

¿Es necesario utilizar relajantes musculares en infusión continua durante la anestesia en pacientes sometidos a cirugía cardíaca?

Investigadores principales: Paulo Fernández^{*}, Martín Andruskevicius[†]

Investigadores colaboradores: Diego Castañola[‡], Federico Cristiani[§]

RESUMEN

En cirugía cardíaca los relajantes musculares se seleccionan según su perfil farmacodinámico, farmacocinético y las características del paciente. Los más utilizados son los de duración prolongada. El objetivo es comparar la incidencia y duración del bloqueo residual con dos formas de administración de relajantes de duración intermedia: en bolo al inicio de la cirugía o en infusión, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Se realizó un estudio prospectivo, controlado, paralelo, aleatorizado y ciego. Se incluyeron 22 pacientes coordinados para revascularización miocárdica o sustitución valvular, o ambas. Los pacientes se aleatorizaron en dos grupos. El primer grupo recibió atracurio en una dosis única de 0,6 mg/kg por vía intravenosa (i/v) en la inducción de la anestesia. El segundo grupo recibió atracurio a una dosis de 0,6 mg/kg i/v en la inducción de la anestesia, seguido de perfusión a 0,4 mg/kg/h que se interrumpió al cierre del esternón. Se monitorizó la relajación neuromuscular desde la inducción anestésica y luego cada 15 minutos hasta alcanzar la reversión del bloqueo neuromuscular ($T_4/T_1 > 0,9$). El tiempo de recuperación neuromuscular fue más prolongado en el grupo de pacientes sometidos a infusión (90 versus 310 minutos, $p < 0,05\%$). Todos los pacientes sometidos a infusión continua de atracurio presentaron bloqueo residual al final de la cirugía, no observándose ningún caso en el otro grupo. El uso de atracurio en bolo al inicio de la anestesia es una opción eficaz y segura en estos pacientes. Consideramos necesario replantear la utilización de relajantes en infusión continua en este tipo de cirugía.

PALABRAS CLAVE: atracurio, cirugía cardíaca, monitorización, bloqueo neuromuscular

SUMMARY

In cardiac surgery neuromuscular relaxants are selected according to their pharmacodynamic and pharmacokinetic profile, and also by the patients' characteristics. The most used are those of long-acting. The aim of this study is to compare the incidence and duration of neuromuscular residual blockade with intermediate-acting relaxants administered in two different ways, at the beginning of surgery in bolus or in infusion, both in patients undergoing cardiac surgery with extracorporeal circulation. A prospective, controlled, parallel, randomized and blind study was performed. Twenty-two patients coordinated for cardiac surgery with extracorporeal circulation for myocardial revascularization and/or valvular replacement were included. The patients were randomized in two groups. The first group received a single dose of 0,6 mg/kg i/v of atracurium at the induction of anaesthesia. The second group received in a dose of 0,6 mg/kg i/v of atracurium at the induction of anaesthesia, followed by a perfusion of 0,4 mg/kg/h until the sternum was closed. The neuromuscular relaxation was monitored from the induction of anaesthesia, and then every 15 minutes until the neuromuscular blockade reversion was achieved ($T_4/T_1 > 0,9$). The neuromuscular recuperation time was longer in the group of patients subject to the infusion protocol (90 vs 310 minutes, $p < 0.05\%$). All patients subject to atracurium continuous perfusion presented neuromuscular residual blockade at the end of surgery. In the other group no neuromuscular residual blockade was observed. Atracurium used in bolus at the beginning of the surgery is an effective and safe option in these patients. It is necessary to reconsider the use of neuromuscular relaxants in continuous perfusion in this surgery.

KEY WORDS: artacurium, cardiac surgery, monitorization, neuromuscular blockade

* Médico Farmacólogo. Médico Anestesiólogo.

† Médico. Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica.

‡ Médico Anestesiólogo.

§ Residente de la Cátedra de Anestesiología y Reanimación.

Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay; Departamento y Cátedra de Anestesiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República, Uruguay.

Correspondencia: Dr. Paulo Fernández. Departamento de Farmacología y Terapéutica, Av. Italia s/n, Hospital de Clínicas, piso 1, ala oeste.

