a historical cohort study. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83(3):248–54.
- Aragón C, Martínez-Ubieto J, Ortega S, et al. Bloqueo muscular residual y sus complicaciones en pacientes revertidos con neostigmina vs. sugammadex. III Congreso Nacional de rehabilitación multimodal. Salamanca: I GERM International Perioperative Medicine Congress; 2018. BOTPLUS PortalFarma: Colegio Oficial de Farmacéuticos. Available on: <https://botplusweb.portalfarma.com/>. Accessed Feb 2020.
- Boletín Oficial del Estado (BOE) Real Decreto-ley 8/2010. Available on: <https://www.boe.es/boe/dias/2010/05/24/pdfs/BOE-A-2010-8228.pdf>. Accessed Feb 2020.
- Oblikue eSalud: Información económica del sector sanitario. Available on: <http://esalud.oblikue.com/>. Accessed May 2020.
- Berg h RJ, Viby-Mogensen J, 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.
- Cappellini I, Ostento D, Loriga B, et al. Comparison of neostigmine vs. sugammadex for recovery of muscle function after neuromuscular block by means of diaphragm ultrasonography in microlaryngeal surgery: A randomised controlled trial. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(1):44–51.
- 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(39):1–211.
- Ledowski T, Hillyard S, Kozman A, et al. Unrestricted access to sugammadex: impact on neuromuscular blocking agent choice, reversal practice and associated healthcare costs. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40:340–3.
- Fuschs-Buder, Meistelman C, Schreiber JU. Is sugammadex economically viable for routine use. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2012;25(2):217–20.
- Mandim BL, Fonseca NM. Economic evaluation of the use of sugammadex in procedures under general anesthesia in Brazil. *Am Soc Anesthesiol Annu Meet*. 2011:A 121. Available at <http://www.asabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2011&index=7&absnum=6320>.
- Paton F, Paulden M, Chambers D. Sugammadex compared with neostigmina/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth*. 2010;105:558–67.
- Ozdemir O, Bahar M, Aypar U, et al. Cost-effectiveness analysis comparing Bridion® (Sugammadex) with neostigmine and spontaneous recovery in the reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium/vecuronium. ISPOR 13th European Meeting International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Annual European Congress, Nov 6–9–2010 Prague, Czech Republic. *Value in Health* 2010 Abstract PND22.
- Ripoll-Coronado, LI; Análisis de los resultados obtenidos durante la práctica clínica habitual en la reversión del bloqueo neuromuscular superficial con

Sugammadex. Valoración de su impacto farmacoeconómico. Thesis, University of Murcia. 2014. Available at: <http://hdl.handle.net/10201/40926>. Accessed 30 Jul 2019.

44. Abad-Gurumeta A, Ripollés-Melchor J, Casans-Francés R, et al. Evidence Anaesthesia Review Group. A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. *Anaesthesia*. 2015; 70(12):1441–52.
45. Carron M, Zarantonello F, Tellaroli P, et al. Efficacy and safety of sugammadex compared to neostigmine for reversal of neuromuscular blockade: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth*. 2016;35:1–12.
46. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, et al. Efficacy and safety of sugammadex versus neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;8:CD012763.

### Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

**Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:**

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year


**At BMC, research is always in progress.**

Learn more [biomedcentral.com/submissions](https://biomedcentral.com/submissions)





# Study of Rocuronium–Sugammadex as an Alternative to Succinylcholine–Cisatracurium in Microlaryngeal Surgery

Cristian Aragón-Benedí, MD ; Sara Visiedo-Sánchez, MD; Ana Pascual-Bellosta, MD, PhD; Sonia Ortega-Lucea, MD, PhD; Rafael Fernández-Liesa, MD, PhD; and Javier Martínez-Ubieto, MD, PhD, Research Group in Anesthesia, Resuscitation AND Perioperative Medicine of Aragón Health Research Institute (IIS Aragón)

## Objectives/Hypothesis

Microlaryngeal surgery (ML) is a short procedure that requires a deep neuromuscular blockade to provide optimum surgical conditions. Succinylcholine is a relaxant widely used but involves numerous complications. One valid alternative is rocuronium, with a specific antagonist, sugammadex. The primary objective was to assess the surgical conditions in ML according to the relaxant. The secondary objectives were to assess intubation conditions and intraoperative and immediate postoperative adverse events.

**Study Design:** Prospective randomized study.

**Methods:** This was a prospective study of patients scheduled for ML randomized into two groups according to relaxant. Neuromuscular blockade was recorded after administration and during ML surgery. Surgical conditions were assessed using the ML Rating Scale, intubation conditions, remifentanil doses, intraoperative complications, surgery time, emergence time, and complications in the postanesthesia care unit.

**Results:** Two hundred five patients were included (rocuronium = 103, succinylcholine = 102). Train-of-four values were higher for rocuronium, though the otorhinolaryngology surgical conditions were significantly better in that group (rocuronium =  $5.54 \pm 1.39$  points; succinylcholine =  $9.13 \pm 1.99$  points). Intubation conditions were similar in both groups. Remifentanil doses were higher for succinylcholine ( $P < .001$ ) (rocuronium =  $0.102 \pm 0.05$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ; succinylcholine =  $0.201 \pm 0.05$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). There were no differences in the duration of surgery, but the time to awakening was significantly longer for succinylcholine (rocuronium =  $3.82 \pm 1.38$  minutes, succinylcholine =  $9.18 \pm 2.04$  minutes,  $P < .001$ ).

**Conclusions:** Rocuronium provides better surgical conditions and allows for the use of lower doses of remifentanil as compared to succinylcholine and cisatracurium in ML. This makes it possible to decrease the time to awakening and the complications associated with high doses of remifentanil.

**Key Words:** Neuromuscular blockade, rocuronium, sugammadex, succinylcholine, microlaryngeal surgery.

**Level of Evidence:** 1b

*Laryngoscope*, 00:1–7, 2020

From the Department of Anesthesia, Resuscitation and Pain Therapy (C.ARAGÓN-BENEDÍ.), Móstoles General University Hospital, Móstoles, Spain; Department of Anesthesia, Resuscitation and Pain Therapy (S.V.-SÁNCHEZ., A.P.-B., S.O.-L., J.MARTÍNEZ-UBIETO.), Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; and the Head of Department of Otolaryngology–Head and Neck Surgery (R.FERNÁNDEZ-LIESA.), Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain.

Each author has participated sufficiently in this work to take public responsibility for appropriate portions of the content.

This work was supported by the European Regional Development Fund (FEDER) Operational Programme of Aragón Health Research Institute (IIS Aragón) No. B26\_17D.

The authors have no other funding, financial relationships, or conflicts of interest to disclose.

Other contributing authors from the Research Group in Anesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Aragón Health Research Institute (IIS Aragón) for this study are: Teresa Jiménez-Bernardó, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain; Luis Alfonso Muñoz-Rodríguez, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; Jesús Gil-Bona, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; Guillermo Pérez-Navarro, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; Lucía Tardós-Ascaso, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; Berta Pérez-Otal, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; and Juan José Ortega-Albás, Castellón University General Hospital, Castellón, Spain.

Send correspondence to Cristian Aragón-Benedí, MD, Department of Anesthesia, Resuscitation and Pain Therapy, Móstoles General University Hospital, Calle Río Júcar, 28935 Móstoles, Madrid, Spain. E-mail: cristianaragon@outlook.com

DOI: 10.1002/lary.28649

## INTRODUCTION

Microlaryngeal (ML) surgery is a minimally invasive procedure that is frequently performed in head and neck surgery for the diagnosis and treatment of laryngeal pathologies.<sup>1</sup>

The duration of ML surgery is short, requiring brief but deep neuromuscular blockade (NMB). Deep NMB offers the surgeon ideal vision and leads to a lower incidence of complications. If the patient is not completely under deep NMB or the vocal cords are not completely open, various complications can be triggered.<sup>2</sup> Therefore, in this type of surgery, NMB is very important to improve surgical conditions and thus reduce potential complications.<sup>3</sup>

Succinylcholine is the muscle relaxant most commonly used during ML surgery due to its rapid onset and short duration of action. However, succinylcholine has numerous side effects such as cardiovascular alterations (bradycardia, arrhythmias, tachycardia, hypertension), respiratory alterations (bronchospasm), hyperkalemia, myoglobinemia, myoglobinuria, myalgia, and increased intragastric, intracranial, and intraocular pressure.<sup>4,5</sup>

An alternative to the use of succinylcholine–cisatracurium in ML surgery is rocuronium. In an induction of anesthesia with rocuronium at doses of 1 to 1.2 mg/kg, we will achieve, in 60 seconds, the same effect as when succinylcholine is used.<sup>6</sup> In addition, currently, sugammadex is a selective relaxant binding agent that allows for rapid reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade.

The primary objective of this study was to assess the surgical conditions for ML surgery by type of relaxant used in surgery (succinylcholine–cisatracurium or rocuronium). The secondary objectives were to assess intubation conditions and times, potential intraoperative and immediate postoperative adverse events (respiratory complications), and emergence time for each patient group.

## MATERIALS AND METHODS

A prospective randomized study was designed that included patients scheduled for ML surgery at Miguel Servet University Hospital in Zaragoza, Spain from January 30, 2018 to January 30, 2019. The study was approved by the research committee of the site with registration code 10–2019 and by the regional ethics committee with number CAB-SUG-2019-01.

The inclusion criteria were defined as: patients with American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status I to III, age over 18 years, and signed informed consent. Exclusion criteria were patients with ASA IV to V, known neuromuscular disease, suspected severe liver dysfunction, history of malignant hyperthermia, and allergy to opioids, muscle relaxants, or other drugs used during general anesthesia. The patients were selected prior to surgery having signed the consent form for inclusion in the study.

A total of 212 patients were recruited, seven of whom were excluded for different reasons: four patients for acute respiratory tract infection, two patients for poor preoperative preparation, and one patient for severe hemodynamic instability due to rapid fibrillation requiring discontinuation of surgery.

Patients were randomized into two groups: the succinylcholine–cisatracurium group (n = 102) and the rocuronium–sugammadex group (n = 103) using a computer-generated randomization method. All patients were monitored during surgery with electrocardiography, noninvasive blood pressure, oxygen saturation, capnography, and bispectral index, and neuromuscular monitoring was performed using a continuous train-of-four (TOF) monitor.

NMB was quantified in the adductor muscle of the thumb with a TOF monitor (Watch SX device; MSD, Oss, the Netherlands). For this, the nerve was stimulated using a TOF (four

stimuli in 2 seconds, at a frequency of 2 Hz of 0.2 milliseconds duration each) with a current intensity of 50 mA.

Anesthetic induction was performed using 2 µg/kg fentanyl and 2 mg/kg propofol followed by 1 to .2 mg/kg succinylcholine or 0.6 to 1 mg/kg rocuronium. Intubation was performed after obtaining a TOF of 0 responses. In the succinylcholine group, after orotracheal intubation, a single bolus of 0.2 mg/kg cisatracurium was administered. After the administration of the neuromuscular relaxant, neuromuscular blockade measurements were performed at 20, 40, 60, and 120 seconds. The anesthetic depth was maintained with 2% inhaled sevoflurane, and 0.05 to 0.3 µg/kg/min of remifentanyl was used as the opioid agent. The remifentanyl dose was titrated from 0.1 µg/kg/min, increasing or decreasing 0.05 mg/kg/min according to changes in previous blood pressure >20% from baseline lasting more than 2 minutes.

NMB was assessed by TOF every 5 minutes throughout the surgery. At the end of the ML procedure, patients with TOF T4/T1 <90% in the rocuronium group received 2 to 4 mg/kg of sugammadex, and those in the succinylcholine–cisatracurium group were administered 0.04 mg/kg of neostigmine + atropine 0.02 mg/kg. Patients with a TOF T4/T1 result >90% were considered optimal for extubation. After extubation, all patients were transferred to the postanesthesia care unit (PACU), and all were administered O<sub>2</sub> by Hudson mask 6 L/min on arrival to the unit.

Patient demographic data included age, sex, ASA risk, and comorbidities (smoker/ex-smoker, chronic obstructive pulmonary disease [COPD], high blood pressure [HBP], acute myocardial infarction [AMI]). In induction, the type of relaxant used in induction per the randomization, monitoring of NMB by TOF at 20, 40, 60, 120 seconds after administration, and intubation conditions using the Domaal intubation condition scale score (Table I) were recorded.

During maintenance of the anesthesia, potential intraoperative complications (fasciculations, cardiovascular complications) and the remifentanyl dose administered to maintain blood pressure values <20% change from baseline were recorded. After the end of surgery, the surgeon was asked about surgical conditions using the microlaryngeal surgery rating scale (Table II), and the time from insertion of the rigid laryngoscope to its removal was recorded. The otorhinolaryngologist was blinded to the study group to which each patient belonged.

TABLE II.  
Microlaryngeal Surgery Surgical Rating Scale.

|                      | 1 Point | 2 Points           | 3 Points   |
|----------------------|---------|--------------------|------------|
| Cormack-Lehane       | I       | II                 | III        |
| Neck stiffness       | No      | Slight             | Moderate   |
| Opening vocal cords  | Full    | Partial            | Paramedian |
| Response to stimulus | No      | Moving vocal cords | Cough      |

TABLE I.  
Intubation Condition Score Modified After Domaal et al.<sup>13</sup>

|                       | 1 Point   | 2 Points       | 3 Points  | 4 Points   |
|-----------------------|-----------|----------------|-----------|------------|
| Vocal cords           | Open      | Moving         | Closing   | Closed     |
| Coughing              | None      | With diaphragm | Clear     | Severe     |
| Laryngoscopy          | Easy      | Fair           | Difficult | Impossible |
| Points                | 3–4       | 5–7            | 8–10      | 11–12      |
| Intubation conditions | Excellent | Good           | Poor      | Bad        |

Finally, the emergence time, from removal of the rigid laryngoscope to extubation of the patient, was recorded, as well as the potential postoperative complications in the PACU (respiratory alterations).

### Statistical Analysis

To perform data analysis, a descriptive analysis was completed using the mean, standard deviation, and quartiles to summarize quantitative data. For qualitative variables, absolute frequency, percentage or relative frequency, and standard error were used together with  $\chi^2$  tests of independence. When inference of quantitative variables had to be tested, the Kruskal-Wallis test and analysis of variance (ANOVA) tests were used. Differences for which the *P* value was <.05 were considered significant. Bonferroni- and Holm-adjusted *P* values were added and are shown in Tables III and IV.

As is usual and to check the homogeneity in the sample and the importance of the relaxant in the evolution of the surgery, we split our dataset according to two main groups of variables: the demographic and comorbidity variables (gender, age, weight, ASA, smoking, COPD, HBP, AMI, malignancy) and the intraoperative/postoperative variables (Domaol, otorhinolaryngology scale, surgery time, TOF20, TOF40, TOF60, TOF120, awakening time, fasciculation, hemodynamic, respiratory complications). As these two groups have nine and 11 variables respectively, Bonferroni and Holm adjustments were carried out to correct the effect of multiple testing in each of these two groups. Notice that except in the cases indicated, the statistical significance and the results do not change with the *P* value correction.

The analysis has been developed with R version 3.4.4 (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria), and the *P* value adjustments have been carried out with R function `p.adjust(...)` in the R package base.

TABLE III.  
Homogeneity and Comparison of Demographic Data and Comorbidities Between Groups.

| Qualitative Variables (No.) | Rocuronium Group, n = 103 |       | Succinylcholine–Cisatracurium Group, n = 102 |       | <i>P</i> Value | Bonferroni Adjustment | Holm Adjustment |
|-----------------------------|---------------------------|-------|--|-------|----------------|-----------------------|-----------------|
|                             | % (No.)                   |       | % (No.)                                      |       |                |                       |                 |
| Male (120)                  | 46.6% (56)                |       | 53.3% (64)                                   |       | .22            | 1                     | 1               |
| Female (85)                 | 55.2% (47)                |       | 44.7% (38)                                   |       |                |                       |                 |
| ASA I (63)                  | 52.3% (33)                |       | 47.6% (30)                                   |       | .48            | 1                     | 1               |
| ASA II (113)                | 46.9% (53)                |       | 53.1% (60)                                   |       |                |                       |                 |
| ASA III (29)                | 58.6% (17)                |       | 41.3% (12)                                   |       |                |                       |                 |
| Smoking (101)               | 51.4% (52)                |       | 48.5% (49)                                   |       | .72            | 1                     | 1               |
| COPD (18)                   | 55.5% (10)                |       | 44.4% (8)                                    |       | .63            | 1                     | 1               |
| High blood pressure (46)    | 47.8% (22)                |       | 52.1% (24)                                   |       | .70            | 1                     | 1               |
| AMI (10)                    | 40% (4)                   |       | 60% (6)                                      |       | .50            | 1                     | 1               |
| Benign (154)                | 47.4% (73)                |       | 52.5% (81)                                   |       | .15            | 1                     | 1               |
| Malignant (51)              | 58.8% (30)                |       | 41.1% (21)                                   |       |                |                       |                 |
| Quantitative Variables (N)  | Mean                      | SD    | Mean   | SD    | ANOVA          | Bonferroni Adjustment | Holm Adjustment |
| Age (205)                   | 57.28                     | 12.95 | 58.04  | 11.59 | .65            | 1                     | 1               |
| Weight (205)                | 69.68                     | 10.36 | 72.62  | 10.70 | .04            | .41                   | .41             |

Basic descriptives and tests for the demographic and comorbidity variables for each type of relaxant. Absolute (N) and relative (%) frequencies along with independence tests ( $\chi^2$ ) for the qualitative variables, and mean and standard deviation (SD) along with comparing means tests (analysis of variance [ANOVA]) for the quantitative variables. Bonferroni and Holm *P* value adjustments were performed, taking into account the demographic and comorbidities variables. Notice that the significance does not change except in the case of weight, which now becomes nonsignificant as it is argued. As can be seen, there is no significant relationship between the demographic and comorbidity variables and the type of relaxant.

