



## CONTINUING PROFESSIONAL DEVELOPMENT

# Residual paralysis: a real problem or did we invent a new disease?

François Donati, MD, PhD

Received: 29 January 2013 / Accepted: 5 April 2013 / Published online: 27 April 2013  
© Canadian Anesthesiologists' Society 2013

### Abstract

**Purpose** Over the past three decades, many studies have shown a high proportion of patients in the recovery room with residual neuromuscular blockade after anesthesia. The purpose of this Continuing Professional Development module is to present the physiological consequences of residual paralysis, estimate the extent of the problem, and suggest solutions to prevent its occurrence.

**Principal findings** Residual paralysis is defined as a train-of-four ratio (TOFR) < 0.9 at the adductor pollicis. While tidal volume and, to a lesser extent, vital capacity are well preserved as the intensity of blockade increases, the probability of airway obstruction, impaired swallowing, and pulmonary aspiration increases markedly as TOFR decreases. In recent studies, incidences of residual paralysis from 4–57% have been reported, but surveys indicate that anesthesiologists estimate the incidence of the problem at 1% or less. The decision to administer neostigmine or sugammadex should be based on the degree of spontaneous recovery at the adductor pollicis muscle (thumb), not on recovery at the corrugator supercilii

(eyebrow). The most important drawback of neostigmine is its inability to reverse profound blockade, which is a consequence of its ceiling effect. When spontaneous recovery reaches the point where TOFR > 0.4 or four equal twitch responses are seen, reduced doses of neostigmine may be given. The dose of sugammadex required in a given situation depends on the intensity of blockade.

**Conclusion** Careful monitoring and delaying the administration of neostigmine until four twitches are observed at the adductor pollicis can decrease the incidence of residual paralysis. The clinical and pharmacoeconomic effects of unrestricted sugammadex use are unknown at this time.

### Objectives

After reading this module, the reader should be able to:

1. Describe the physiological effects of residual neuromuscular blockade
2. Define and justify the current threshold used for residual paralysis
3. Interpret the information provided by qualitative and quantitative monitors
4. Decide the dose and timing of administration of neostigmine
5. Manage neuromuscular blockade and reversal during and after anesthesia.

In 1979, Viby-Mogensen *et al.*<sup>1</sup> reported that 42% of patients receiving non-depolarizing neuromuscular blocking agents during anesthesia followed by neostigmine at the end of the procedure had neuromuscular weakness in the recovery room, as documented by a train-of-four ratio

This article is accompanied by an editorial. Please see Can J Anesth 2013; 60: this issue.

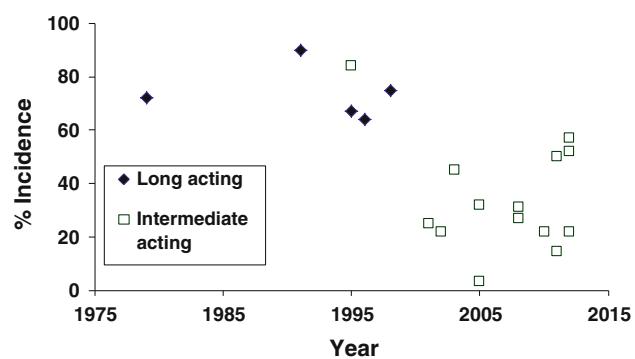
F. Donati, MD, PhD (✉)  
Department of Anesthesiology, Université de Montréal et  
Hôpital Maisonneuve-Rosemont, 5415, boul l'Assomption,  
Montréal, QC H1T 2M4, Canada  
e-mail: francois.donati@umontreal.ca

(TOFR) < 0.7. This first description of what was later termed residual paralysis, residual curarization, or postoperative residual curarization was followed by many other observations in many countries around the world and in different settings. The introduction of shorter-acting agents, such as vecuronium and atracurium and later rocuronium and cisatracurium, to replace the longer-acting agents available in 1979 led to a decrease in the incidence of residual paralysis.<sup>2</sup> Nevertheless, many lines of evidence now suggest that the TOFR threshold of 0.7 for the presence of residual paralysis was too low and that neuromuscular recovery cannot be considered complete unless the TOFR is > 0.9.<sup>3,4</sup> The introduction of this new threshold means that residual paralysis is more prevalent, thus annihilating the improvement resulting from the use of intermediate-duration neuromuscular blocking agents. Recent studies show a prevalence of residual paralysis in the 20–50% range (Fig. 1).