Correo electrónico: paulofechaves@hotmail.com

Trabajo ganador al premio "Dr. Mauricio Pastorino" como mejor póster del XVII Congreso Uruguayo de Anestesiología, XII Jornada Internacional de LASRA-Uruguay, 1ª Jornada Uruguaya-Gaúcha. Montevideo, abril 2011

RESUMO

Em cirurgia cardíaca os relaxantes musculares são selecionados de acordo com o seu perfil farmacodinâmico, farmacocinético e as características do paciente. Os mais usados são os de duração prolongada. O objetivo é comparar a incidência e duração do bloqueio com duas formas de administração de relaxantes de duração intermediária, em bolus ao início da cirurgia ou em infusão, em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea. Foi realizado um estudo prospectivo, controlado, paralelo, randomizado e cego. Foram incluídos 22 pacientes coordenados para revascularização do miocárdio e/ou substituição valvular. Os pacientes foram divididos aleatoriamente em dois grupos. O primeiro grupo recebeu atracúrio em uma única dose de 0,6 mg / kg i/v na indução da anestesia. O segundo grupo recebeu atracúrio na dose de 0,6 mg/kg i/v na indução da anestesia, seguido de perfusão de 0,4 mg/kg/h, que foi interrompido no fechamento do esterno. Foi monitorado o relaxamento neuromuscular a partir da indução anestésica e depois a cada 15 minutos até chegar à reversão do bloqueio neuromuscular ($T_4/T_1 > 0,9$). Foram incluídos 22 pacientes (11 em cada grupo). O tempo de recuperação neuromuscular foi mais prolongado no grupo de pacientes submetidos ao perfusão (90 vs 310 minutos, $p < 0,05\%$). Todos os pacientes submetidos à infusão contínua de atracúrio apresentaram bloqueio no final da cirurgia. Não foi observado nenhum caso no outro grupo. O uso de atracúrio em bolus no início da anestesia é uma opção eficaz e segura nestes pacientes. Consideramos que é necessário repensar a utilização de relaxantes em infusão contínua neste tipo de cirurgia.

PALAVRAS-CHAVE: atracúrio, cirurgia cardíaca, monitoramento, bloqueio neuromuscular

INTRODUCCIÓN

Los fármacos relajantes musculares (RM) son utilizados comúnmente en la anestesia para paralizar los músculos esqueléticos y facilitar la intubación endotraqueal, conseguir condiciones de relajación óptimas en el acto quirúrgico y permitir la ventilación controlada⁽¹⁾. El uso adecuado de estos medicamentos requiere conocer sus indicaciones, las alternativas terapéuticas, sus efectos secundarios, la dosificación, monitorización, así como la reversión de sus efectos.

En pacientes sometidos a cirugía no cardíaca se ha observado una alta incidencia de recuperación incompleta del efecto del bloqueo neuromuscular residual (BNMR) en el postoperatorio inmediato, definido por una relación menor de 0,9 en el tren de cuatro⁽²⁾.

Resultados de varios estudios clínicos muestran que 25%-40% de los pacientes que llegan a la sala de recuperación postanestésica presentan BNMR con el uso de RM de acción prolongada o de acción intermedia en forma de infusión continua. Este porcentaje se reduce cuando se utilizan RM de acción intermedia en dosis única^(3,4).

El BNMR se asocia a múltiples complicaciones postoperatorias, como obstrucción de la vía aérea superior, hipoventilación, atelectasias, disfunción faríngea con mayor riesgo de aspiración, disminución de la respuesta ventilatoria a la hipoxia y el colapso de la vía aérea durante la inspiración forzada⁽⁵⁾.

En la cirugía cardíaca los RM se administran en forma rutinaria, seleccionándose según su perfil farmacodinámico, sus parámetros farmacocinéticos y las características del paciente. Los más utilizados son los de duración de acción prolongada, como pancuronio⁽⁶⁾.