AMI = acute myocardial infarction; ASA = American Society of Anesthesiologists; COPD = chronic obstructive pulmonary disease.

TABLE IV.  
Comparison of TOF Values at 20, 40, 60, and 120 Seconds Between Groups.

| Quantitative Variables | Rocuronium Group, n = 103 |       | Succinylcholine–Cisatracurium Group, n = 102 |      | <i>P</i> Value |                       |                 |
|------------------------|---------------------------|-------|--|------|----------------|-----------------------|-----------------|
|                        | Mean                      | SD    | Mean   | SD   | ANOVA          | Bonferroni Adjustment | Holm Adjustment |
| TOF20                  | 92.47                     | 1.83  | 92.52  | 1.99 | .86            | 1                     | 1               |
| TOF40                  | 70.06                     | 7.44  | 0  | 0    | <.0001         | <.0001                | <.0001          |
| TOF60                  | 41.57                     | 11.03 | 0  | 0    | <.0001         | <.0001                | <.0001          |
| TOF120                 | 5.20                      | 6.76  | 3.46   | 5.29 | .04            | .45                   | .24             |

Mean and standard deviation (SD) of TOF variables for each type of relaxant, along with comparing means tests (analysis of variance [ANOVA]). Bonferroni and Holm *P* value adjustments were performed taking into account the intraoperative and postoperative variables. Notice that the *P* values do not change except in the case of TOF120, which was barely under the limit.

TOF = train of four.

## RESULTS

A total of 205 patients were included for the duration of the study period (rocuronium group = 103, succinylcholine–cisatracurium group = 102). There were no differences between groups in patient demographic characteristics or comorbidities (Table III).

For induction, the dose of muscle relaxant used in each group was  $0.68 \pm 0.09$  mg/kg in the rocuronium group and  $1.13 \pm 0.10$  mg/kg in the succinylcholine group. TOF measurements at 40 and 60 are higher on average for rocuronium than for succinylcholine (Table IV).

The Domaol score assessing intubation conditions was similar in both groups, and there were no significant

differences between them ( $P = .94$ , ANOVA test [rocuronium group =  $6.14 \pm 1.86$  points and succinylcholine group =  $6.12 \pm 2.02$  points]) (Fig. 1).

During maintenance, the remifentanyl dose used to maintain blood pressure values  $<20\%$  of baseline was fairly higher in the succinylcholine group, with a statistically significant difference ( $P < .001$ , Kruskal-Wallis test [rocuronium group =  $0.102 \pm 0.05$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , succinylcholine group =  $0.201 \pm 0.05$   $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ]) (Fig. 2).

Although the surgical conditions provided by the otolaryngologist were considerably better in the rocuronium group, as shown in Figure 3 ( $P < .001$ , ANOVA test [rocuronium group =  $5.54 \pm 1.39$  points, succinylcholine

|                 | easy         | fair         | difficult    | impossible |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|------------|
| Rocuronium      | 26 (25.24 %) | 54 (52.43 %) | 21 (20.39 %) | 2 (1.94 %) |
| Succinylcholine | 24 (23.53 %) | 53 (51.96 %) | 22 (21.57 %) | 3 (2.94 %) |

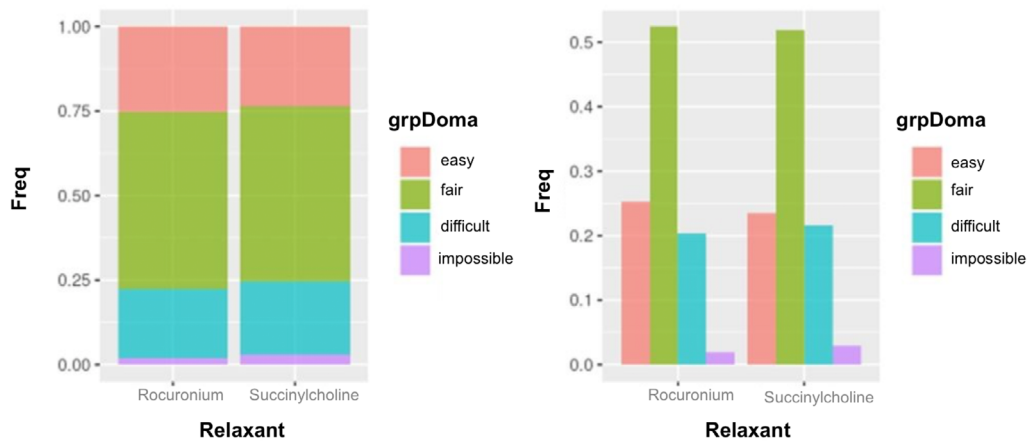


Fig. 1. Stacked bar chart (left) and column chart (right). Comparison of intubation conditions by groups with Domaol Scale. Freq = frequency; grpDoma = intubation conditions scale [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.laryngoscope.com](http://www.laryngoscope.com).]

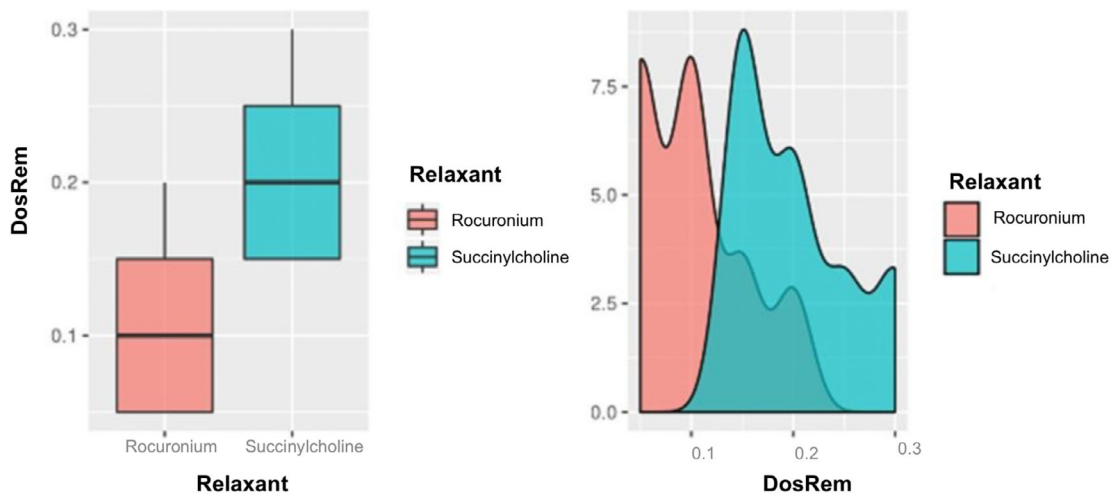


Fig. 2. Box plot (left) and area chart (right) of remifentanyl doses used by group. DosRem = remifentanyl doses [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.laryngoscope.com](http://www.laryngoscope.com).]

|                 | good         | fair         | poor         |
|-----------------|--------------|--------------|--------------|
| Rocuronium      | 77 (74.76 %) | 24 (23.30 %) | 2 (1.94 %)   |
| Succinylcholine | 11 (10.78 %) | 46 (45.10 %) | 45 (44.12 %) |

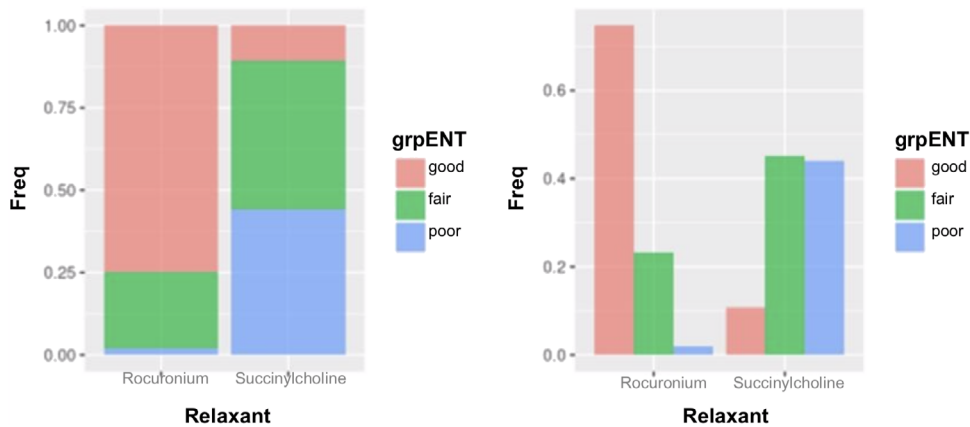


Fig. 3. Stacked bar chart (left) and column chart (right). Comparison of surgical conditions with the Microlaryngeal Surgery Rating Scale. Freq = frequency; grpENT = surgical conditions scale [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.laryngoscope.com](http://www.laryngoscope.com).]

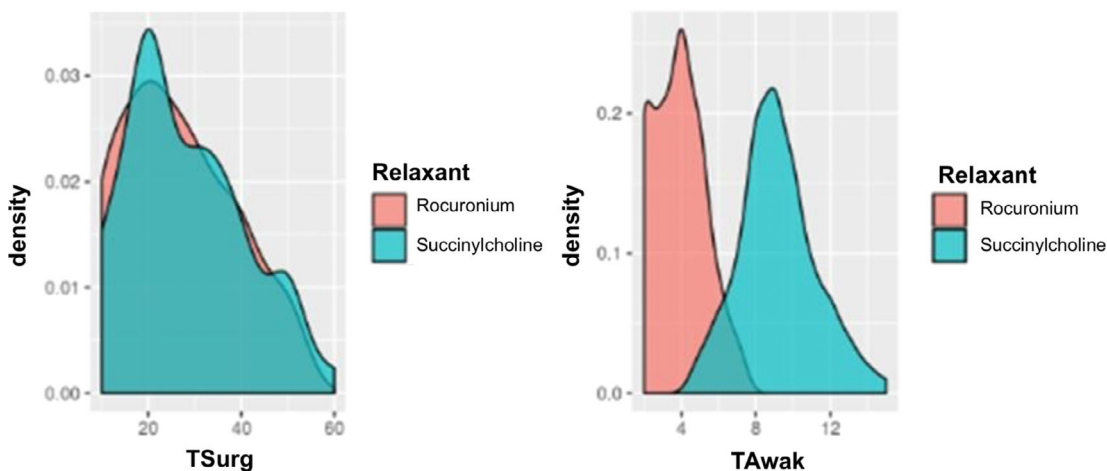


Fig. 4. Comparison of surgery duration (left area chart) and time to awakening (right area chart) by group. TAwak = awakening time; TSurg = surgery time [Color figure can be viewed in the online issue, which is available at [www.laryngoscope.com](http://www.laryngoscope.com).]

group =  $9.13 \pm 1.99$  points]), the surgery duration between one group and the other is not different ( $P = .36$ , ANOVA test [rocuronium group =  $26.50 \pm 12.06$  minutes, succinylcholine group =  $28.05 \pm 12.63$  minutes]).

However, although there were no differences in the duration of surgery, the awakening time was higher in the succinylcholine group ( $P < .001$ , ANOVA test [rocuronium group =  $3.82 \pm 1.38$  minutes, succinylcholine group =  $9.18 \pm 2.04$  minutes]) (Fig. 4).

Hemodynamic alterations were more common in the succinylcholine group ( $P = .04$ ,  $\chi^2$  test), but there were no differences in residual neuromuscular block (RNMB) or respiratory complications between groups in the immediate postoperative period ( $P = .40$ ,  $\chi^2$  test).

## DISCUSSION

According to the literature available, this study is one of the few studies on the management of the different types of neuromuscular relaxants in microlaryngeal surgery, and is the only study to date that relates this to intubation conditions and times, surgical conditions, and intraoperative analgesic management with remifentanyl in this type of surgery.

The doses of neuromuscular relaxants used in our succinylcholine group were on average  $1.13 \pm 0.10$  mg/kg, which allowed for intubation with no complications after 40 seconds according to TOF values. In the rocuronium group, the dose used was a single bolus of  $0.6 \pm 0.09$  mg/kg, allowing for deep NMB at 120 seconds.

Our mean surgical times (rocuronium group = 26.50 ± 12.06 minutes, succinylcholine–cisatracurium group = 28.05 ± 12.63 minutes) are higher compared to other international studies.<sup>7,8</sup>

As seen in numerous studies,<sup>9–12</sup> the use of cisatracurium at standard doses (0.2 mg/kg) in this type of short surgery, even when reversed with neostigmine, increases the risk of residual neuromuscular blockade in the PACU. This RNMB increases the risk of minor respiratory complications and is only prevented using the minimum required dose of neuromuscular relaxants or using a specific reversal agent such as sugammadex. In the rocuronium group, at the end of surgery, we used a single dose of 2 mg/kg of sugammadex as required per the protocol, because NMB at 26.50 ± 12.06 minutes according to monitoring showed moderate NMB (TOF ≥ 1). Similarly, in the succinylcholine–cisatracurium group, NMB reversal was performed with neostigmine when monitoring showed at least 2/4 TOF responses.

Although the time of action of neuromuscular relaxants is a pharmacodynamic matter, this study expressly examines the intubation conditions and times in patients undergoing microlaryngeal surgery. There may be potential anatomical variations and associated comorbidities, which may cause these times to vary, and this score may subsequently be compared to the conditions and rigid laryngoscopy of the surgeon.

The Domaaol scale (Table I), though subjective and anesthesiologist-dependent, is a scale used<sup>13–15</sup> to assess intubation conditions at four points (3–4 = excellent, 5–7 = good, 8–10 = poor, 11–12 = bad). No differences were found in intubation conditions in this type of patients with rocuronium or succinylcholine at standard doses, so according to our study, there are no presumed differences to the possible anatomical variation between the groups, and the conditions of rigid laryngoscopy by the surgeon depend on other causes.

The microlaryngeal surgery surgical rating scale score (Table II) is a four-item scale that assesses the surgeon's ease or difficulty with one option or another (4–6 = good, 7–9 = poor, 10–12 = bad). Like the Domaaol scale, it is subjective and surgeon-dependent.<sup>16,17</sup> The great difference between groups in terms of surgical conditions is very interesting in our study, where conditions were fairly more difficult in the succinylcholine–cisatracurium group despite the fact that TOF provided a result with T0. As a limitation of the study, it should be stated that we did not assess posttetanus NMB, which would probably have provided us with a more accurate idea of the degree of NMB.

As described in other studies,<sup>4,7,18</sup> the rocuronium regimen provided a shorter awakening time compared to succinylcholine–cisatracurium. In the study by Huh et al.,<sup>7</sup> they associated the increase in awakening time to the cisatracurium doses used: 0.08 mg/kg with repeated doses. In this study, awakening time increased because they had to wait a considerable amount of time to achieve conditions that would allow them to revert with pyridostigmine (i.e., the step from T1 to T2 with TOF).

In our study, differences were also found in emergence time, but these were assumed to be due to both use

of cisatracurium and to the difference in remifentanyl dose used between one group and the other (rocuronium group = 0.102 ± 0.05 µg/kg/min, succinylcholine group 0.201 ± 0.05 µg/kg/min).

Analgesia regimens with rapidly metabolized opioids such as remifentanyl appear to be the most widely accepted in this type of outpatient surgery with such a high adrenergic and sympathetic discharge.<sup>8,19,20</sup> Several studies have already reported this increase in time to awakening, such as the Chang et al. study,<sup>8</sup> which states that the dose of 2 ng/mL of remifentanyl target controlled infusion (equivalent to 0.2 µg/kg/min in our study in the succinylcholine group) increases the awakening time at the end of surgery, hypoventilation, and postoperative nausea and vomiting (PONV).

Although PONV was not assessed because it was a highly emetogenic surgery, in all patients, a dual postoperative nausea and vomiting strategy with dexamethasone 4 mg as a bolus at the start of surgery and ondansetron 4 mg at the end of surgery was used.

## CONCLUSION

Based on the results reported by our study, it may be concluded that use of rocuronium and sugammadex provides better surgical conditions and allows for the use of lower doses of remifentanyl as compared to use of succinylcholine–cisatracurium in ML surgery. This is associated with a reduction in awakening time after surgery and the complications derived from high doses of remifentanyl.