If residual paralysis has such a high prevalence, it should be a daily occurrence for most anesthesiologists. Nevertheless, in a recent survey conducted among American and European anesthesiologists, only 15% reported that they ever saw a clinically significant episode of residual paralysis in their recovery room, and 60% estimated the incidence of this phenomenon at less than 1%, considerably lower than the rate reported by most observational studies.<sup>5</sup> The discrepancy could be explained by failure on the part of clinicians to diagnose, by too high a sensitivity of the TOFR test, or by both.

Prevention of residual paralysis depends on judicious neuromuscular blockade management, monitoring, and use of reversal agents. Replacement of long-acting drugs by intermediate agents has been largely accomplished, and monitoring has been improved thanks to the availability of objective monitors that provide a reading of the TOFR, although many clinicians have to depend on simpler or qualitative nerve stimulators.<sup>5</sup> In many countries, reversal has been facilitated by the introduction of sugammadex; however, there are barriers to its widespread use. In the fortunate parts of the world where the drug is available, cost is a significant obstacle to its routine utilization, and in countries where sugammadex has not been introduced, clinicians must plan their anesthetic without it.

Accordingly, this Continuing Professional Development module considers the physiological consequences of partial neuromuscular blockade, estimates the incidence of clinically significant residual paralysis, and identifies the factors that modify this incidence. It is assumed that subjective monitoring (i.e., a nerve stimulator whose response can be seen or felt) is available and that sugammadex is not accessible. In addition, modifications that are possible with more sophisticated monitors and sugammadex are discussed.



**Fig. 1** The incidence of residual paralysis in clinical studies on long-acting and intermediate-acting neuromuscular blocking agents against the year of publication of the study. Residual paralysis is defined as a train-of-four ratio < 0.9. Data from Naguib et al.,<sup>2</sup> Murphy et al.,<sup>4,15</sup> Kumar et al.,<sup>10</sup> Butterly et al.,<sup>16</sup> Thilen et al.<sup>21</sup>

L'incidence de curarisation résiduelle dans les études cliniques portant sur les curares à action prolongée (*long-acting*) et les curares à action intermédiaire (*intermediate-acting*) en fonction de l'année de publication de l'étude. On définit la curarisation résiduelle comme un rapport quatrième/première réponse < 0,9. Données tirées de Naguib et coll.,<sup>2</sup> Murphy et coll.,<sup>4,15</sup> Kumar et coll.,<sup>10</sup> Butterly et coll.,<sup>16</sup> Thilen et coll.<sup>21</sup>

## Respiratory effects of neuromuscular blockade

### Diaphragm

Neuromuscular blocking agents do not have the same effect on all muscles of the body, and the diaphragm has long been recognized as being relatively spared. In other words, there is usually less blockade at the diaphragm than at other muscles, and recovery generally occurs sooner at the diaphragm than at other muscles, such as the hand muscles.<sup>6</sup> Tidal volume is preserved even when hand grip is markedly depressed.<sup>7,8</sup> Nevertheless, normal respiratory function depends on more than adequate diaphragm recovery. After a general anesthetic, patients must regain the ability to cough and swallow in order to avoid aspiration. Also, normal breathing involves early activation of upper airway muscles, such as those of the tongue, to maintain airway patency during inspiration and counteract the tendency of the structures higher than the larynx to collapse in response to negative intrathoracic pressures.<sup>7,8</sup>