Varios estudios clínicos en cirugía cardíaca han demostrado que los RM de acción prolongada como pancuronio, se asocian con mayor frecuencia de BNMR y prolongación del tiempo de extubación que los RM de duración intermedia⁽⁶⁻⁸⁾. Un estudio cohorte realizado en nuestro medio en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea (CEC), comparó el tiempo de recuperación neuromuscular al utilizar dos técnicas de relajación neuromuscular: pancuronio administrado al inicio de la cirugía versus atracúrio administrado al inicio de la cirugía y luego en perfusión continua. Se observó que al final de la cirugía todos los pacientes presentan BNMR, pero el tiempo de recuperación neuromuscular fue menor en el grupo de pacientes que recibió atracúrio frente a aquellos pacientes que recibieron pancuronio (27,5 versus 135 minutos respectivamente, $p < 0,05\%$)⁽⁹⁾. A pesar del mayor beneficio de esta forma de relajación muscular, continúa existiendo un importante porcentaje de pacientes con BNMR al final de la cirugía y con mayor riesgo de presentar complicaciones postoperatorias⁽⁹⁾. Resultados aportados en el estudio realizado por Cammu G y colaboradores, en el que se compara el uso de cisatracúrio en dosis única versus la infusión continua en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC, muestra la disminución de la incidencia de BNMR, sin modificar el consumo de oxígeno, el consumo de los fármacos anestésicos, la duración de la cirugía o las complicaciones en estos pacientes⁽¹⁰⁾.

El objetivo principal del presente estudio es comparar la incidencia y duración de BNMR con dos formas de administración de RM de duración intermedia, en bolo al inicio de la cirugía o en infusión, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca con CEC.

Secundariamente se comparará la frecuencia de complicaciones relacionadas a la técnica (movimientos bruscos, temblores, hipo, desadaptación a la ventilación mecánica, contracción diafragmática y tos), la duración de la cirugía, la duración de la CEC, la duración de la anestesia, el tiempo de extubación y las reacciones adversas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio clínico prospectivo, controlado, paralelo, aleatorizado y ciego. Se incluyeron 22 pacientes coordinados a cirugía cardíaca con CEC para revascularización miocárdica o sustitución valvular, o ambas, en el Centro Cardiológico del Sanatorio Americano (Montevideo, Uruguay).

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la institución. Se excluyeron los pacientes con historia de enfermedad neuromuscular o desórdenes neurológicos, enfermedad hepática o renal severa, hipersensibilidad al atracurio y que hubiesen recibido fármacos en las últimas dos semanas que pudieran interferir con la actividad neuromuscular. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, por orden cronológico, utilizando un modelo aleatorio simple computarizado. El primer grupo de pacientes (protocolo A) recibió atracurio a una dosis única de 0,6 mg/kg i/v en la inducción de la anestesia. El segundo grupo de pacientes (protocolo B) recibió atracurio en una dosis de 0,6 mg/kg i/v en la inducción de la anestesia seguido de perfusión a 0,4 mg/kg/h, que se interrumpió al cierre del esternón. En caso de requerirlo y a criterio del médico anestesiólogo se administró una dosis extra de atracurio de 0,15 mg/kg.

Todos los pacientes recibieron como preinducción i/v cefuroxime 1,5 g, gentamicina 2 mg/kg, ácido amino caproico 8 g. La inducción se realizó con etomidato 0,2 a 0,3 mg/kg i/v y fentanyl 2 a 5 µg/kg i/v. El mantenimiento se realizó con O₂ al 60%, sevoflurano al 1,5%-2,5%, fentanyl 5 µg/kg/hora i/v y durante la CEC con isoflurano al 1% a 1,5%. No se realizó reversión de la relajación neuromuscular farmacológica en ninguno de los dos grupos.

En todos los pacientes se utilizó bomba de CEC con una hipotermia leve de 32 °C (31 °C-33 °C). La presión y el flujo durante la CEC fueron de 60 mmHg y 4-6 l/min respectivamente. La temperatura de los pacientes se elevó a 36 °C-37 °C al finalizar la perfusión.

Se monitorizó mediante electrocardiograma (ECG) de seis derivaciones, pulsioxímetro, capnógrafo, presión arterial invasiva (PAM), presión venosa central (PVC), monitor de profundidad anestésica, temperatura esofágica y rectal, y en pacientes seleccionados catéter de Swan-Ganz. Se extrajeron muestras sanguíneas arteriales luego de la inducción anestésica, durante la CEC y después a la salida de la misma para realizar: hemograma, glicemia, crisis sanguínea, ionograma, azoemia y gasometría arterial.