## BIBLIOGRAPHY

1. Jaquet Y, Monnier P, Van Melle G, Ravussin P, Spahn DR, Chollet-rivier M. Complications of different ventilation strategies in endoscopic laryngeal surgery: a 10-year review. *Anesthesiology* 2006;104:52–59.
2. Shapshay SM, Rebeiz EE, Bohigian RK, Hybels RL. Benign lesions of the larynx: should the laser be used? *Laryngoscope* 1990;100:953–957.
3. Bragg P, Fisher DM, Shi J, et al. Comparison of twitch depression of the adductor pollicis and the respiratory muscles. Pharmacodynamic modeling without plasma concentrations. *Anesthesiology* 1994;80:310–319.
4. Bettelli G. Which muscle relaxants should be used in day surgery and when. *Curr Opin Anaesthesiol* 2006;19:600–605.
5. Kadoi Y, Saito S. Anesthetic considerations for electroconvulsive therapy—especially hemodynamic and respiratory management. *Curr Psychiatry Rev* 2009;5:276–286.
6. Sørensen MK, Bretlau C, Gätke MR, Sørensen AM, Rasmussen LS. Rapid sequence induction and intubation with rocuronium-sugammadex compared with succinylcholine: a randomized trial. *Br J Anaesth* 2012;108:682–689.
7. Huh H, Park SJ, Lim HH, et al. Optimal anesthetic regimen for ambulatory laser microlaryngeal surgery. *Laryngoscope* 2017;127:1135–1139.
8. Chang CH, Lee JW, Choi JR, Shim YH. Effect-site concentration of remifentanyl to prevent cough after laryngomicrosurgery. *Laryngoscope* 2013;123:3105–3109.
9. 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.
10. 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;105:304–309.
11. 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.
12. Martinez-Ubieto J, Ortega-Lucea S, Pascual-Bellosta A, et al. Prospective study of residual neuromuscular block and postoperative respiratory complications in patients reverted with neostigmine versus sugammadex. *Minerva Anestesiol* 2016;82:735–742.
13. Domaaol AM, Weniger FC, Wolfson B. “Preactivation” using pancuronium. *Anesth Analg* 1975;54:71–75.

14. Laurin EG, Sakles JC, Panacek EA, Rantapaa AA, Redd J. A comparison of succinylcholine and rocuronium for rapid-sequence intubation of emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2000;7:1362–1369.
15. Koenig KL. Rapid-sequence intubation of head trauma patients: prevention of fasciculations with pancuronium versus minidose succinylcholine. *Ann Emerg Med* 1992;21:929–932.
16. Fleming J, Kapoor K, Sevdalis N, Harries M. Validation of an operating room immersive microlaryngoscopy simulator. *Laryngoscope* 2012;122:1099–1103.
17. Burns JA, Adkins LK, Dailey S, Klein AM. Simulators for laryngeal and airway surgery. *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50:903–922.
18. Kim HJ, Lee K, Park WK, et al. Deep neuromuscular block improves the surgical conditions for laryngeal microsurgery. *Br J Anaesth* 2015;115:867–872.
19. Aouad MT, Al-Alami AA, Nasr VG, Souki FG, Zbeidy RA, Siddik-Sayyid SM. The effect of low-dose remifentanyl on responses to the endotracheal tube during emergence from general anesthesia. *Anesth Analg* 2009;108:1157–1160.
20. Loop T, Priebe HJ. Prospective, randomized cost analysis of anesthesia with remifentanyl combined with propofol, desflurane or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:1251–1260.

## **6. DISCUSIÓN**



Esta tesis doctoral por compendio de publicaciones de un estudio de cohortes prospectivo y observacional fue concebido para aclarar ciertas cuestiones surgidas en los últimos años a partir de varios estudios internacionales sobre el bloqueo neuromuscular residual y las complicaciones pulmonares postoperatorias. Según la literatura disponible, este trabajo es uno de los pocos que analiza los datos demográficos del paciente, las comorbilidades y la práctica clínica actual de manejo intraoperatorio de los agentes bloqueantes neuromusculares en un solo modelo predictivo para el bloqueo neuromuscular residual y las complicaciones pulmonares postoperatorias.

## **6.1. DISCUSIÓN SOBRE EL BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL**

### **6.1.1 DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LA INCIDENCIA DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL EN URPA.**

Desde la década de 1980, varios estudios se han publicado sobre el fenómeno conocido como bloqueo neuromuscular residual, estableciendo una relación entre este bloqueo y varios factores como el efecto acumulativo de la dosis de relajante neuromuscular, el intervalo entre la última dosis y el momento de llegada a la Unidad de Recuperación Postanestésica (URPA), y una duración de intervención menor a la prevista <sup>131,132</sup>.

Por otra parte, el bloqueo neuromuscular puede extenderse debido a interacciones con otros medicamentos, variables fisiológicas y comorbilidades. Viby-Mogensen et al. <sup>133</sup> reportaron una incidencia del bloqueo neuromuscular residual de alrededor del 42% cuando se utilizaban relajantes con vida media larga, a pesar de la introducción de relajantes musculares de acción intermedia <sup>134-137</sup>.

Además, Debaene et al. hallaron una alta incidencia de bloqueo neuromuscular residual después de administrar una sola dosis de relajante neuromuscular de vida media

intermedia en casos donde los relajantes no fueron revertidos y/o no se realizó una monitorización <sup>138</sup>. YIP et al. <sup>139</sup> señalaron que el 31% de los pacientes mostraba bloqueo neuromuscular residual en la URPA, aunque otros estudios elevan esta cifra hasta el 41,3% <sup>59</sup>.

En contraste, Butterly et al. <sup>134</sup> informaron de una incidencia de bloqueo neuromuscular residual más baja (20%), explicada por el hecho de que antagonizaron el bloqueo en el 78% de los casos. Murphy et al. <sup>25</sup>, por su parte, estableció la incidencia de bloqueo neuromuscular residual en el 30% de los casos.

Arbous et al. <sup>72</sup> argumentan que cuando se monitoriza la relajación muscular en el quirófano y se antagoniza, el bloqueo neuromuscular residual disminuye de manera significativa. Sin embargo, Cammu et al. <sup>140</sup> concluyen en su estudio que no encontraron una correlación estadística entre la ausencia de monitorización neuromuscular o la falta de antagonización antes de la extubación y la incidencia de bloqueo neuromuscular residual, a pesar de que en su estudio, el 15% de los pacientes que se recuperaron espontáneamente del bloqueo neuromuscular y el 15% de los que se antagonizaron con neostigmina presentaron bloqueo neuromuscular residual, y solo el 2% de los pacientes que recibieron sugammadex presentaban bloqueo neuromuscular residual.

En nuestra investigación, descubrimos que el 28,3% (n = 202) de todos los pacientes presentaban bloqueo neuromuscular residual es decir, aproximadamente 1 de cada 3 pacientes bajo anestesia general equilibrada presentó esta complicación. Esta cifra aún parece alta hoy en día; sin embargo, no difirió de los datos de los estudios más recientes, donde la incidencia varía entre el 14 y el 32% <sup>141-146</sup>.

Aunque la incidencia de bloqueo neuromuscular residual en nuestro estudio fue del 28,3% la distribución del bloqueo neuromuscular residual no fue uniforme, siendo mayor en los pacientes que recibieron cisatracurio y rocuronio sin antagonizar.

### **6.1.2 DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL Y LA MONITORIZACIÓN NEUROMUSCULAR**

Según nuestros resultados, el bloqueo neuromuscular residual disminuyó significativamente cuando se realizó la monitorización intraoperatoria y cuando el rocuronio se revertió con sugammadex.

La monitorización neuromuscular intraoperatoria se utilizó en el 30,3% (n = 216) de nuestros pacientes, sin diferencias estadísticamente significativas en los cuatro grupos (p = 0,98); esta cifra es similar a la de otros estudios y centros <sup>63,147,148</sup>. Como afirmó Naguib et al.<sup>52,59</sup>, el porcentaje de anestesiólogos que dependen únicamente de los signos clínicos para la extubación sigue siendo muy alto.

Si analizamos la influencia de la monitorización neuromuscular intraoperatoria y el bloqueo neuromuscular residual, los pacientes no monitorizados intraoperatoriamente tuvieron una incidencia de bloqueo neuromuscular residual del 35,7% (n = 178). Sin embargo, cuando se monitorizó, la incidencia disminuyó al 10,2% (n = 22) con p < 0,001.

En los casos en que se utilizó la monitorización neuromuscular intraoperatoria, la probabilidad esperada de bloqueo neuromuscular residual disminuyó en poco más del 25%. Por otro lado, esta probabilidad disminuyó en un 17% cuando el manejo neuromuscular se realizó con rocuronio y sugammadex. Sin embargo, más importante aún, cuando realizamos ambas técnicas en la misma intervención, la probabilidad disminuyó en más del 30%.

### **6.1.3 DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DEL BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL Y LA REVERSIÓN FARMACOLÓGICA.**

De acuerdo con los cuatro grupos, la incidencia de bloqueo neuromuscular residual fue: grupo 1 cisatracurium sin reversión farmacológica 33,52% (n = 59), grupo 2 cisatracurium con antagonismo de neostigmina 30,35% (n=34), grupo 3 rocuronio sin reversión farmacológica 35,87% (n = 99), y grupo 4 rocuronio con antagonismo de sugammadex 5,33% (n=8), con  $p < 0,001$ .

En el 30,35% de los pacientes que recibieron un antagonismo con neostigmina se observó bloqueo neuromuscular residual, mientras que solo en el 5,33% de los pacientes que recibieron rocuronio como relajante muscular revertido con sugammadex mostró bloqueo neuromuscular residual. Estos resultados también reflejarían que, aunque la neostigmina reduce el bloqueo neuromuscular residual, su eficacia no se compara con la del sugammadex, en parte debido a la importancia del momento de administración de la neostigmina, especialmente su limitada eficacia en el bloqueo profundo <sup>141</sup>, algo que no ocurre con la administración de sugammadex que permite una recuperación efectiva independientemente del momento de finalización de la cirugía <sup>142,143</sup>.

Aun así, la incidencia de bloqueo neuromuscular residual en el grupo con sugammadex fue del 5,3%, ya que probablemente podría explicarse por un error clínico. La dosificación de sugammadex debería basarse en el peso corporal real <sup>149-151</sup>.

Para un bloqueo neuromuscular moderado, definido como 1 a 2 contracciones, la dosis es de 2 mg/kg, pero para un bloqueo neuromuscular profundo, definido como un recuento postetánico de 1 a 2, puede llegar hasta 4 mg/kg, y si no se realiza monitorización, el grado de bloqueo neuromuscular no puede ser conocido.

Muchos especialistas usan rutinariamente 200 mcg de sugammadex <sup>147</sup>, lo que probablemente a menudo lleva a una sobredosis, pero también a una infradosis, especialmente en pacientes que pesan más de 100 kg <sup>151</sup>.

Lo mismo ocurre durante la cirugía de emergencia. La dosis de rocuronio generalmente se duplica, es decir, a 1,2 mg/kg, cuando se utiliza la intubación de secuencia rápida. Especialmente en estos casos, como siempre, es fundamental usar la monitorización neuromuscular y, si es necesario, usar la dosis correcta de sugammadex según el peso real del paciente y el grado del bloqueo <sup>150-153</sup>.

## **6.2. DISCUSIÓN SOBRE LAS COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS.**

### **6.2.1. DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DE LA INCIDENCIA DE LAS COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS.**

Respecto a los eventos respiratorios, un total del 15,27% (n = 109) de todos los pacientes tuvieron alguna complicación pulmonar postoperatoria temprana en la Unidad de Reanimación Postanestésica. Del total de pacientes, el 10,92% (n = 78) presentó desaturación de oxígeno y el 4,34% (n = 31) presentó obstrucción de las vías respiratorias superiores. No hubo casos de broncoaspiración o reintubación por insuficiencia respiratoria severa.

### **6.2.2 DISCUSION SOBRE LOS RESULTADOS DE LAS COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS Y COMORBILIDADES**

El segundo artículo de nuestra tesis por compendio de publicaciones proporciona dos modelos predictivos independientes para las complicaciones pulmonares postoperatorias tempranas y tardías respectivamente. Estos modelos han determinado que la diabetes mellitus y la anemia son los únicos factores preoperatorios capaces de predecir el riesgo de desarrollar complicación pulmonar postoperatoria, y que la reversión farmacológica con sugammadex, pero no con neostigmina, es significativa para disminuir las incidencias de hipoxemia y atelectasia en el periodo postoperatorio inmediato y tardío.

En el primer estudio de la tesis, calculamos un modelo predictivo para el bloqueo neuromuscular residual y demostramos su relación con las complicaciones pulmonares postoperatorias. En contraste, este segundo análisis se centra en el modelo predictivo para las complicaciones pulmonares postoperatorias y muestra cómo las complicaciones pulmonares tempranas pueden llevar a complicaciones de aparición tardía.

En el caso de las complicaciones tempranas en la URPA, como se puede ver en el artículo 1 y 2, el uso de rocuronio y su reversión con sugammadex, así como la monitorización intraoperatoria, disminuyen significativamente el riesgo de desarrollar complicaciones tempranas. Por otro lado, la diabetes mellitus fue la única comorbilidad que parece aumentar el riesgo en nuestra muestra de pacientes.

A este respecto, podemos ver que si un paciente presenta diabetes mellitus y también usamos cisatracurium sin monitorización neuromuscular intraoperatorio o reversión farmacológica, la probabilidad de tener algún tipo de complicación temprana en la URPA es del 43,4%. Sin embargo, si realizamos la monitorización neuromuscular intraoperatorio en el mismo paciente y usamos rocuronio-sugammadex, la incidencia de eventos respiratorios en la URPA es del 7,5%; es decir, disminuye un 35,9%.

Por otro lado, los factores importantes en la aparición de complicaciones de aparición tardía, como neumonía y atelectasia, fueron la anemia, la monitorización neuromuscular intraoperatorio y el tipo de agente bloqueante-agente de reversión. Por lo tanto, si un paciente es anémico, sin monitorización neuromuscular intraoperatorio y sin reversión farmacológica, la probabilidad de sufrir complicación pulmonar postoperatoria en los 30 días después de la cirugía es del 22,6%. Sin embargo, esta incidencia disminuye al 3,8%, en el caso de monitorización y reversión farmacológica con sugammadex.

A diferencia de lo que se muestra en otros estudios <sup>82, 93, 154</sup>, en nuestros modelos, el índice ASA <sup>155</sup> y otras comorbilidades, como la apnea del sueño obstructiva <sup>156</sup>, no fueron capaces de predecir un mayor riesgo de este tipo de evento respiratorio.

La diabetes mellitus y el síndrome metabólico han sido ampliamente reportados como factores de riesgo independientes para un mayor riesgo de complicación pulmonar postoperatoria en la etapa postoperatoria en estudios previos <sup>156</sup> y meta-análisis <sup>157,158</sup>.

Debe destacarse que muchos pacientes con diabetes mellitus tienen disfunciones neurológicas y neuromusculares específicas <sup>156-158</sup>, aunque los pacientes diabéticos con neuropatía diagnosticada fueron excluidos de nuestro estudio desde el principio. También se ha demostrado que los sujetos con diabetes mellitus e incluso con prediabetes tienen una menor capacidad respiratoria bajo condiciones de hipoxemia, menor capacidad vital forzada (FVC), menor volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1), así como un mayor porcentaje de patrones espirométricos restrictivos en comparación con los pacientes no diabéticos <sup>159-161</sup>.

Además, la anemia preoperatoria ya ha sido descrita en otros modelos predictivos como el score ARISCAT <sup>93</sup>, el score LAS VEGAS <sup>92</sup> y en varios estudios <sup>77,162</sup> como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicación pulmonar postoperatoria.

### **6.2.3. DISCUSIÓN SOBRE APARICIÓN DE COMPLICACIONES TARDIAS DEPENDIENTES DE COMPLICACIONES TEMPRANAS**

Por otro lado hay que analizar los resultados de la asociación entre las complicaciones tempranas y el desarrollo de complicaciones de aparición tardía. Como se ve en los resultados, el riesgo de sufrir atelectasia en el periodo postoperatorio tardío fue cuatro veces mayor en caso de un episodio de obstrucción o hipoxemia en el periodo postoperatorio inmediato en la URPA.

La asociación entre la desaturación postoperatoria y la aparición de atelectasia se debe al cierre de las vías respiratorias y la disminución subsiguiente de la capacidad residual funcional <sup>162-164</sup>. De hecho, según Alday et al. y Duggan et al., la atelectasia puede ocurrir en hasta el 90% de los pacientes anestesiados y debe ser sospechada cuando la oxigenación se ve afectada después de la cirugía <sup>152,165</sup>.



Ya hemos visto que el bloqueo neuromuscular residual estaba relacionado con todas las complicación pulmonar postoperatoria, como se puede ver en la Tabla 2 del segundo articulo, en más del 90% de los casos en los que no había bloqueo neuromuscular residual, no hubo complicaciones de ningún tipo.

#### **6.2.4. DISCUSIÓN SOBRE COMPLICACIONES PULMONARES POSTOPERATORIAS, MONITORIZACIÓN Y REVERSIÓN NEUROMUSCULAR.**

Según nuestros resultados, la falta de monitorización neuromuscular intraoperatorio aumentó tanto en la complicación pulmonar postoperatoria temprana como en la tardía. Sin embargo, esta afirmación sólo es válida para la desaturación y la atelectasia, ya que, en nuestra muestra, no hemos podido demostrar que la monitorización neuromuscular intraoperatorio disminuyó la incidencia de neumonía y obstrucción postoperatorias. La incidencia de complicación pulmonar postoperatoria temprana fue del 15,27%, y la de complicación pulmonar postoperatoria tardía fue del 8,12%, similares a las reportadas por Kheterpal et al. <sup>80</sup> o Ledowsky et al. <sup>166,167</sup>.

Después de analizar la monitorización neuromuscular, debemos ver qué sucedió con la reversión neuromuscular y su influencia en la complicación pulmonar postoperatoria. La controversia <sup>168,169</sup> radica en algunos estudios, como el de Grosse-Sundrup et al. <sup>33</sup>, estudio POPULAR <sup>91</sup>, o Li et al. <sup>170</sup>, que han informado que la reversión, con un agente de reversión u otro, no fue capaz de disminuir estas complicaciones postoperatorias. Además, cuestionaron la utilidad del monitorización cuantitativo: "el uso de agentes de reversión o monitorización neuromuscular no pudo disminuir este riesgo." <sup>91</sup>.

Encontramos que el uso de rocuronio de sugammadex se asoció con un menor riesgo de sufrir complicación pulmonar postoperatoria temprana en la URPA, lo cual se puede ver en las Tablas 2 y 3 del segundo articulo. Además, cuando se utilizó rocuronio y sugammadex

en lugar de cisatracurium y neostigmina, la incidencia de desaturación disminuyó aproximadamente en un 12% y, en el caso de la obstrucción de las vías respiratorias superiores, hasta en un 2%.

En relación con la complicación pulmonar postoperatoria tardía y la reversión farmacológica, también demostramos que la combinación de rocuronio con sugammadex las redujo hasta en un 7%. De hecho, el uso de cisatracurium con neostigmina no pareció disminuir sino aumentar sutilmente la incidencia de estas complicaciones, lo que coincide con las conclusiones de estudios recientes [33,171-173](#).

En lo que respecta a la reversión neuromuscular y la complicación pulmonar postoperatoria en la URPA, vimos que la incidencia de estas complicaciones cuando se utilizó cisatracurium sin reversión farmacológica fue del 26,70% (n = 47), mientras que si se revertía con neostigmina era del 18,75% (n = 21), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (p = 0,12). Si el rocuronio no se revertía, la incidencia de complicaciones tempranas era del 12,32% (n = 34), mientras que si revertíamos con sugammadex era del 4,67% (n = 7), con diferencias estadísticamente significativas entre ellos (p = 0,01).

La incidencia de complicaciones de aparición tardía como neumonía o atelectasia observada en el grupo de cisatracurium sin reversión fue del 7,39% (n = 13). En el grupo que utilizó neostigmina, esta incidencia fue del 8,93% (n = 10). Sin embargo, no observamos ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p = 0,637). Al estudiar el rocuronio sin antagonismo farmacológico, la incidencia de complicaciones de aparición tardía fue del 9,78% (n = 27), y si revertimos con sugammadex, la incidencia disminuye al 2,67%, siendo estadísticamente significativo con p = 0,006.

En este caso particular, la reversión de rocuronio con sugammadex disminuye la incidencia de hipoxemia ( $p = 0,012$ ) y atelectasia ( $p = 0,028$ ), pero no la de obstrucción ( $p = 0,45$ ) o neumonía ( $p = 0,24$ ).

Vemos por tanto que la reversión con neostigmina no solo no disminuye significativamente su incidencia, sino que también, en el caso de complicaciones de aparición tardía, como neumonía y atelectasia, parece incrementarla. Por el contrario, la reversión farmacológica con sugammadex disminuye tres veces el riesgo de desarrollar hipoxemia en la URPA y cuatro veces el riesgo de desarrollar atelectasia durante los 30 días posteriores a la cirugía.

Estos resultados son consistentes con los datos del estudio de Krausse et al. <sup>174</sup> o el estudio STRONGER de Kheterpal et al. <sup>80</sup>, un estudio multicéntrico con 30.026 pacientes que mostró que la administración de sugammadex se asoció con una reducción del 30% en el riesgo de complicación pulmonar postoperatoria en comparación con neostigmina.

En contraste, Togioka et al. <sup>82</sup> han demostrado que aunque la reversión con sugammadex sí reduce el bloqueo neuromuscular residual en un 40%, no encontraron diferencias en el desarrollo de complicación pulmonar postoperatoria cuando se compara con neostigmina. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que, en ese estudio, la definición de hipoxemia fue más estricta, ya que se definió como pacientes con saturación de oxígeno por debajo del 90%, a diferencia de los criterios de nuestro estudio o ARISCAT y LAS VEGAS donde se definió como estar por debajo del 92% <sup>92,93</sup>.

Sin embargo, mientras que algunos estudios, como Togioka et al. <sup>82</sup>, Abola et al. <sup>163</sup> y Alday et al. <sup>164</sup>, han generado controversia, junto con otras investigaciones como el estudio POPULAR de Kirmeier et al. <sup>91</sup>, la mayoría de los ensayos recientes han concluido que sugammadex reduce la incidencia de complicación pulmonar postoperatoria <sup>170, 175-177</sup>.

Oh et al. <sup>178</sup> también concluyeron que la incidencia de reingresos no planificados a los 30 días después de la operación fue un 34% menor en los pacientes que recibieron sugammadex en comparación con aquellos que recibieron neostigmina, con el potencial beneficio económico involucrado.

Además, en línea con nuestras recomendaciones, las guías internacionales recientemente publicadas en 2023, como las de la Sociedad Europea de Anestesiología y Cuidados Intensivos (ESAIC) <sup>179</sup> y la American Society of Anesthesiologists (ASA) <sup>180</sup>, enfatizan la importancia de utilizar tanto la monitorización neuromuscular como la reversión farmacológica para minimizar el bloqueo neuromuscular residual y otras complicaciones asociadas a los relajantes musculares durante el periodo postoperatorio.

### **6.3. DISCUSIÓN SOBRE RESULTADOS DE COSTO-EFECTIVIDAD ROCURONIO-SUGAMMADEX FRENTE OTRAS ALTERNATIVAS**

Como hemos visto en los puntos anteriores, varios estudios han demostrado que el sugammadex puede reducir el riesgo de bloqueo neuromuscular residual residual, mejorando la eficiencia en el quirófano <sup>60,63</sup>; sin embargo, pocos estudios han evaluado el impacto económico de la mejora de los resultados de seguridad relacionados con el uso de sugammadex. Según nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que estima el impacto económico del sugammadex basado en datos reales españoles.

Aún existe una incidencia significativa de bloqueo neuromuscular residual en el periodo postoperatorio inmediato. Como se mencionó anteriormente, diferentes estudios describieron que la no reversión farmacológica, o la reversión con neostigmina, como un factor relacionado con el procedimiento, son más prevalentes en pacientes con complicaciones pulmonares en la URPA <sup>60,63</sup>.

Además, se encontró un mayor número de atelectasia y neumonías en pacientes que presentaron bloqueo neuromuscular residual residual en el periodo postoperatorio inmediato y se revirtieron con neostigmina o espontáneamente <sup>25,58,59</sup>. También, el último estudio de Capellini et al. <sup>181</sup> evaluó a través de ultrasonido la contracción y el movimiento diafragmático de pacientes revertidos con neostigmina versus pacientes con sugammadex. Este estudio concluyó que en pacientes revertidos con neostigmina, la recuperación completa de la función diafragmática basal es menor en comparación con los pacientes revertidos con sugammadex.

Esta evidencia está en línea con otros estudios donde la incidencia de bloqueo neuromuscular residual postoperatorio fue evaluada por TOF y donde la incidencia de

atelectasia fue mayor (7,61%) cuando se revirtió con neostigmina en comparación con los pacientes a quienes se les administró sugammadex (1,15%) <sup>63</sup>.

Por lo tanto, es crucial entender la importancia del uso rutinario de agentes de reversión para evitar la aparición de complicaciones asociadas con los fármacos bloqueantes neuromusculares, resultando en una estrategia económicamente rentable <sup>182-184</sup>.

En 2010, dos análisis económicos evaluaron la eficiencia de los agentes de reversión. El estudio realizado por Mandim et al. <sup>185</sup> demostró que el coste por minuto de la reversión con sugammadex (\$8,34) fue menor en comparación con la neostigmina (\$104,86). Por otro lado, en el Reino Unido, Paton et al. <sup>186</sup> realizaron una revisión sistemática de ensayos controlados aleatorizados de sugammadex en comparación con neostigmina y se realizó una evaluación económica de sugammadex para la reversión de bloqueo neuromuscular moderado o profundo. El estudio concluyó que la reducción en el tiempo de recuperación asociada con sugammadex versus neostigmina fue de 23,37 min, lo que resultó en un valor económico de £ 2,87 por minuto.

Ozdemir et al. <sup>187</sup> presentó un estudio comparando los costes de las complicaciones pulmonares asociadas con el bloqueo neuromuscular residual residual utilizando sugammadex y neostigmina. Los costes en el grupo de recuperación espontánea fueron CZK 126,45, CZK 114,56 en el grupo de neostigmina y CZK 34,93 en el grupo de sugammadex.

Todos estos estudios fármaco-económicos han estudiado los costes directos <sup>182-188</sup>, sin embargo, otros aspectos indirectos no han sido evaluados o tomados en cuenta, como el valor intangible del tiempo ahorrado por los miembros del personal, la pérdida de tiempo personal y laboral de los pacientes y los familiares, el impacto de la cancelación de los procedimientos quirúrgicos subsiguientes, la reprogramación de las partes quirúrgicas o un posible aumento en los tiempos de espera quirúrgicos.

Aunque se necesitan más estudios prospectivos, los resultados de nuestro análisis coinciden con las conclusiones de los estudios anteriores, mostrando que el sugammadex es más rentable en comparación con la neostigmina.

#### **6.4. DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS DEL USO DE ROCURONIO-SUGAMMADEX EN MICROCIROGIA DE LARINGE.**

Según la literatura disponible, este trabajo es uno de los pocos estudios sobre el manejo de los diferentes tipos de relajantes neuromusculares en cirugía de microlaringe, y es el único estudio hasta la fecha que relaciona esto con las condiciones y tiempos de intubación, las condiciones quirúrgicas, y el manejo analgésico intraoperatorio con remifentanilo en este tipo de cirugía.

Como se puede ver en los resultados del cuarto artículo, las dosis de relajantes neuromusculares utilizadas en nuestro grupo de succinilcolina fueron en promedio  $1,13 \pm 0,10$  mg/kg, que permitieron la intubación sin complicaciones después de 40 segundos según los valores de TOF. En el grupo de rocuronio, se utilizó una dosis única de  $0,6 \pm 0,09$  mg/kg, permitiendo un bloqueo neuromuscular profundo a los 120 segundos.

Nuestros tiempos quirúrgicos promedio (grupo de rocuronio =  $26,50 \pm 12,06$  minutos, grupo de succinilcolina-cisatracurio =  $28,05 \pm 12,63$  minutos) son más altos en comparación con otros estudios internacionales <sup>189,190</sup>.

Como se ha visto en numerosos estudios <sup>21,24,25,63,134</sup> el uso de cisatracurio en dosis estándar ( $0,2$  mg/kg) en este tipo de cirugía corta, incluso cuando se revierte con neostigmina, aumenta el riesgo de bloqueo neuromuscular residual en la URPA. Este bloqueo neuromuscular residual aumenta el riesgo de complicaciones respiratorias menores y solo se previene utilizando la dosis mínima requerida de relajantes neuromusculares o utilizando un agente de reversión específico como sugammadex.

En el grupo de rocuronio, al final de la cirugía, utilizamos una dosis única de  $2$  mg/kg de sugammadex según lo requerido por el protocolo, porque el bloqueo neuromuscular a los  $26,50 \pm 12,06$  minutos de acuerdo con la monitorización mostró bloqueo neuromuscular



moderado (TOF  $\geq 1$ ). Del mismo modo, en el grupo de succinilcolina-cisatracurio, la reversión de bloqueo neuromuscular se realizó con neostigmina cuando la monitorización mostró al menos 2/4 respuestas TOF.

El tiempo de acción de los relajantes neuromusculares es una cuestión farmacodinámica, este estudio examina expresamente las condiciones y tiempos de intubación en pacientes sometidos a cirugía de microlaringe. Puede haber variaciones anatómicas potenciales y comorbilidades asociadas, que pueden hacer que estos tiempos varíen, y esta puntuación puede compararse posteriormente con las condiciones y la laringoscopia rígida del cirujano.

La escala Domaal, aunque subjetiva y dependiente del anesestesiólogo <sup>191-193</sup>, es una escala utilizada para evaluar las condiciones de intubación en cuatro puntos (3-4 = excelente, 5-7 = bueno, 8-10 = pobre, 11-12 = malo). No se encontraron diferencias en las condiciones de intubación en este tipo de pacientes con rocuronio o succinilcolina en dosis estándar, por lo que según nuestro estudio, no hay diferencias atribuidas a la posible variación anatómica entre los grupos, y por tanto las condiciones de la laringoscopia rígida dependen de otras causas.

La puntuación de la escala de valoración quirúrgica de microlaringe es una escala de cuatro elementos que evalúa la facilidad o dificultad del cirujano con una opción u otra (4-6 = bueno, 7-9 = pobre, 10-12 = malo). Como la escala Domaal, es subjetiva y dependiente del cirujano <sup>194,195</sup>. La gran diferencia entre los grupos en términos de condiciones quirúrgicas es muy interesante en nuestro estudio, donde las condiciones fueron bastante más difíciles en el grupo de succinilcolina-cisatracurio a pesar del hecho de que el TOF proporcionó un resultado con T0. Como limitación del estudio, debe afirmarse que no evaluamos el bloqueo

neuromuscular postetánico, que probablemente nos habría proporcionado una idea más precisa del grado de bloqueo neuromuscular profundo.

Como se describe en otros estudios <sup>189,196</sup>, el régimen de rocuronio proporcionó un tiempo de despertar más corto en comparación con succinilcolina-cisatracurio. En el estudio de Huh et al. <sup>189</sup>, asociaron el aumento en el tiempo de despertar con las dosis de cisatracurio utilizadas: 0,08 mg/kg con dosis repetidas. En este estudio, el tiempo de despertar aumentó porque tuvieron que esperar una cantidad considerable de tiempo para alcanzar las condiciones que les permitirían revertir con piridostigmina (es decir, el paso de T1 a T2 con TOF).

En nuestro estudio, también se encontraron diferencias en el tiempo de emergencia, pero se asumió que se debían tanto al uso de cisatracurio como a la diferencia en la dosis de remifentanilo utilizada entre un grupo y otro (grupo de rocuronio =  $0,102 \pm 0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ , grupo de succinilcolina  $0,201 \pm 0,05 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).

La analgesia intraoperatoria con opioides de metabolismo rápido como el remifentanilo son los más aceptados en este tipo de cirugía ambulatoria con una alta descarga adrenérgica y simpática <sup>197,198</sup>. Varios estudios ya han informado de este aumento en el tiempo de despertar, como el estudio de Chang et al. <sup>190</sup>, que afirma que la dosis de 2 ng/mL de infusión controlada por objetivo de remifentanilo (equivalente a  $0,2 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  en nuestro estudio en el grupo de succinilcolina) aumenta el tiempo de despertar al final de la cirugía, la hipoventilación y las náuseas y vómitos postoperatorios.

Aunque no se evaluaron las náuseas y vómitos postoperatorios, al tratarse de una cirugía altamente emetógena, se utilizó una estrategia dual de prevención de náuseas y vómitos postoperatorios con dexametasona 4 mg como bolo al inicio de la cirugía y ondansetrón 4 mg al final de la cirugía en todos los pacientes.

## **6.5. DISCUSIÓN SOBRE LAS LIMITACIONES GLOBALES DEL ESTUDIO.**

Esta tesis doctoral tiene ciertas limitaciones que hay que tener en cuenta.

En primer lugar, se trata de un estudio observacional de un solo centro, lo que puede limitar su capacidad estadística para detectar posibles diferencias en comparación con la capacidad de otros ensayos clínicos aleatorizados multicéntrico.

En segundo lugar, no existe consistencia en la literatura para definir una complicación pulmonar postoperatoria. En nuestro estudio, las complicaciones pulmonares postoperatorias tempranas se consideraron como al menos un evento de obstrucción de vía aérea superior, desaturación por debajo del 92%, broncoaspiración o necesidad de reintubación del paciente.

En otros estudios la definición de hipoxemia es más estricta, ya que definen la desaturación de oxígeno por debajo del 90%, a diferencia de los criterios de nuestro estudio, ARISCAT y LAS VEGAS donde se definió como estar por debajo del 92% <sup>78,92,93</sup>.

Por otro lado las complicaciones pulmonares postoperatorias tardías fueron definidas como al menos un evento tipo infección respiratoria tipo neumonía o atelectasia durante los 30 días siguientes a la intervención quirúrgica. La detección de estas complicaciones tardías se basó en criterios clínicos y de laboratorio, lo que puede subestimar la tasa de complicaciones.

Se revisó la historia clínica del paciente sin realizar radiografías sistemáticas en todos los casos, ya que los pacientes pueden desarrollar atelectasias postoperatorias clínicamente bien toleradas, lo que implicaría una exposición radiológica innecesaria para todos los pacientes del estudio. Un método más efectivo y mejorado para investigaciones futuras sería el examen sistemático con ecografía pulmonar <sup>199</sup>, ya que actualmente proporciona

resultados similares a la tomografía computarizada y la radiografía de tórax para evaluar neumonía y atelectasia.

Además, nuestros resultados se basaron en el manejo clínico en condiciones reales de la vida. No hemos analizado otros factores como el tiempo quirúrgico, los parámetros de ventilación mecánica, las maniobras de reclutamiento, las dosis de opioides, dolor postoperatorio, posibles técnicas analgésicas, la terapia de líquidos u otros que puedan aumentar estas complicaciones y que serán ser evaluados en estudios posteriores por el grupo de investigación <sup>199-201</sup>.

### **6.5.1. DISCUSIÓN SOBRE LAS LIMITACIONES ESPECIFICAS DEL ESTUDIO FARMACO-ECONOMICO.**

Nuestro estudio fármaco-económico tiene varias limitaciones, principalmente debido al número de supuestos incluidos en el modelo de impacto presupuestario. La primera limitación es que la división del bloqueo muscular moderado/profundo a 80/20 se basó en los datos de nuestra propia investigación y no en otros datos publicados.