La monitorización de la relajación neuromuscular se realizó con acelerómetro TOF-Watch (Organon), colocado en la piel en el antebrazo a nivel del nervio cubital. Se midió la respuesta aductora en el

pulgar desde la inducción anestésica y luego cada 15 minutos hasta alcanzar la reversión del bloqueo neuromuscular ($T_4/T_1 > 0,9$). Los eventos adversos se registraron utilizando el formulario para la notificación de reacciones adversas nacional del Ministerio de Salud Pública⁽¹¹⁾.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se compararon las siguientes variables: sexo, edad, peso, talla, clasificación ASA, antecedentes personales, tipo de procedimiento quirúrgico, duración de la cirugía, duración de la anestesia, complicaciones relacionadas a la técnica (movimientos bruscos, temblores, hipo, tos y desadaptación a la ventilación mecánica), reacciones adversas, duración de la CEC, tiempo de clampeo, tiempo de recuperación de la relajación muscular y el tiempo de extubación.

Considerando que la utilización de atracurio en dosis única durante la inducción de la anestesia produciría una reducción de 50% en el tiempo de recuperación neuromuscular en relación con el protocolo anterior, se estimó que sería necesario incluir 11 pacientes en cada protocolo para demostrar esta diferencia, con error 5% y error 10%. Este cálculo fue realizado utilizando el programa GRANMO versión 7.10.

Se utilizó un test no paramétrico (Mann-Whitney) para comparar las variables continuas. Para comparar las variables discretas se utilizó el test de chi cuadrado de Pearson (χ^2). Se aceptó un error alfa de 5% para considerar significativas las diferencias. Los datos se procesaron con el programa SPSS versión 15.0.

RESULTADOS

Se incluyeron 22 pacientes en el estudio (11 pacientes en cada protocolo). Las características generales de los pacientes, sus antecedentes personales, el consumo previo de medicamentos, así como el tipo de cirugía al que se fueron sometidos son similares entre ambos grupos (tabla 1).

Se modificó el protocolo anestésico en ocho pacientes (tres pacientes en el protocolo A y cinco pacientes en el protocolo B). En todos los casos la modificación del protocolo fue por el plan antibiótico, vancomicina y amikacina en lugar de gentamicina y cefuroxime, no observándose una diferencia significativa entre ambos grupos (tabla 2).

En cuanto a la duración de la cirugía, la duración de la anestesia, la duración de la CEC y la duración del clampeo aórtico no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos (tabla 2).

El tiempo de recuperación neuromuscular fue más prolongado en el grupo de pacientes sometidos

Tabla 1. Características generales de la población.

Variable	Protocolo A, N (11)	Protocolo B, N (11)	Valor p
Sexo masculino, n (%)	8 (72%)	8 (72%)	NS*
Talla (cm), mediana (rango)	167 (152-190)	167 (157-168)	NS
Edad (años), mediana (rango)	63 (51-80)	64 (50-76)	NS
Peso (kg), mediana (rango)	73 (63-100)	80 (55-92)	NS
IMC‡, mediana (rango)	28 (22-33)	30 (20-35)	NS
Clasificación ASA:			
ASA tipo 2, n (%)	2 (18,2%)	1 (9%)	NS
ASA tipo 3, n (%)	9 (82%)	10 (91%)	NS
Tipo de cirugía:			
Coronaria, n (%)	7 (63%)	8 (72%)	NS
Valvular, n (%)	4 (36%)	2 (18,2%)	NS
Combinadas, n (%)	0	1 (9,8%)	NS
Antecedentes personales:			
Hipertensión arterial, n (%)	7 (63%)	9 (82%)	NS
Tabaquismo, n (%)	4 (36%)	3 (27%)	NS
Diabetes, n (%)	3 (27%)	3 (27%)	NS
Insuficiencia cardíaca, n (%)	2 (18,2%)	3 (27%)	NS
EPOC o bronquitis crónica, n (%)	1 (9%)	1 (9%)	NS
Insuficiencia renal crónica, n (%)	1 (9%)	0	NS
Infarto de miocardio, n (%)	2 (18,2%)	5 (45,5%)	NS
Angor, n (%)	6 (54,5%)	4 (36%)	NS
Dislipemia, n (%)	5 (45%)	5 (45%)	NS
Obesidad, n (%)	2 (18,2%)	3 (27%)	NS
Arritmias, n (%)	0	3 (27%)	NS
Neoplasias, n (%)	1 (9%)	0	NS
Medicación previa:			
Betabloqueantes, n (%)	6 (54,5%)	7 (63%)	NS
IECA§, n (%)	6 (54,5%)	1 (9%)	DS† (0,02%)
Calcioantagonistas, n (%)	1 (9%)	1 (9%)	NS
Nitratos, n (%)	2 (18,2%)	0	NS
Digoxina, n (%)	0	1 (9%)	NS
Diuréticos, n (%)	1 (9%)	1 (9%)	NS
Antiagregantes, n (%)	4 (36%)	7 (63%)	NS
Anticoagulantes orales, n (%)	1 (9%)	1 (9%)	NS
Hipolipemiantes, n (%)	2 (18,2%)	6 (54,5%)	NS
Hipoglicemiantes, n (%)	1 (9%)	2 (18,2%)	NS
Insulina, n (%)	1 (9%)	0	NS
AINE	2 (18,2%)	0	NS
Otros, n (%)	1 (9%)	1 (9%)	NS