Desafortunadamente, no encontramos ningún otro estudio diferentes al nuestro que respalden, en la práctica clínica, esta distribución. Para reducir el sesgo derivado de este supuesto, validamos esta división 80/20 con otros investigadores nacionales de acuerdo con la práctica clínica en sus hospitales antes de desarrollar el modelo económico.

Sin embargo, tenemos que tener en cuenta que esta división es una estimación global y puede diferir en hospitales donde ciertos procedimientos específicos son más frecuentes que otros (requiriendo, por ejemplo, un mayor porcentaje de pacientes con bloqueo neuromuscular profundo) o dependiendo de la práctica clínica en cada hospital o las características de los pacientes quirúrgicos.

En segundo lugar, la suposición de la dosis de sugammadex utilizada para la reversión de bloqueo neuromuscular fue de 4 mg/kg para bloqueo neuromuscular profundo y 2 mg/kg para bloqueo neuromuscular moderado. Esta suposición se basó en los ensayos clínicos de fase III descritos en la ficha técnica de sugammadex, en los que se utilizaron las dosis mencionadas anteriormente. Nuevamente, esto puede diferir de un hospital a otro y el modelo podría no ser válido si se utilizan dosis diferentes a las descritas en la ficha técnica de sugammadex.

Otra limitación podría ser la estimación del costo de las neumonías y atelectasia postoperatorias. Los datos se obtuvieron del boletín oficial de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía del 2016 y se actualizaron a 2019 € considerando la inflación. Sin embargo, estos costes, especialmente la tarifa de la neumonía, podrían haber sido subestimados porque no se tomaron en cuenta las complicaciones adicionales asociadas con la neumonía o atelectasia. Dependiendo de la región española y la gravedad, el coste de un caso de neumonía con complicaciones derivadas puede llegar a ser 8300 €<sup>202</sup>. Sin embargo, el análisis de sensibilidad sugiere que nuestras conclusiones son robustas y estables.

Por último, varias áreas potenciales de beneficio de sugammadex no fueron modeladas explícitamente debido a la falta de evidencia para guiar el modelado, o porque los ahorros de costes relacionados serían pequeños en relación con los de la atelectasia postoperatoria, o las neumonías.

Estas áreas incluyen <sup>146,173</sup>:

- 1) Evitación de bloqueo neuromuscular residual y secuelas comunes manejadas rutinariamente y de forma económica en el quirófano o en las unidades de cuidados postanestésicos como por ejemplo la aspiración no complicada, la hipoxemia, la debilidad muscular y la obstrucción de las vías respiratorias superiores.

- 2) Ahorro de tiempo en el quirófano bajo los estándares habituales de atención para la monitorización neuromuscular y la extubación.
- 3) Evitación de eventos adversos asociados con neostigmina que podrían prevenirse potencialmente con el uso de sugammadex.
- 4) Mejora de la satisfacción del paciente, del cirujano y del anestesista.

## **6.6. DISCUSIÓN DE REPERCUSIÓN EN LA PRACTICA CLÍNICA DE LOS RESULTADOS.**

Dado el peso que tiene el problema del bloqueo neuromuscular en los hospitales españoles, debido a su elevada morbilidad, la complejidad de su manejo tanto intra como postoperatorio, y la desigualdad en la implementación de los protocolos de reversión neuromuscular en pacientes quirúrgicos en diferentes hospitales del país, esta tesis por compendio de publicaciones se ha enfocado en profundizar en los aspectos más relevantes de este tema.

Asimismo, la adherencia a las prácticas basadas en la evidencia relacionadas con la dosificación de los relajantes musculares, el seguimiento y la reversión, puede mejorar los resultados del paciente durante el período de recuperación después de la anestesia y la cirugía. La implementación de estos protocolos de reversión neuromuscular tiene como objetivo homogeneizar el manejo del paciente quirúrgico en todos los hospitales españoles, mejorando así la calidad y eficiencia de los servicios de salud.

Nuestros resultados indican que la monitorización neuromuscular intraoperatoria es un factor clave para reducir el riesgo de complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía. Además, el uso de rocuronio en combinación con sugammadex proporciona mejores condiciones quirúrgicas y reduce el riesgo de bloqueo neuromuscular residual, desaturación postoperatoria en la URPA y atelectasias durante la hospitalización.

También se identificaron factores de riesgo específicos para el desarrollo de complicaciones postoperatorias tempranas y tardías, como la diabetes y la anemia preoperatoria, respectivamente.

Además se demostró que el uso de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular moderado o profundo inducido por rocuronio puede potencialmente llevar a

ahorros de costos en el sistema de salud español en comparación con la reversión con neostigmina o sin reversión farmacológica.

Por último se encontró que la estrategia de usar dosis más bajas de remifentanilo en comparación con el uso de succinilcolina-cisatracurio en microcirugía de laringe resultó en una reducción significativa en el tiempo de despertar después de la cirugía y en las complicaciones derivadas de altas dosis de remifentanilo.

En conclusión, los hallazgos de este estudio tienen importantes implicaciones para la práctica clínica en la prevención y tratamiento de complicaciones postoperatorias en pacientes sometidos a cirugía. Las medidas preventivas identificadas pueden ayudar a mejorar los resultados quirúrgicos y disminuir la morbilidad y mortalidad asociadas con estas.

Es por todo ello, que sugerimos que la mejor prevención para disminuir las complicaciones pulmonares postoperatorias es minimizar el bloqueo neuromuscular residual a través de la monitorización neuromuscular intraoperatoria y el uso de rocuronio con reversión farmacológica con sugammadex.



## **7. CONCLUSIONES**

- I. La monitorización neuromuscular intraoperatoria resultó ser el factor intraoperatorio más efectivo en la reducción del riesgo del bloqueo neuromuscular residual y en las complicaciones respiratorias postoperatorias.
- II. El uso de rocuronio con reversión farmacológica con sugammadex, en comparación con la reversión espontánea no farmacológica o el uso de cisatracurio con reversión farmacológica con neostigmina, se asocia con una disminución significativa en el riesgo de bloqueo neuromuscular residual.
- III. El uso de rocuronio con reversión farmacológica con sugammadex, en comparación con la reversión espontánea no farmacológica o el uso de cisatracurio con reversión farmacológica con neostigmina, se asocia con una reducción en el riesgo de hipoxemia postoperatoria en la URPA y atelectasias a los 30 días posteriores a la operación.
- IV. Según nuestro modelo predictivo, la diabetes mellitus y la anemia preoperatoria son factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones respiratorias postoperatorias precoces y tardías, respectivamente.
- V. Existe asociación entre la hipoxemia y la obstrucción de las vías respiratorias en la URPA con el posterior desarrollo de neumonía y atelectasia a los 30 días posteriores a la operación.
- VI. El uso de rocuronio y sugammadex proporciona mejores condiciones quirúrgicas y permite usar dosis más bajas de remifentanilo, en comparación con el uso de succinilcolina-cisatracurio en microcirugía de laringe, resultando en una reducción significativa en el tiempo de despertar y en las complicaciones derivadas de altas dosis de remifentanilo.

VII. El uso de sugammadex para la reversión del bloqueo neuromuscular inducido por rocuronio puede potencialmente llevar a ahorros de costes en el Sistema Nacional de Salud español en comparación con la reversión espontánea no farmacológica o con neostigmina.

VIII. Se recomienda por tanto el uso de la monitorización neuromuscular intraoperatoria y el uso de rocuronio con reversión farmacológica con sugammadex como medidas preventivas para minimizar el bloqueo neuromuscular residual y reducir el riesgo de complicaciones respiratorias postoperatorias.

## **8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Murphy GS, Brull SJ. Quantitative Neuromuscular Monitoring and Postoperative Outcomes: A Narrative Review. *Anesthesiology*. 2022;136(2):345-361. doi:10.1097/ALN.0000000000004044
2. Alvarez Gómez JA, Ariño Irujo JJ, Errando Oyonarte CL, et al. Empleo clínico de bloqueantes neuromusculares y su reversión. Recomendaciones del grupo de expertos de la Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor [Use of neuromuscular blocking agents and reversal of blockade: guidelines from Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor] [published correction appears in *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2010 Feb;57(2):118]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2009;56(10):616-627. doi:10.1016/s0034-9356(09)70478-5
3. Martyn JA, Fagerlund MJ, Eriksson LI. Basic principles of neuromuscular transmission. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl 1:1-9. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05865.x
4. Gropper MA, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Cohen NH, Leslie K. *Miller's Anesthesia Book*. 9th ed. Philadelphia: Elsevier; 2021.
5. Jang YC, Van Remmen H. Age-associated alterations of the neuromuscular junction. *Exp Gerontol*. 2011;46(2-3):193-198. doi:10.1016/j.exger.2010.08.029
6. Williamson RM, Mallaiah S, Barclay P. Rocuronium and sugammadex for rapid sequence induction of obstetric general anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(6):694-699. doi:10.1111/j.1399-6576.2011.02431.x
7. Han T, Kim H, Bae J, Kim K, Martyn JA. Neuromuscular pharmacodynamics of rocuronium in patients with major burns. *Anesth Analg*. 2004;99(2):. doi:10.1213/01.ANE.0000129992.07527.4B

8. Sine SM. End-plate acetylcholine receptor: structure, mechanism, pharmacology, and disease. *Physiol Rev.* 2012;92(3):1189-1234. doi:10.1152/physrev.00015.2011
9. Blobner M, Eriksson LI, Scholz J, Motsch J, Della Rocca G, Prins ME. Reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade with sugammadex compared with neostigmine during sevoflurane anaesthesia: results of a randomised, controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(10):874-881. doi:10.1097/EJA.0b013e32833d56b7
10. 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(6):823-826. doi:10.1093/bja/aer098
11. Todd MM, Hindman BJ, King BJ. The implementation of quantitative electromyographic neuromuscular monitoring in an academic anesthesia department. *Anesth Analg.* 2014;119(2):323-331. doi:10.1213/ANE.0000000000000261
12. Miller RD, Savarese JJ. Farmacología de los relajantes musculares y de sus antagonistas. Miller. *Anestesia.* Doyma S.A. Barcelona. 1988: 827-876.
13. Miller RD. Pharmacokinetics of competitive muscle relaxants. *Br J Anaesth.* 1982;54(2):161-167. doi:10.1093/bja/54.2.161
14. Serrano JS. Fármacos bloqueantes neuromusculares, en Velázquez. *Farmacología.* 16.<sup>a</sup> Ed. Velasco A, Lorenzo P, Serrano JS y Andrés-Trelles F (Eds.). Interamericana. McGraw-Hill. Barcelona. 1993: 255-265.
15. Reynolds SF, Heffner J. Airway management of the critically ill patient: rapid-sequence intubation. *Chest.* 2005;127(4):1397-1412. doi:10.1378/chest.127.4.1397

16. Schreiber JU, Lysakowski C, Fuchs-Buder T, Tramèr MR. Prevention of succinylcholine-induced fasciculation and myalgia: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesiology*. 2005;103(4):877-884. doi:10.1097/00000542-200510000-00027
17. Rossiter A, Souney PF, McGowan S, Carvajal P. Pancuronium-induced prolonged neuromuscular blockade. *Crit Care Med*. 1991;19(12):1583-1587. doi:10.1097/00003246-199112000-00023
18. Griffin D, Fairman N, Coursin D, Rawsthorne L, Grossman JE. Acute myopathy during treatment of status asthmaticus with corticosteroids and steroidal muscle relaxants. *Chest*. 1992;102(2):510-514. doi:10.1378/chest.102.2.510
19. Raval AD, Uyei J, Karabis A, Bash LD, Brull SJ. Incidence of residual neuromuscular blockade and use of neuromuscular blocking agents with or without antagonists: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [published online ahead of print, 2020 Apr 15]. *J Clin Anesth*. 2020;64:109818. doi:10.1016/j.jclinane.2020.109818
20. Fuchs-Buder T, Meistelman C. Monitoring de la curarisation et prévention de la curarisation résiduelle [Monitoring of neuromuscular block and prevention of residual paralysis]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28 Suppl 2:S46-S50. doi:10.1016/S0750-7658(09)72487-6
21. Murphy GS, Szokol JW. Monitoring neuromuscular blockade. *Int Anesthesiol Clin*. 2004;42(2):25-40. doi:10.1097/00004311-200404220-00004
22. Miller RD. How should residual neuromuscular blockade be detected?. *Anesthesiology*. 1989;70(3):379-380. doi:10.1097/00000542-198903000-00001

23. Murphy GS. Residual neuromuscular blockade: incidence, assessment, and relevance in the postoperative period. *Minerva Anesthesiol.* 2006;72(3):97-109.
24. 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):120-128. doi:10.1213/ANE.0b013e3181da832d
25. 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(3):389-398. doi:10.1097/ALN.0b013e318182af3b
26. Plaud B. Neuromuscular monitoring, residual blockade, and reversal: time for re-evaluation of our clinical practice. *Can J Anaesth.* 2013;60(7):634-640. doi:10.1007/s12630-013-9952-4
27. Shorten GD, Merk H, Sieber T. Perioperative train-of-four monitoring and residual curarization. *Can J Anaesth.* 1995;42(8):711-715. doi:10.1007/BF03012670
28. Viby-Mogensen J, Jensen NH, Engbaek J, Ording H, Skovgaard LT, Chraemmer-Jørgensen B. Tactile and visual evaluation of the response to train-of-four nerve stimulation. *Anesthesiology.* 1985;63(4):440-443. doi:10.1097/00000542-198510000-00015
29. Engbaek J, Ostergaard D, Viby-Mogensen J. Double burst stimulation (DBS): a new pattern of nerve stimulation to identify residual neuromuscular block. *Br J Anaesth.* 1989;62(3):274-278. doi:10.1093/bja/62.3.274



30. Viby-Mogensen J, Howardy-Hansen P, Chraemmer-Jørgensen B, Ording H, Engbaek J, Nielsen A. Posttetanic count (PTC): a new method of evaluating an intense nondepolarizing neuromuscular blockade. *Anesthesiology*. 1981;55(4):458-461.
31. Kopman AF. Neuromuscular monitoring: old issues, new controversies. *J Crit Care*. 2009;24(1):11-20. doi:10.1016/j.jcrc.2008.02.008
32. Blobner M, Frick CG, Stäuble RB, et al. Neuromuscular blockade improves surgical conditions (NISCO). *Surg Endosc*. 2015;29(3):627-636. doi:10.1007/s00464-014-3711-7
33. Grosse-Sundrup M, Henneman JP, Sandberg WS, et al. Intermediate acting non-depolarizing neuromuscular blocking agents and risk of postoperative respiratory complications: prospective propensity score matched cohort study. *BMJ*. 2012;345:e6329. Published 2012 Oct 15. doi:10.1136/bmj.e6329
34. Plaud B, Debaene B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology*. 2010;112(4):1013-1022. doi:10.1097/ALN.0b013e3181cded07
35. Brull SJ, Longrois D, Kranke P, Afshari A, Plaud B, Fuchs-Buder T. Why a guideline on peri-operative management of neuromuscular blockade? Why now?. *Eur J Anaesthesiol*. 2023;40(2):75-77. doi:10.1097/EJA.0000000000001785
36. Esteves S, Martins M, Barros F, et al. Incidence of postoperative residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: an observational multicentre study in Portugal. *Eur J Anaesthesiol*. 2013;30(5):243-249. doi:10.1097/EJA.0b013e32835dccc7

37. Fortier LP, McKeen D, Turner K, et al. The RECITE Study: A Canadian Prospective, Multicenter Study of the Incidence and Severity of Residual Neuromuscular Blockade. *Anesth Analg*. 2015;121(2):366-372. doi:10.1213/ANE.0000000000000757
38. Batistaki C, Tentis P, Deligiannidi P, Karakosta A, Florou P, Kostopanagiotou G. Residual neuromuscular blockade in a real life clinical setting: correlation with sugammadex or neostigmine administration. *Minerva Anesthesiol*. 2016;82(5):550-558.
39. Ledowski T, O'Dea B, Meyerkort L, Hegarty M, von Ungern-Sternberg BS. Postoperative Residual Neuromuscular Paralysis at an Australian Tertiary Children's Hospital. *Anesthesiol Res Pract*. 2015;2015:410248. doi:10.1155/2015/410248
40. Aytac I, Postaci A, Aytac B, et al. Survey of postoperative residual curarization, acute respiratory events and approach of anesthesiologists. *Braz J Anesthesiol*. 2016;66(1):55-62. doi:10.1016/j.bjane.2012.06.011
41. McLean DJ, Diaz-Gil D, Farhan HN, Ladha KS, Kurth T, Eikermann M. Dose-dependent Association between Intermediate-acting Neuromuscular-blocking Agents and Postoperative Respiratory Complications. *Anesthesiology*. 2015;122(6):1201-1213. doi:10.1097/ALN.0000000000000674
42. 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(3):394-395. doi:10.1093/oxfordjournals.bja.a013445
43. Chhabra R, Gupta R, Gupta LK. Sugammadex versus neostigmine for reversal of neuromuscular blockade in adults and children: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [published online ahead of print, 2023 Mar 2]. *Curr Drug*

Saf. 2023;10.2174/1574886318666230302124634.

doi:10.2174/1574886318666230302124634

44. Claudius C, Karacan H, Viby-Mogensen J. Prolonged residual paralysis after a single intubating dose of rocuronium. *Br J Anaesth.* 2007;99(4):514-517. doi:10.1093/bja/aem213
45. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology.* 2008;108(6):1117-1140. doi:10.1097/ALN.0b013e318173f62f
46. de Boer HD, Booij LH. Why are we using pulse oximetry but not neuromuscular monitoring routinely: the real world scenario?. *Anesth Analg.* 2014;118(3):690. doi:10.1213/ANE.0000000000000072
47. Lien CA, Kopman AF. Current recommendations for monitoring depth of neuromuscular blockade. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2014;27(6):616-622. doi:10.1097/ACO.0000000000000132
48. Thilen SR, Liang T, Kruse TN, Cain KC, Treggiari MM, Bhananker SM. Evaluation of a Protocol for the Management of Maintenance and Reversal of Rocuronium Block Using Neostigmine or Sugammadex. *Anesth Analg.* 2023;136(6):1143-1153. doi:10.1213/ANE.00000000000006510
49. 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(1):130-137. doi:10.1213/ane.0b013e31816d1268

50. 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(1):9-15. doi:10.1164/rccm.200512-1862OC
51. Bulka CM, Terekhov MA, Martin BJ, Dmochowski RR, Hayes RM, Ehrenfeld JM. Nondepolarizing Neuromuscular Blocking Agents, Reversal, and Risk of Postoperative Pneumonia. *Anesthesiology.* 2016;125(4):647-655. doi:10.1097/ALN.0000000000001279
52. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg.* 2010;111(1):110-119. doi:10.1213/ANE.0b013e3181c07428
53. Griffith HR. Curare in anesthesia. *JAMA.* 1945;127(11):642.
54. Grayling M, Sweeney BP. Recovery from neuromuscular blockade: a survey of practice. *Anaesthesia.* 2007;62(8):806-809. doi:10.1111/j.1365-2044.2007.05101.x
55. Eikermann M, Groeben H, Hüsing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology.* 2003;98(6):1333-1337. doi:10.1097/00000542-200306000-00006
56. Cammu G, De Witte J, De Veylder J, et al. Postoperative residual paralysis in outpatients versus inpatients. *Anesth Analg.* 2006;102(2):426-429. doi:10.1213/01.ane.0000195543.61123.1f
57. Hayes AH, Mirakhur RK, Breslin DS, Reid JE, McCourt KC. Postoperative residual block after intermediate-acting neuromuscular blocking drugs. *Anaesthesia.* 2001;56(4):312-318. doi:10.1046/j.1365-2044.2001.01921.x

58. Ding X, Zhu X, Zhao C, et al. Use of sugammadex is associated with reduced incidence and severity of postoperative nausea and vomiting in adult patients with obesity undergoing laparoscopic bariatric surgery: a post-hoc analysis. *BMC Anesthesiol.* 2023;23(1):163. Published 2023 May 15. doi:10.1186/s12871-023-02123-y
59. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2007;98(3):302-316. doi:10.1093/bja/ael386
60. Errando CL, Garutti I, Mazzinari G, Díaz-Cambronero Ó, Bebawy JF; Grupo Español De Estudio Del Bloqueo Neuromuscular. Residual neuromuscular blockade in the postanesthesia care unit: observational cross-sectional study of a multicenter cohort. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(12):1267-1277.
61. Brueckmann B, Sasaki N, Grobara P, et al. Effects of sugammadex on incidence of postoperative residual neuromuscular blockade: a randomized, controlled study. *Br J Anaesth.* 2015;115(5):743-751. doi:10.1093/bja/aev104
62. Fuchs-Buder T, Nemes R, Schmartz D. Residual neuromuscular blockade: management and impact on postoperative pulmonary outcome. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2016;29(6):662-667. doi:10.1097/ACO.0000000000000395
63. Martinez-Ubieto J, Ortega-Lucea S, Pascual-Bellosta A, et al. Prospective study of residual neuromuscular block and postoperative respiratory complications in patients reversed with neostigmine versus sugammadex. *Minerva Anesthesiol.* 2016;82(7):735-742.
64. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Franklin M, Avram MJ, Vender JS. Residual paralysis at the time of tracheal extubation. *Anesth Analg.* 2005;100(6):1840-1845. doi:10.1213/01.ANE.0000151159.55655.CB

65. Thomsen JLD, Mathiesen O, Hägi-Pedersen D, et al. Improving neuromuscular monitoring and reducing residual neuromuscular blockade via e-learning: A multicentre interrupted time-series study (INVERT study). *Acta Anaesthesiol Scand*. 2022;66(5):580-588. doi:10.1111/aas.14038
66. BEECHER HK, TODD DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599, 548 anesthetics in ten institutions 1948-1952, inclusive. *Ann Surg*. 1954;140(1):2-35. doi:10.1097/00000658-195407000-00001
67. Harrison GG. Death attributable to anaesthesia. A 10-year survey (1967--1976). *Br J Anaesth*. 1978;50(10):1041-1046. doi:10.1093/bja/50.10.1041
68. Cooper AL, Leigh JM, Tring IC. Admissions to the intensive care unit after complications of anaesthetic techniques over 10 years. 1. The first 5 years. *Anaesthesia*. 1989;44(12):953-958. doi:10.1111/j.1365-2044.1989.tb09194.x
69. Rose DK, Cohen MM, Wigglesworth DF, DeBoer DP. Critical respiratory events in the postanesthesia care unit. Patient, surgical, and anesthetic factors. *Anesthesiology*. 1994;81(2):410-418. doi:10.1097/00000542-199408000-00020
70. Barnes PJ, Havill JH. Anaesthetic complications requiring intensive care. A five year review. *Anaesth Intensive Care*. 1980;8(4):404-409. doi:10.1177/0310057X8000800403
71. Sprung J, Warner ME, Contreras MG, et al. Predictors of survival following cardiac arrest in patients undergoing noncardiac surgery: a study of 518,294 patients at a tertiary referral center. *Anesthesiology*. 2003;99(2):259-269. doi:10.1097/00000542-200308000-00006

72. Arbous MS, Meursing AE, van Kleef JW, et al. Impact of anesthesia management characteristics on severe morbidity and mortality. *Anesthesiology*. 2005;102(2):257-492. doi:10.1097/00000542-200502000-00005
73. 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(9):1095-1103. doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04851.x
74. Patrocínio MD, Shay D, Rudolph MI, et al. REsidual Neuromuscular Block Prediction Score Versus Train-of-Four Ratio and Respiratory Outcomes: A Retrospective Cohort Study. *Anesth Analg*. 2021;133(3):610-619. doi:10.1213/ANE.0000000000005363
75. Kim NY, Koh JC, Lee KY, et al. Influence of reversal of neuromuscular blockade with sugammadex or neostigmine on postoperative quality of recovery following a single bolus dose of rocuronium: A prospective, randomized, double-blinded, controlled study. *J Clin Anesth*. 2019;57:97-102. doi:10.1016/j.jclinane.2019.02.014
76. Carron M, Linassi F, De Cassai A. Role of sugammadex in accelerating postoperative discharge: An updated meta-analysis. *J Clin Anesth*. 2020;65:109895. doi:10.1016/j.jclinane.2020.109895
77. Garutti I, Errando CL, Mazzinari G, et al. Spontaneous recovery of neuromuscular blockade is an independent risk factor for postoperative pulmonary complications after abdominal surgery: A secondary analysis. *Eur J Anaesthesiol*. 2020;37(3):203-211. doi:10.1097/EJA.0000000000001128

78. Moon TS, Reznik S, Pak T, et al. Sugammadex versus neostigmine for reversal of rocuronium-induced neuromuscular blockade: A randomized, double-blinded study of thoracic surgical patients evaluating hypoxic episodes in the early postoperative period [published online ahead of print, 2020 Apr 27]. *J Clin Anesth.* 2020;64:109804. doi:10.1016/j.jclinane.2020.109804
79. Moss AP, Powell MF, Morgan CJ, Tubinis MD. Sugammadex versus neostigmine for routine reversal of neuromuscular blockade and the effect on perioperative efficiency. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2022;35(5):599-603. Published 2022 Jun 6. doi:10.1080/08998280.2022.2079921
80. Kheterpal S, Vaughn MT, Dubovoy TZ, et al. Sugammadex versus Neostigmine for Reversal of Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications (STRONGER): A Multicenter Matched Cohort Analysis. *Anesthesiology.* 2020;132(6):1371-1381. doi:10.1097/ALN.0000000000003256
81. Rudolph MI, Ng PY, Deng H, et al. Comparison of a novel clinical score to estimate the risk of Residual neuromuscular block Prediction Score and the last train-of-four count documented in the electronic anaesthesia record: A retrospective cohort study of electronic data on file. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(11):883-892. doi:10.1097/EJA.0000000000000861
82. Togioka BM, Yanez D, Aziz MF, Higgins JR, Tekkali P, Treggiari MM. Randomised controlled trial of sugammadex or neostigmine for reversal of neuromuscular block on the incidence of pulmonary complications in older adults undergoing prolonged surgery. *Br J Anaesth.* 2020;124(5):553-561. doi:10.1016/j.bja.2020.01.016



83. Liu HM, Yu H, Zuo YD, Liang P. Postoperative pulmonary complications after sugammadex reversal of neuromuscular blockade: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *BMC Anesthesiol.* 2023;23(1):130. Published 2023 Apr 20. doi:10.1186/s12871-023-02094-0
84. Zhang YG, Chen Y, Zhang YL, Yi J. Comparison of the effects of neostigmine and sugammadex on postoperative residual curarization and postoperative pulmonary complications by means of diaphragm and lung ultrasonography: a study protocol for prospective double-blind randomized controlled trial. *Trials.* 2022;23(1):376. Published 2022 May 7. doi:10.1186/s13063-022-06328-3
85. Naguib M, Brull SJ, Kopman AF, et al. Consensus Statement on Perioperative Use of Neuromuscular Monitoring. *Anesth Analg.* 2018;127(1):71-80. doi:10.1213/ANE.0000000000002670
86. Plaud B, Baillard C, Bourgain JL, et al. Guidelines on muscle relaxants and reversal in anaesthesia. *Anaesth Crit Care Pain Med.* 2020;39(1):125-142. doi:10.1016/j.accpm.2020.01.005
87. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. *Anaesthesia.* 2016;71(1):85-93. doi:10.1111/anae.13316
88. Stoelting RK. Residual drug-induced muscle weakness in the postoperative period—a patient safety issue. *ASA. Newsletter* 2015;79:64-65.
89. Hyman EC, Brull SJ. Clarification: Current Status of Neuromuscular Reversal and Monitoring, Challenges and Opportunities. *Anesthesiology.* 2017;127(4):730. doi:10.1097/ALN.0000000000001795

90. Motamed C. Intraoperative Monitoring of Neuromuscular Blockade. *Life (Basel)*. 2023;13(5):1184. Published 2023 May 15. doi:10.3390/life13051184
91. Kirmeier E, Eriksson LI, Lewald H, et al. Post-anaesthesia pulmonary complications after use of muscle relaxants (POPULAR): a multicentre, prospective observational study [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2018 Nov 6;:]. *Lancet Respir Med*. 2019;7(2):129-140. doi:10.1016/S2213-2600(18)30294-7
92. Neto AS, da Costa LGV, Hemmes SNT, et al. The LAS VEGAS risk score for prediction of postoperative pulmonary complications: An observational study. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(9):691-701. doi:10.1097/EJA.0000000000000845
93. Mazo V, Sabaté S, Canet J, et al. Prospective external validation of a predictive score for postoperative pulmonary complications. *Anesthesiology*. 2014;121(2):219-231. doi:10.1097/ALN.0000000000000334
94. Kor DJ, Warner DO, Alsara A, et al. Derivation and diagnostic accuracy of the surgical lung injury prediction model. *Anesthesiology*. 2011;115(1):117-128. doi:10.1097/ALN.0b013e31821b5839
95. Kor DJ, Lingineni RK, Gajic O, et al. Predicting risk of postoperative lung injury in high-risk surgical patients: a multicenter cohort study. *Anesthesiology*. 2014;120(5):1168-1181. doi:10.1097/ALN.0000000000000216
96. Thomsen JLD, Staehr-Rye AK, Mathiesen O, Hägi-Pedersen D, Gätke MR. A retrospective observational study of neuromuscular monitoring practice in 30,430 cases from six Danish hospitals. *Anaesthesia*. 2020;75(9):1164-1172. doi:10.1111/anae.15083

97. Xará D, Santos A, Abelha F. Adverse respiratory events in a post-anesthesia care unit. *Arch Bronconeumol.* 2015;51(2):69-75. doi:10.1016/j.arbres.2014.04.016
98. BENDIXEN HH, HEDLEY-WHYTE J, LAVER MB. IMPAIRED OXYGENATION IN SURGICAL PATIENTS DURING GENERAL ANESTHESIA WITH CONTROLLED VENTILATION. A CONCEPT OF ATELECTASIS. *N Engl J Med.* 1963;269:991-996. doi:10.1056/NEJM196311072691901
99. Donati F. Residual paralysis: a real problem or did we invent a new disease?. *Can J Anaesth.* 2013;60(7):714-729. doi:10.1007/s12630-013-9932-8
100. Gunnarsson L, Tokics L, Gustavsson H, Hedenstierna G. Influence of age on atelectasis formation and gas exchange impairment during general anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1991;66(4):423-432. doi:10.1093/bja/66.4.423
101. Tenling A, Hachenberg T, Tydén H, Wegenius G, Hedenstierna G. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology.* 1998;89(2):371-378. doi:10.1097/00000542-199808000-00013
102. Lindberg P, Gunnarsson L, Tokics L, et al. Atelectasis and lung function in the postoperative period. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1992;36(6):546-553. doi:10.1111/j.1399-6576.1992.tb03516.x
103. Tokics L, Hedenstierna G, Svensson L, et al. V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans. *J Appl Physiol* (1985). 1996;81(4):1822-1833. doi:10.1152/jappl.1996.81.4.1822
104. van Kaam AH, Lachmann RA, Herting E, et al. Reducing atelectasis attenuates bacterial growth and translocation in experimental pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(9):1046-1053. doi:10.1164/rccm.200312-1779OC

105. Gunnarsson L, Tokics L, Lundquist H, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and anaesthesia: formation of atelectasis and gas exchange impairment. *Eur Respir J*. 1991;4(9):1106-1116.
106. Warner MA. Perioperative mortality: intraoperative anesthetic management matters. *Anesthesiology*. 2005;102(2):251-252. doi:10.1097/00000542-200502000-00002
107. Kopman AF, Eikermann M. Antagonism of non-depolarising neuromuscular block: current practice. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl 1:22-30. doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05867.x
108. Kotake Y, Ochiai R, Suzuki T, et al. Reversal with sugammadex in the absence of monitoring did not preclude residual neuromuscular block. *Anesth Analg*. 2013;117(2):345-351. doi:10.1213/ANE.0b013e3182999672
109. Castro DS Jr, Leão P, Borges S, Gomes L, Pacheco M, Figueiredo P. Sugammadex reduces postoperative pain after laparoscopic bariatric surgery: a randomized trial. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech*. 2014;24(5):420-423. doi:10.1097/SLE.0000000000000049
110. Brull SJ, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness [published correction appears in *Anesth Analg*. 2012 Feb;114(2):390]. *Anesth Analg*. 2010;111(1):129-140. doi:10.1213/ANE.0b013e3181da8312
111. Brull SJ, Kopman A. Measuring Success of Patient Safety Initiatives: The 2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Monitoring and Antagonism of Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology*. 2023;138(1):4-6. doi:10.1097/ALN.0000000000004435

112. Drzymalski DM, Marino J, Higgins HD. Will the American Society of Anesthesiologists practice guidelines for monitoring and antagonism of neuromuscular blockade result in increased costs to the healthcare system?. *J Clin Anesth.* 2023;88:111140. doi:10.1016/j.jclinane.2023.111140
113. Díaz-Cambronero O, Serrano A, Abad-Gurumeta A, et al. Perioperative neuromuscular blockade. 2020 update of the SEDAR (Sociedad Española de Anestesiología y Reanimación) recommendations. *Rev Esp Anesthesiol Reanim (Engl Ed).* 2023;70(1):37-50. doi:10.1016/j.redare.2022.02.005
114. Baillard C, Clec'h C, Catineau J, et al. Postoperative residual neuromuscular block: a survey of management. *Br J Anaesth.* 2005;95(5):622-626. doi:10.1093/bja/aei240
115. Della Rocca G, Iannuccelli F, Pompei L, Pietropaoli P, Reale C, Di Marco P. Neuromuscular block in Italy: a survey of current management. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78(7):767-773.
116. Duțu M, Ivașcu R, Tudorache O, et al. Neuromuscular monitoring: an update. *Rom J Anaesth Intensive Care.* 2018;25(1):55-60. doi:10.21454/rjaic.7518.251.nrm
117. Insinga RP, Joyal C, Goyette A, Galarneau A. A discrete event simulation model of clinical and operating room efficiency outcomes of sugammadex versus neostigmine for neuromuscular block reversal in Canada. *BMC Anesthesiol.* 2016;16(1):114. Published 2016 Nov 16. doi:10.1186/s12871-016-0281-3
118. Bridion Product label. Available on: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bridion-epar-product-information_en.pdf). Accessed Feb 2020.