* NS: valor no estadísticamente significativo; †DS: valor estadísticamente significativo; ‡ IMC: índice de masa corporal; § IECAs: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; || AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

Tabla 2. Variables relacionadas con el acto anestésico quirúrgico.

Variable	Protocolo A, N (11)	Protocolo B, N (11)	Valor p
Complicaciones de la técnica, n (%)	0	0	NS*
Reacciones adversas, n (%)	0	0	NS
Modificaciones del protocolo, n (%)	3 (27%)	5 (45%)	NS
Necesidad de atracurio de rescate, n (%)	0	0	NS
Duración de la cirugía, mediana (rango)	230 (140-294)	230 (170-315)	NS
Duración de la anestesia, mediana (rango)	270 (200-330)	300 (195-375)	NS
Duración de la CEC‡, mediana (rango)	100 (50-140)	113 (77-139)	NS
Tiempo de clampeo, mediana (rango)	74 (34-105)	70 (57-96)	NS
Tiempo de recuperación neuromuscular, mediana (rango)	90 (50-165)	310 (235-405)	DS† (0,0001)

*NS: Valor no estadísticamente significativo; †DS: Valor estadísticamente significativo; ‡CEC: Circulación extracorpórea.

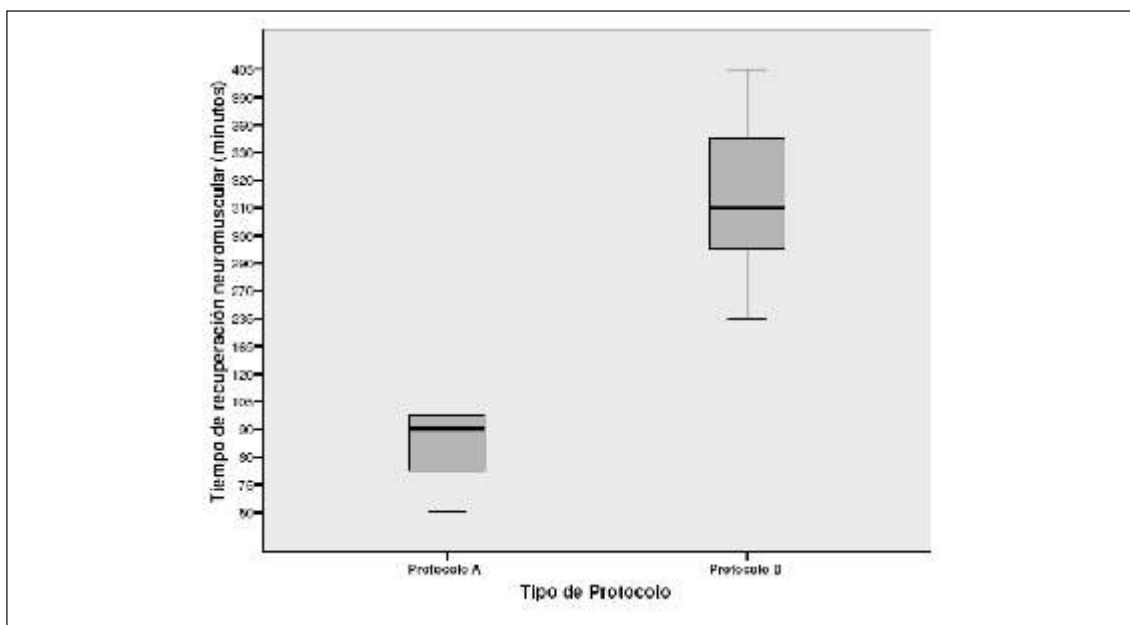


Figura 1. Comparación del tiempo de recuperación neuromuscular de los pacientes entre ambos protocolos.

al protocolo B (90 versus 310 minutos, $p < 0,05\%$). Todos los pacientes sometidos a la administración continua de atracurio durante la anestesia presentaron BNMR al final de la cirugía. No se observó ningún caso de BNMR en el grupo de pacientes sometidos al protocolo A (tabla 2 y figura 1).