119. Rex C, Bergner UA, Pühringer FK. Sugammadex: a selective relaxant-binding agent providing rapid reversal. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(4):461-465. doi:10.1097/ACO.0b013e32833a5413
120. Sabo D, Jones RK, Berry J, et al. Residual neuromuscular blockade at extubation: a randomized comparison of sugammadex and neostigmine reversal of rocuronium-induced blockade in patients undergoing abdominal surgery. *J Anesth Clin Res.* 2011;2:140.
121. 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(5):622-630. doi:10.1093/bja/aen037
122. 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(1):64-73. doi:10.1213/ane.0b013e3181ac53c3
123. Ortais G, Ariès P, Nguyen BV. Sugammadex: economic and practical considerations. *Anaesthesia.* 2017;72(6):793-794. doi:10.1111/anae.13862
124. Duvaldestin P, Plaud B. Sugammadex in anesthesia practice [published correction appears in *Expert Opin Pharmacother.* 2010 Dec;11(17):2939-41]. *Expert Opin Pharmacother.* 2010;11(16):2759-2771. doi:10.1517/14656566.2010.528391
125. 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(2):239-244. doi:10.1097/01.anes.0000270722.95764.37

126. Loupec T, Frasca D, Rousseau N, Faure JP, Mimoz O, Debaene B. Appropriate dosing of sugammadex to reverse deep rocuronium-induced neuromuscular blockade in morbidly obese patients. *Anaesthesia*. 2016;71(3):265-272. doi:10.1111/anae.13344
127. Venkatraghavan L, Royan N, Boyle SL, et al. Effect of reversal of residual neuromuscular blockade on the amplitude of motor evoked potentials: a randomized controlled crossover study comparing sugammadex and placebo. *Neurol Sci*. 2022;43(1):615-623. doi:10.1007/s10072-021-05318-8
128. Saager L, Maiese EM, Bash LD, et al. Incidence, risk factors, and consequences of residual neuromuscular block in the United States: The prospective, observational, multicenter RECITE-US study. *J Clin Anesth*. 2019;55:33-41. doi:10.1016/j.jclinane.2018.12.042
129. Mauskopf JA, Sullivan SD, Annemans L, et al. Principles of good practice for budget impact analysis: report of the ISPOR Task Force on good research practices--budget impact analysis. *Value Health*. 2007;10(5):336-347. doi:10.1111/j.1524-4733.2007.00187.x
130. Conjunto mínimo básico de datos de Hospitalización 2015. Available on <http://pestadistico.inteligenciadegestion.msssi.es/publicoSNS/comun/DefaultPublico.aspx>. Accessed 14 Apr 2022.
131. Tan Z, He Q, Liu Y. Residual neuromuscular block: Awareness of long-term adverse respiratory outcomes after departure from postanesthesia care unit (PACU). *Asian J Surg*. 2023;46(6):2442-2443. doi:10.1016/j.asjsur.2022.12.054
132. McCaul C, Tobin E, Boylan JF, McShane AJ. Atracurium is associated with postoperative residual curarization. *Br J Anaesth*. 2002;89(5):766-769.

133. Viby-Mogensen J, Engbaek J, Eriksson LI, et al. Good clinical research practice (GCRP) in pharmacodynamic studies of neuromuscular blocking agents. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1996;40(1):59-74. doi:10.1111/j.1399-6576.1996.tb04389.x
134. Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth*. 2010;105(3):304-309. doi:10.1093/bja/aeq157
135. 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(1):12-17. doi:10.1111/j.1365-2044.2006.04862.x
136. Brull SJ, Fulesdi B. Residual neuromuscular block in vulnerable patients: Obesity, obstructive sleep apnea and postoperative pulmonary complications. *Bloqueo neuromuscular residual en pacientes vulnerables: complicaciones pulmonares postoperatorias a causa de obesidad y apnea obstructiva del sueño*. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)*. 2019;66(5):237-240. doi:10.1016/j.redar.2019.03.005
137. Ruetzler K, Li K, Chhabada S, et al. Sugammadex Versus Neostigmine for Reversal of Residual Neuromuscular Blocks After Surgery: A Retrospective Cohort Analysis of Postoperative Side Effects. *Anesth Analg*. 2022;134(5):1043-1053. doi:10.1213/ANE.0000000000005842
138. 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(5):1042-1048. doi:10.1097/0000542-200305000-00004



139. Yip PC, Hannam JA, Cameron AJ, Campbell D. Incidence of residual neuromuscular blockade in a post-anaesthetic care unit. *Anaesth Intensive Care*. 2010;38(1):91-95. doi:10.1177/0310057X1003800116
140. Cammu GV, Smet V, De Jongh K, Vandepuut D. A prospective, observational study comparing postoperative residual curarisation and early adverse respiratory events in patients reversed with neostigmine or sugammadex or after apparent spontaneous recovery. *Anaesth Intensive Care*. 2012;40(6):999-1006. doi:10.1177/0310057X1204000611
141. Kopman AF, Zank LM, Ng J, Neuman GG. Antagonism of cisatracurium and rocuronium block at a tactile train-of-four count of 2: should quantitative assessment of neuromuscular function be mandatory?. *Anesth Analg*. 2004;98(1):102-106. doi:10.1213/01.ANE.0000094985.19305.E9
142. de Boer HD, van Egmond J, van de Pol F, Bom A, Booij LH. Sugammadex, a new reversal agent for neuromuscular block induced by rocuronium in the anaesthetized Rhesus monkey. *Br J Anaesth*. 2006;96(4):473-479. doi:10.1093/bja/ael013
143. White PF, Tufanogullari B, Sacan O, et al. The effect of residual neuromuscular blockade on the speed of reversal with sugammadex. *Anesth Analg*. 2009;108(3):846-851. doi:10.1213/ane.0b013e31818a9932
144. Bissinger U, Schimek F, Lenz G. Postoperative residual paralysis and respiratory status: a comparative study of pancuronium and vecuronium. *Physiol Res*. 2000;49(4):455-462.
145. Cammu G. Residual Neuromuscular Blockade and Postoperative Pulmonary Complications: What Does the Recent Evidence Demonstrate?. *Curr Anesthesiol Rep*. 2020;10(2):131-136. doi:10.1007/s40140-020-00388-4

146. Hristovska AM, Duch P, Allingstrup M, Afshari A. The comparative efficacy and safety of sugammadex and neostigmine in reversing neuromuscular blockade in adults. A Cochrane systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Anaesthesia*. 2018;73(5):631-641. doi:10.1111/anae.14160 Hyman, E.C. & Brull, S.J. Clarification: Current status of neuromuscular reversal and monitoring, challenges and opportunities. *Anesthesiology* 127, 730 (2017).
147. Thilen SR, Sherpa JR, James AM, Cain KC, Treggiari MM, Bhananker SM. Management of Muscle Relaxation With Rocuronium and Reversal With Neostigmine or Sugammadex Guided by Quantitative Neuromuscular Monitoring [published online ahead of print, 2023 May 12]. *Anesth Analg*. 2023;10.1213/ANE.0000000000006511. doi:10.1213/ANE.0000000000006511
148. Merck & Co. Bridion® (sugammadex) injection, for intravenous use: US prescribing information (2015) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2015/022225lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022225lbl.pdf) (Accessed 14 Apr 2022).
149. European Medicines Agency. Bridion® (sugammadex) 100 mg/ml solution for injection: EU summary of product characteristics (2015) <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/bridion> (Accessed 14 Apr 2022).
150. de Boer HD, Carlos RV, Brull SJ. Is lower-dose sugammadex a cost-saving strategy for reversal of deep neuromuscular block? Facts and fiction. *BMC Anesthesiol*. 2018;18(1):159. Published 2018 Nov 6. doi:10.1186/s12871-018-0605-6
151. Keating GM. Sugammadex: A Review of Neuromuscular Blockade Reversal. *Drugs*. 2016;76(10):1041-1052. doi:10.1007/s40265-016-0604-1

152. Alday E, Muñoz M, Planas A, Mata E, Alvarez C. Effects of neuromuscular block reversal with sugammadex versus neostigmine on postoperative respiratory outcomes after major abdominal surgery: a randomized-controlled trial. Effets du renversement du bloc neuromusculaire à l'aide de sugammadex vs de la néostigmine sur l'évolution respiratoire postopératoire après une chirurgie abdominale majeure: une étude randomisée contrôlée. *Can J Anaesth.* 2019;66(11):1328-1337. doi:10.1007/s12630-019-01419-3
153. Gupta RM, Parvizi J, Hanssen AD, Gay PC. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome undergoing hip or knee replacement: a case-control study. *Mayo Clin Proc.* 2001;76(9):897-905. doi:10.4065/76.9.897
154. Kara S, Küpeli E, Yilmaz HEB, Yabanoğlu H. Predicting Pulmonary Complications Following Upper and Lower Abdominal Surgery: ASA vs. ARISCAT Risk Index. *Turk J Anaesthesiol Reanim.* 2020;48(2):96-101. doi:10.5152/TJAR.2019.28158
155. Hafeez KR, Tuteja A, Singh M, et al. Postoperative complications with neuromuscular blocking drugs and/or reversal agents in obstructive sleep apnea patients: a systematic review. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):91. Published 2018 Jul 19. doi:10.1186/s12871-018-0549-x
156. Zhang RH, Zhou JB, Cai YH, Shu LP, Simó R, Lecube A. Non-linear association between diabetes mellitus and pulmonary function: a population-based study. *Respir Res.* 2020;21(1):292. Published 2020 Nov 4. doi:10.1186/s12931-020-01538-2
157. Norris P, Viljoen B, Ralph N, Gow J, Silvey N. Risk of postoperative pulmonary complications in adult surgical patients with metabolic syndrome: a systematic review

- and meta-analysis protocol. *Syst Rev.* 2019;8(1):308. Published 2019 Dec 6. doi:10.1186/s13643-019-1241-z
- 158.Sánchez E, Gutiérrez-Carrasquilla L, Barbé F, et al. Lung function measurements in the prediabetes stage: data from the ILERVAS Project. *Acta Diabetol.* 2019;56(9):1005-1012. doi:10.1007/s00592-019-01333-6
- 159.Lauruschkat AH, Arnrich B, Albert AA, et al. Diabetes mellitus as a risk factor for pulmonary complications after coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2008;135(5):1047-1053. doi:10.1016/j.jtcvs.2007.07.066
- 160.Lawlor DA, Ebrahim S, Smith GD. Associations of measures of lung function with insulin resistance and Type 2 diabetes: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetologia.* 2004;47(2):195-203. doi:10.1007/s00125-003-1310-6
- 161.Fowler AJ, Ahmad T, Abbott TEF, et al. Association of preoperative anaemia with postoperative morbidity and mortality: an observational cohort study in low-, middle-, and high-income countries. *Br J Anaesth.* 2018;121(6):1227-1235. doi:10.1016/j.bja.2018.08.026
- 162.Cappellini I, Picciafuochi F, Ostento D, Danti G, De Gaudio AR, Adembri C. Recovery of muscle function after deep neuromuscular block by means of diaphragm ultrasonography and adductor of pollicis acceleromyography with comparison of neostigmine vs. sugammadex as reversal drugs: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2018;19(1):135. Published 2018 Feb 21. doi:10.1186/s13063-018-2525-7
- 163.Abola RE, Romeiser J, Rizwan S, Lung B, Gupta R, Bennett-Guerrero E. A randomized-controlled trial of sugammadex versus neostigmine: impact on early postoperative

strength. Une étude randomisée contrôlée comparant le sugammadex à la néostigmine :  
impact sur la force postopératoire initiale. *Can J Anaesth.* 2020;67(8):959-969.  
doi:10.1007/s12630-020-01695-4

164.Schepens T, Janssens K, Maes S, et al. Respiratory muscle activity after spontaneous,  
neostigmine- or sugammadex-enhanced recovery of neuromuscular blockade: a double  
blind prospective randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol.* 2019;19(1):187.  
Published 2019 Oct 19. doi:10.1186/s12871-019-0863-y

165.Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity.  
*Anesthesiology.* 2005;102(4):838-854. doi:10.1097/00000542-200504000-00021

166.Ledowski T, Hillyard S, O'Dea B, Archer R, Vilas-Boas F, Kyle B. Introduction of  
sugammadex as standard reversal agent: Impact on the incidence of residual  
neuromuscular blockade and postoperative patient outcome. *Indian J Anaesth.*  
2013;57(1):46-51. doi:10.4103/0019-5049.108562

167.Ledowski T, Szabó-Maák Z, Loh PS, et al. Reversal of residual neuromuscular block with  
neostigmine or sugammadex and postoperative pulmonary complications: a prospective,  
randomised, double-blind trial in high-risk older patients. *Br J Anaesth.*  
2021;127(2):316-323. doi:10.1016/j.bja.2021.04.026

168. Unterbuchner C. Neuromuscular Block and Blocking Agents in 2018. *Turk J Anaesthesiol  
Reanim.* 2018;46(2):75-80. doi:10.5152/TJAR.2018.200318

169.Nemes R, Fülesdi B, Pongrácz A, et al. Impact of reversal strategies on the incidence of  
postoperative residual paralysis after rocuronium relaxation without neuromuscular  
monitoring: A partially randomised placebo controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.*  
2017;34(9):609-616. doi:10.1097/EJA.0000000000000585

170. Li G, Freundlich RE, Gupta RK, et al. Postoperative Pulmonary Complications' Association with Sugammadex versus Neostigmine: A Retrospective Registry Analysis. *Anesthesiology*. 2021;134(6):862-873. doi:10.1097/ALN.0000000000003735
171. Yamamoto S, Yamamoto Y, Kitajima O, Maeda T, Suzuki T. Reversal of neuromuscular block with sugammadex: a comparison of the corrugator supercilii and adductor pollicis muscles in a randomized dose-response study. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2015;59(7):892-901. doi:10.1111/aas.12549
172. Sasaki N, Meyer MJ, Malviya SA, et al. Effects of neostigmine reversal of nondepolarizing neuromuscular blocking agents on postoperative respiratory outcomes: a prospective study. *Anesthesiology*. 2014;121(5):959-968. doi:10.1097/ALN.0000000000000440
173. Abad-Gurumeta A, Ripollés-Melchor J, Casans-Francés R, et al. A systematic review of sugammadex vs neostigmine for reversal of neuromuscular blockade. *Anaesthesia*. 2015;70(12):1441-1452. doi:10.1111/anae.13277
174. Krause M, McWilliams SK, Bullard KJ, et al. Neostigmine Versus Sugammadex for Reversal of Neuromuscular Blockade and Effects on Reintubation for Respiratory Failure or Newly Initiated Noninvasive Ventilation: An Interrupted Time Series Design. *Anesth Analg*. 2020;131(1):141-151. doi:10.1213/ANE.0000000000004505
175. Ünal DY, Baran İ, Mutlu M, Ural G, Akkaya T, Özlü O. Comparison of Sugammadex versus Neostigmine Costs and Respiratory Complications in Patients with Obstructive Sleep Apnoea. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2015;43(6):387-395. doi:10.5152/TJAR.2015.35682
176. Yu Y, Wang H, Bao Q, Zhang T, Chen B, Ding J. Sugammadex Versus Neostigmine for Neuromuscular Block Reversal and Postoperative Pulmonary Complications in Patients

- Undergoing Resection of Lung Cancer. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36(9):3626-3633. doi:10.1053/j.jvca.2022.03.033
- 177.Colquhoun DA, Vaughn MT, Bash LD, et al. Association between choice of reversal agent for neuromuscular block and postoperative pulmonary complications in patients at increased risk undergoing non-emergency surgery: STIL-STRONGER, a multicentre matched cohort study. *Br J Anaesth.* 2023;130(1):e148-e159. doi:10.1016/j.bja.2022.04.023
- 178.Oh TK, Oh AY, Ryu JH, et al. Retrospective analysis of 30-day unplanned readmission after major abdominal surgery with reversal by sugammadex or neostigmine [published correction appears in *Br J Anaesth.* 2019 May;122(5):704]. *Br J Anaesth.* 2019;122(3):370-378. doi:10.1016/j.bja.2018.11.028
- 179.Fuchs-Buder T, Romero CS, Lewald H, et al. Peri-operative management of neuromuscular blockade: A guideline from the European Society of Anaesthesiology and Intensive Care. *Eur J Anaesthesiol.* 2023;40(2):82-94. doi:10.1097/EJA.0000000000001769
- 180.Thilen SR, Weigel WA, Todd MM, et al. 2023 American Society of Anesthesiologists Practice Guidelines for Monitoring and Antagonism of Neuromuscular Blockade: A Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Neuromuscular Blockade. *Anesthesiology.* 2023;138(1):13-41. doi:10.1097/ALN.0000000000004379
- 181.Cappellini I, Ostento D, Loriga B, Tofani L, De Gaudio AR, Adembri C. Comparison of neostigmine vs. sugammadex for recovery of muscle function after neuromuscular block by means of diaphragm ultrasonography in microlaryngeal surgery: A randomised

controlled trial. *Eur J Anaesthesiol.* 2020;37(1):44-51. doi:10.1097/

EJA.0000000000001055

182. 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(39):1-211. doi:10.3310/hta14390
183. Ledowski T, Hillyard S, Kozman A, et al. Unrestricted access to sugammadex: impact on neuromuscular blocking agent choice, reversal practice and associated healthcare costs. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40(2):340-343. doi:10.1177/0310057X1204000219
184. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Schreiber JU. Is sugammadex economically viable for routine use. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2012;25(2):217-220. doi:10.1097/ACO.0b013e32834f012d
185. Mandim BL, Fonseca NM. Economic evaluation of the use of sugammadex in procedures under general anesthesia in Brazil. *Am Soc Anesthesiol Annu Meet.* 2011:A 121. Available at <http://www.asaabstracts.com/strands/asaabstracts/abstract.htm?year=2011&index=7&absnum=6320>.
186. Paton F, Paulden M, Chambers D, et al. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular block: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth.* 2010;105(5):558-567. doi:10.1093/bja/aeq269
187. Ozdemir O, Bahar M, Aypar U, et al. Cost-effectiveness analysis comparing Bridion® (Sugammadex) with neostigmine and spontaneous recovery in the reversal of neuromuscular blockade induced by rocuronium/vecuronium. ISPOR 13th European Meeting International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Annual



European Congress, Nov 6-9-2010 Prague, Czech Republic. Value in Health 2010 Abstract PND22.