No se observó ninguna reacción adversa a los medicamentos utilizados en la técnica anestésica. Tampoco se registraron complicaciones relacionadas a la técnica aplicada y en ningún caso se utilizó atracurio de rescate (tabla 2).

Ningún paciente presentó disonías, hiperglicemias severas, alteraciones de los valores gasométricos

ni del ácido láctico en la salida de la CEC. Todos los pacientes presentaron los valores de temperatura entre 36 °C y 37 °C al finalizar la perfusión.

DISCUSIÓN

El presente estudio muestra que ningún paciente sometido a la administración de atracurio en dosis única, al inicio de la anestesia, presentó BNMR al finalizar la cirugía cardíaca. La aplicación de este nuevo protocolo no presentó diferencias significativas en cuanto al número de complicaciones relacionadas a la técnica anestésica (movimientos bruscos, temblo-

res, hipo, desadaptación a la ventilación mecánica, contracción diafragmática y tos), en la duración de la anestesia, en la duración de la cirugía, en la duración de la CEC y en las reacciones adversas.

Estos datos confirman observaciones previas realizadas por otros investigadores que recomiendan limitar la utilización de estos fármacos únicamente a la inducción anestésica durante la cirugía cardíaca ⁽¹²⁾. Un estudio recientemente publicado por Cammu G y colaboradores, comparó la administración de cisatracurio en bolo versus su administración en perfusión continua en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria ⁽¹⁰⁾. Este estudio demostró una mayor incidencia de BNMR en el grupo de pacientes que recibieron infusión continua de cisatracurio, sin observar diferencias significativas en el consumo de oxígeno durante la anestesia o en las complicaciones intraoperatorias ⁽¹⁰⁾.

Esta reducción en el consumo de los RM se ha relacionado a los complejos cambios farmacocinéticos producidos por la hipotermia inducida en estos pacientes. La hipotermia inducida ha demostrado reducir la distribución y la metabolización de los RM en el organismo, por hipoperfusión renal o hepática, o ambas, así como de la fuerza de contracción muscular ⁽¹³⁻¹⁵⁾. Existe una asociación directa entre la temperatura corporal central y el grado de respuesta muscular, la cual puede ser estimada midiendo la temperatura de la sangre central ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Así, pequeños cambios en la temperatura corporal total (> 2°C) pueden producir una prolongación considerable en la duración de los efectos de estos fármacos (100%) ⁽¹⁶⁾.

Si bien el atracurio es eliminado fundamentalmente por hidrólisis espontánea (reacción de Hoffman) y por medio de las esterazas plasmáticas, también presenta esta relación entre la duración de sus efectos y el grado de hipotermia. En un estudio clínico realizado por Flynn PJ y colaboradores, que comparó el consumo de atracurio en infusión en pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria, con hipotermia versus normotermia, se observó una reducción significativa en el consumo de atracurio en los pacientes que fueron sometidos a hipotermia ⁽¹⁷⁾. A pesar de que varios estudios clínicos posteriores han confirmado estos hallazgos, el mecanismo exacto relacionado a este efecto del atracurio no ha sido completamente aclarado y se piensa que sea multifactorial ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Otro aspecto que se destaca es la importancia de realizar monitorización instrumental de la respuesta neuromuscular en todos los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. La monitorización contribuye a determinar el momento óptimo para la intubación tra-

queal, ajustar las dosis de los fármacos RM a las necesidades del paciente y de la cirugía, evitar la parálisis residual y sus complicaciones, así como fijar criterios sobre la utilización de los reversores del BNMR ⁽²¹⁾. Existen varios trabajos que apoyan los beneficios de la monitorización neuromuscular en la reducción de la incidencia de BNMR residual y de sus complicaciones, relacionadas al uso de fármacos RM durante la anestesia ⁽³⁻⁸⁾.