188. Ripoll-Coronado, LI; Análisis de los resultados obtenidos durante la práctica clínica habitual en la reversión del bloqueo neuromuscular superficial con Sugammadex. Valoración de su impacto farmacoeconómico. Thesis, University of Murcia. 2014. Available at: <http://hdl.handle.net/10201/40926>. Accessed 30 Jul 2019.
189. Huh H, Park SJ, Lim HH, et al. Optimal anesthetic regimen for ambulatory laser microlaryngeal surgery. *Laryngoscope*. 2017;127(5):1135-1139. doi:10.1002/lary.26368
190. Chang CH, Lee JW, Choi JR, Shim YH. Effect-site concentration of remifentanyl to prevent cough after laryngomicrosurgery. *Laryngoscope*. 2013;123(12):3105-3109. doi:10.1002/lary.24199
191. Domaoal AM, Weniger FC, Wolfson B. "Precurarization" using pancuronium. *Anesth Analg*. 1975;54(1):71-75. doi:10.1213/0000539-197501000-00014
192. Laurin EG, Sakles JC, Panacek EA, Rantapaa AA, Redd J. A comparison of succinylcholine and rocuronium for rapid-sequence intubation of emergency department patients. *Acad Emerg Med*. 2000;7(12):1362-1369. doi:10.1111/j.1553-2712.2000.tb00493.x
193. Koenig KL. Rapid-sequence intubation of head trauma patients: prevention of fasciculations with pancuronium versus minidose succinylcholine. *Ann Emerg Med*. 1992;21(8):929-932. doi:10.1016/s0196-0644(05)82930-0
194. Fleming J, Kapoor K, Sevdalis N, Harries M. Validation of an operating room immersive microlaryngoscopy simulator. *Laryngoscope*. 2012;122(5):1099-1103. doi:10.1002/lary.23240

195. Burns JA, Adkins LK, Dailey S, Klein AM. Simulators for Laryngeal and Airway Surgery. *Otolaryngol Clin North Am.* 2017;50(5):903-922. doi:10.1016/j.otc.2017.05.003
196. Kim HJ, Lee K, Park WK, et al. Deep neuromuscular block improves the surgical conditions for laryngeal microsurgery. *Br J Anaesth.* 2015;115(6):867-872. doi:10.1093/bja/aev368
197. Aouad MT, Al-Alami AA, Nasr VG, Souki FG, Zbeidy RA, Siddik-Sayyid SM. The effect of low-dose remifentanil on responses to the endotracheal tube during emergence from general anesthesia. *Anesth Analg.* 2009;108(4):1157-1160. doi:10.1213/ane.0b013e31819b03d8
198. Loop T, Priebe HJ. Prospective, randomized cost analysis of anesthesia with remifentanil combined with propofol, desflurane or sevoflurane for otorhinolaryngeal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002;46(10):1251-1260. doi:10.1034/j.1399-6576.2002.461013.x
199. de la Quintana Gordon FB, Nacarino Alcorta B, Fajardo Pérez M. Ecografía pulmonar básica. Parte 2. Patología parenquimatosa [Basic lung ultrasound. Part 2. Parenchymal diseases]. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2015;62(6):337-349. doi:10.1016/j.redar.2015.01.011
200. Colomina MJ, Ripollés-Melchor J, Guilabert P, et al. Observational study on fluid therapy management in surgical adult patients. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):316. Published 2021 Dec 13. doi:10.1186/s12871-021-01518-z
201. Ferrando C, Soro M, Unzueta C, et al. Individualised perioperative open-lung approach versus standard protective ventilation in abdominal surgery (iPROVE): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2018;6(3):193-203. doi:10.1016/S2213-2600(18)30024-9

202.Oblikue eSalud: Información económica del sector sanitario. Available on: <http://esalud.oblikue.com/>. Accessed May 2020

# **ANEXOS**

## **ANEXO I. FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS Y AREAS TEMÁTICAS.**

1. **Autores:** Aragón-Benedí C, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Visiedo-Sánchez S, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón).

**Título:** Predictive study of pharmacological reversal for residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: a prospective, observational, cohort study.

**Revista:** Scientific Reports.

**ISSN:** 2045-2322

**Factor de impacto (JCR 2021):** 4.996 Scientific Reports tiene un factor de impacto a 2 años 4.996 (2021), y es la 5ª revista más citada del mundo, con más de 696.000 citas en 2021 [2022 Journal Citation Reports® Science Edition (Clarivate Analytics, 2022).]

**Cuartil JCR:** Q1

**Área temática de la revista:** Multidisciplinar

2. **Autores:** Aragón-Benedí C, Oliver-Forniés P, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Ramírez-Rodríguez JM, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón).

**Título:** Model for predicting early and late-onset postoperative pulmonary complications in perioperative patients receiving neuromuscular blockade: a secondary analysis.

**Revista:** Scientific Reports.

**ISSN:** 2045-2322

**Factor de impacto (JCR 2021):** 4.996

**Cuartil JCR:** Q1

**Área temática de la revista:** Multidisciplinar

3. **Autores:** Martínez-Ubieto J, Aragón-Benedí C, de Pedro J, Cea-Calvo L, Morell A, Jiang Y, Cedillo S, Ramírez-Boix P, Pascual-Bellosta AM.

**Título:** Economic impact of improving patient safety using Sugammadex for routine reversal of neuromuscular blockade in Spain.

**Revista:** BMC Anesthesiology

**ISSN:** 1471-2253

**Factor de impacto (JCR 2021):** 2.376

**Cuartil JCR:** Q3

**Área temática de la revista:** Anestesiología

4. **Autores:** Aragón-Benedí C, Visiedo-Sánchez S, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Fernández-Liesa R, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anesthesia, Resuscitation AND Perioperative Medicine of Aragón Health Research Institute (IIS Aragón).

**Título:** Study of Rocuronium-Sugammadex as an Alternative to Succinylcholine-Cisatracurium in Microlaryngeal Surgery.

**Revista:** Laryngoscope

**ISSN:** 0023-852X (Print) ISSN: 1531-4995 (Online)

**Factor de impacto (JCR 2020):** 3.325

**Cuartil JCR:** Q1

**Área temática de la revista:** Otorrinolaringología

## ANEXO II. AUTORIZACIÓN CEICA Y AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS (AEMPS)



**Informe Dictamen Favorable**

C.P. CAB-SUG-2019-01- C.I. EPA19/020

27 de marzo de 2019

Dña. María González Hincos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### **CERTIFICA**

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 27/03/2019, Acta N° 06/2019 ha evaluado la documentación presentada por el promotor referida al estudio observacional:

**Título: BLOQUEO NEUROMUSCULAR RESIDUAL Y SU ASOCIACION CON EL DOLOR Y CON LAS COMPLICACIONES RESPIRATORIAS POSTOPERATORIAS.**

**Código: CAB-SUG-2019-01**

**Promotor: Cristian Aragón Benedí**

**Investigador Principal: Cristian Aragón Benedí, HU Miguel Servet**

**Versión protocolo: 2.2 de 21/03/2019**

**Hoja de información y documento de consentimiento informado: 2.0 de 16/02/2019.**

**2º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos legalmente establecidos y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Son adecuados tanto el procedimiento para obtener el consentimiento informado como la compensación prevista para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**3º.** Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Zaragoza

GONZALEZ  
HINJOS MARIA  
DNI 03857456B

Firmado digitalmente  
por GONZALEZ HINJOS  
- MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2019.04.01  
16:26:34 +02'00'

María González Hincos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL

**am** agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**DESTINATARIO:**

**CRISTIAN ARAGÓN BENEDÍ  
HOSPITAL UNIV. MIGUEL SERVET  
Sº ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN  
PASEO ISABEL LA CATÓLICA, 1-3  
50009 - ZARAGOZA**

**Fecha: 27/02/2019**

**REFERENCIA: ESTUDIO BLOQUEO**

**ASUNTO: NOTIFICACIÓN DE RESOLUCIÓN DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO**

Adjunto se remite resolución de clasificación sobre el estudio titulado “**Bloqueo neuromuscular residual y su asociación con el dolor y con las complicaciones respiratorias postoperatorias.**” con código **CAB-SUG-2019-01**.



MINISTERIO  
DE SANIDAD, CONSUMO  
Y BIENESTAR SOCIAL

**S 201901700000383**

28/02/2019 12:57:16

El acuse de este registro se ha almacenado en el  
MSCBS (<https://sede.msCBS.gob.es>)

CSV: ADNKF-W4C8Z-NUSQT-GK9WL



Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 27/02/2019

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: X Z P 8 A S 4 F F 4







agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

**DESTINATARIO:** CRISTIAN ARAGÓN BENEDÍ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **18 de febrero de 2019**, por **CRISTIAN ARAGÓN BENEDÍ**, para la clasificación del estudio titulado **“Bloqueo neuromuscular residual y su asociación con el dolor y con las complicaciones respiratorias postoperatorias.”** con código **CAB-SUG-2019-01**. y cuyo promotores son **Cristian Aragón Benedí / Javier Martínez Ubieta**, se emite resolución.

Se han tenido en cuenta en la presente resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **21 de febrero de 2019**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **19 de febrero de 2019**.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo (abreviado como EPA-SP).**

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo <sup>(2)</sup> a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico).

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma<sup>(3)</sup> en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen<sup>(4)</sup>.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

**El plazo máximo establecido para emitir resolución por parte de cada CC.AA. será**

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 27/02/2019

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: XZP8AS4FF4






DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

Contra la presente resolución que pone fin a la vía administrativa podrá interponerse Recurso Potestativo de Reposición, ante la Directora de la Agencia, en el plazo de un mes a contar desde el día siguiente a aquel en que tenga lugar la notificación de la presente resolución. <sup>(5)</sup>

Madrid, a 27 de febrero de 2019

JEFE DE DEPARTAMENTO DE MEDICAMENTOS DE USO HUMANO



agencia española de  
medicamentos y  
productos sanitarios

Fdo. Cesar Hernández García

<sup>1</sup> Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 39/2015, de 1 de octubre, del Procedimiento Administrativo Común de las Administraciones Públicas; la Ley 14/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios; Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos; el Real Decreto 1275/2011, de 16 de septiembre, por el que se crea la Agencia estatal "Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios" y se aprueba su estatuto; el Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

<sup>2</sup> De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

<sup>3</sup> Directorio disponible en la página web de la AEMPS (<http://www.aemps.es/actividad/invClinica/estudiosPostautorizacion.htm>)

<sup>4</sup> En el caso de que el promotor no sea quien presente la documentación, se deberá incluir en la misma un documento que indique las responsabilidades delegadas por el promotor a la persona o empresa que actúa en su nombre.

<sup>5</sup> De conformidad con lo dispuesto en la Ley 39/2015, de 1 de octubre, o Recurso Contencioso-Administrativo ante el Juzgado Central de lo Contencioso-Administrativo de Madrid, en el plazo de dos meses contados desde el día siguiente al de la notificación de la presente resolución, de conformidad con la Ley 29/1998, de 13 de Julio, reguladora de la Jurisdicción Contencioso-Administrativa, sin perjuicio de poder ejercitar cualquier otro recurso que se estime oportuno. En caso de interponerse recurso de reposición no podrá interponerse recurso contencioso-administrativo hasta la resolución expresa o presunta del primero.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Fecha de la firma: 27/02/2019

Puede comprobar la autenticidad del documento en la sede de la AEMPS: <https://sede.aemps.gob.es>

Localizador: XZP8AS4FF4



**ANEXO III. RENUNCIA DE LOS COAUTORES NO DOCTORES A PRESENTAR LOS TRABAJOS  
CITADOS EN OTRA TESIS DOCTORAL**




Escuela de Doctorado  
Universidad Zaragoza

**RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS  
COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE  
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

| 1.- Datos personales del coautor |                             |   |
|----------------------------------|-----------------------------|---|
| Apellidos: VISIEDO SANCHEZ       | Nombre: SARA                |   |
| DNI/Pasaporte/NIE: 72989403F     | Teléfono<br>+34 651 125 578 | Correo electrónico<br>saravisiedo@hotmail.com |

| 2.- Tesis Doctoral   |
|--|
| Título: Bloqueo neuromuscular residual y su asociación con las complicaciones respiratorias postoperatorias. |
| Autor: Cristian Aragón Benedí  |
| Programa de doctorado: Medicina  |

| 3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor   |
|--|
| Aragón-Benedí C, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Visiedo-Sánchez S, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón). Predictive study of pharmacological reversal for residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: a prospective, observational, cohort study. Sci Rep. 2022 Sep 2;12(1):14955. doi: 10.1038/s41598-022-18917-y. PMID: 36056061; PMCID: PMC9440015.                 |
| Aragón-Benedí C, Oliver-Forniés P, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Ramírez-Rodríguez JM, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón). Model for predicting early and late-onset postoperative pulmonary complications in perioperative patients receiving neuromuscular blockade: a secondary analysis. Sci Rep. 2023 Mar 31;13(1):5234. doi: 10.1038/s41598-023-32017-5. PMID: 37002265; PMCID: PMC10066373. |
| Martínez-Ubieto J, Aragón-Benedí C, de Pedro J, Cea-Calvo L, Morell A, Jiang Y, Cedillo S, Ramírez-Boix P, Pascual-Bellosta AM. Economic impact of improving patient safety using Sugammadex for routine reversal of neuromuscular blockade in Spain. BMC Anesthesiol. 2021 Feb 16;21(1):55. doi: 10.1186/s12871-021-01248-2. PMID: 33593283; PMCID: PMC7888144.   |
| Aragón-Benedí C, Visiedo-Sánchez S, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Fernández-Liesa R, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anesthesia, Resuscitation AND Perioperative Medicine of Aragón Health Research Institute (IIS Aragón). Study of Rocuronium-Sugammadex as an Alternative to Succinylcholine-Cisatracurium in Microlaryngeal Surgery. Laryngoscope. 2021 Jan;131(1):E212-E218. doi: 10.1002/lary.28649. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32324308.  |

| RENUNCIA:   |
|---|
| Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones. |
| <lugar>, <fecha><br>Zaragoza, 11 Abril 2023   |
| <br>Firma:  |

Conforme a lo dispuesto en la legislación vigente (Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril), de protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasarán a ser tratados por la Universidad de Zaragoza con la finalidad de tramitar la gestión académica y administrativa de sus estudiantes, así como su participación en actividades y servicios universitarios. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, limitación, oposición o portabilidad ante el Gerente de la UZ




## RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

| 1.- Datos personales del coautor |                             |  |
|----------------------------------|-----------------------------|--|
| Apellidos: OLIVER FORNIES        | Nombre: PABLO               |  |
| DNI/Pasaporte/NIE: 73017570E     | Teléfono<br>+34 685 962 086 | Correo electrónico<br>pablo.oliver.fornies@gmail.com |

| 2.- Tesis Doctoral   |
|--|
| Título: Bloqueo neuromuscular residual y su asociación con las complicaciones respiratorias postoperatorias. |
| Autor: Cristian Aragón Benedí  |
| Programa de doctorado: Medicina  |

| 3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor   |
|--|
| <p>Aragón-Benedí C, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Visiedo-Sánchez S, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón). Predictive study of pharmacological reversal for residual neuromuscular blockade and postoperative pulmonary complications: a prospective, observational, cohort study. <i>Sci Rep.</i> 2022 Sep 2;12(1):14955. doi: 10.1038/s41598-022-18917-y. PMID: 36056061; PMCID: PMC9440015.</p> <p>Aragón-Benedí C, Oliver-Fornies P, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Ramírez-Rodríguez JM, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anaesthesia, Resuscitation, and Perioperative Medicine of Institute for Health Research Aragón (ISS Aragón). Model for predicting early and late-onset postoperative pulmonary complications in perioperative patients receiving neuromuscular blockade: a secondary analysis. <i>Sci Rep.</i> 2023 Mar 31;13(1):5234. doi: 10.1038/s41598-023-32017-5. PMID: 37002265; PMCID: PMC10066373.</p> <p>Martinez-Ubieto J, Aragón-Benedí C, de Pedro J, Cea-Calvo L, Morell A, Jiang Y, Cedillo S, Ramírez-Boix P, Pascual-Bellosta AM. Economic impact of improving patient safety using Sugammadex for routine reversal of neuromuscular blockade in Spain. <i>BMC Anesthesiol.</i> 2021 Feb 16;21(1):55. doi: 10.1186/s12871-021-01248-2. PMID: 33593283; PMCID: PMC7888144.</p> <p>Aragón-Benedí C, Visiedo-Sánchez S, Pascual-Bellosta A, Ortega-Lucea S, Fernández-Liesa R, Martínez-Ubieto J; Research Group in Anesthesia, Resuscitation AND Perioperative Medicine of Aragón Health Research Institute (IIS Aragón). Study of Rocuronium-Sugammadex as an Alternative to Succinylcholine-Cisatracurium in Microlaryngeal Surgery. <i>Laryngoscope.</i> 2021 Jan;131(1):E212-E218. doi: 10.1002/lary.28649. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32324308.</p> |

| RENUNCIA:   |
|---|
| Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones. |
| <lugar>, <fecha><br>Zaragoza, 11 Abril 2023   |
| Firma:   |