Una limitante de nuestro estudio fue la medición y comparación de los tiempos de extubación de ambos protocolos. Esta variable no pudo ser contemplada en los resultados finales. Si bien existió un mayor uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II en el grupo de pacientes sometidos al protocolo A (seis pacientes versus un paciente, respectivamente), el análisis por subgrupos no mostró una asociación con respecto a la variable principal del estudio.

En conclusión, la utilización de atracurio en bolo al inicio de la anestesia durante la cirugía cardíaca es una opción eficaz y segura en estos pacientes. Consideramos necesario replantear la utilización de RM en infusión continua en la anestesia durante la cirugía cardíaca.

BIBLIOGRAFÍA

1. Naguib M, Lien CA. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In: Miller RD. Anesthesia, 6th ed. New York: Churchill Livingstone, 2005: p. 481-572.
2. Postoperative neuromuscular blockade: a comparison between atracurium, vecuronium, and pancuronium. *Anesthesiology* 1988; 69(2): 272-6.
3. Beemer GH, Rozental P. Postoperative neuromuscular function. *Anaesth Intensive Care* 1986; 14(1): 41-5.
4. 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): 130-7.
5. Murphy GS, Szokol JW, Vender JS, Marymont JH, Avram MJ. The use of neuromuscular blocking agents in adult cardiac surgery: results of a national postal survey. *Anesth Analg* 2002; 95(6): 1534-9.
6. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Vender JS, Avram MJ, Rosengart TK, et al. Recovery of neuromuscular function after cardiac surgery: pancuronium versus rocuronium. *Anesth Analg* 2003; 96(5): 1301-7.
7. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS, Rosengart TK. Impact of shorter-acting neuromuscular blocking agents on fast-track recovery of the cardiac surgical patient. *Anesthesiology* 2002; 96(3): 600-6.
8. McEwin L, Merrick PM, Bevan DR. Residual neuromuscular blockade after cardiac surgery: pancuronium vs rocuronium. *Can J Anaesth* 1997; 44(8): 891-5.
9. Fernández P, Castañola D, Andruskevicius M, Cristiani F. Valoración de la función neuromuscular en el postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. En XVI Congreso Uruguayo de Anestesiología, (poster) Montevideo, Sociedad de Anestesiología del Uruguay, 2009.
10. Cammu G, Cardinael S, Lahousse S, Eecke GV, Coddens J, Foubert L, et al. Muscle relaxation does not influence venous oxygen saturation during cardiopulmonary bypass. *J Clin Anesth* 2007; 19(9): 105-9.

11. Ministerio de Salud Pública. Uruguay. Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Formulario de Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos. 2009 [en línea][acceso: 20 de noviembre de 2009]. Disponible en: http://uc_38381_1.html
12. Gueret G, Rossingnol B, Kiss G, Wagnier JP, Miossec A, Spielman S, et al. Is muscle relaxant necessary for cardiac surgery? *Anesth Analg* 2004; 99(5): 1330-3.
13. Hemmerling TM, Russo G, Bracco D. Neuromuscular blockade in cardiac surgery: an update for clinicians. *Ann Card Anaesth* 2008; 11(2): 80-90.
14. Heier T, Caldwell JE. Impact of hypothermia on the response to neuromuscular blocking drugs. *Anesthesiology* 2006; 104(5): 1070-80.
15. Cook DJ. Changing temperature management for cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1999; 88(6): 1254-71.
16. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology* 1991; 74(5): 815-9.
17. Flynn PJ, Hughes R, Walton B. Use of atracurium in cardiac surgery involving cardiopulmonary bypass with induced hypothermia. *Br J Anaesth* 1984; 56(9): 967-72.
18. Denny NM, Kneeshaw JD. Vecuronium and atracurium infusions during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anaesthesia* 1986; 41(9): 919-22.
19. Playfor SD, Thomas DA, Choonara I. The effect of induced hypothermia on the duration of action of atracurium when given by infusion to critically ill children. *Paediatr Anaesth* 2000; 10(1): 83-8.
20. Diefenbach C, Manfred AM, Buzello W. Greater neuromuscular blocking potency of atracurium during hypothermic than during normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1992; 75 (5): 675-8.
21. Ariño-Irujo JJ, Calbet-Mañueco A, De la Calle-Elguezabal PA, Velasco-Barrio JM, López-Timoneda F, Ortiz-Gómez JR. Monitorización del bloqueo neuromuscular. 1ª parte. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2010; 57(3): 153-60.