### Upper airway

It is customary to express the different behaviour of the various muscle groups as a function of train-of-four (TOF) recovery at the adductor pollicis because the hand is convenient and usually available for monitoring purposes. Data have been obtained in volunteers for different maneuvers. When the TOFR decreases progressively from

its normal value of 1.0, indices of upper airway function, such as genioglossus activity,<sup>7</sup> maintenance of a patent airway,<sup>8,9</sup> and ability to clench teeth,<sup>8</sup> are affected at TOFR values of 0.8–0.9. The ability to swallow is also interfered with when only modest degrees of neuromuscular block are present, at TOFR values of 0.6–0.9.<sup>8,9</sup> Vital capacity decreases less markedly, being close to normal at TOFR values of 0.5–0.6,<sup>8</sup> and tidal volume remains normal even at TOF ratio values of 0.4.<sup>8</sup> Worth mentioning, hand grip and head lift are usually normal at TOF ratios of 0.6–0.7, so they are poor clinical tests of neuromuscular blockade.<sup>8,9</sup> Ability to clench teeth is usually lost at levels of 0.8–0.9<sup>8</sup> so it is a more sensitive test of neuromuscular function. Considerable interindividual variability was observed in all these studies, so it is impossible to define a threshold at which all tests are normal.<sup>9</sup> Fig. 2 shows an approximate relationship between these events and TOFR.

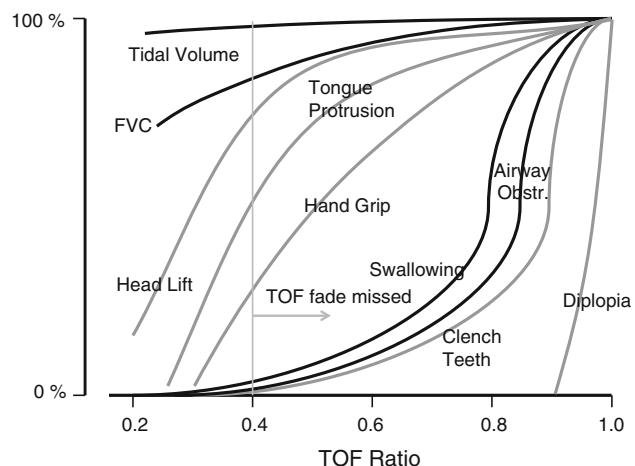
### Clinical studies

It is more difficult to obtain detailed data in patients, and none of the studies involved intentional neuromuscular blockade to observe its effects. The studies compared patients who happened to be managed in such a way as to have no residual paralysis with patients who remained with residual blockade. Although the study design did not involve randomization, it is reasonable to attribute the observations to residual paralysis. Forced vital capacity was found to be decreased in all patients after surgery, but more so in those with residual paralysis.<sup>10</sup> Patients with residual paralysis are more at risk of hypoxia, airway obstruction, the need for a maneuver to maintain the airway, and generalized weakness.<sup>3,11</sup> Again, the problem is not the pump function of the lungs, but the fragility of the upper airway.

### Incidence of residual paralysis

#### Train-of-four criteria

The threshold chosen by Viby-Mogensen *et al.*<sup>1</sup> to define residual paralysis in the late 1970s was a TOFR of 0.7. This was based on several lines of evidence that chiefly evaluated the pump function of the lungs. For example, in 1975, Ali *et al.*<sup>12</sup> measured maximum pressures generated during inspiration and expiration in volunteers and found no change unless TOFR at the adductor pollicis decreased below 0.7. Nevertheless, the recommended target of 0.7 for adequate neuromuscular recovery had to be revised when several groups provided evidence that swallowing,<sup>9,13</sup> protection from aspiration,<sup>13</sup> ability to clench teeth,<sup>8,9</sup> and genioglossus activity<sup>7</sup> were considerably depressed at a



**Fig. 2** The approximate behaviour of respiratory function, airway integrity, and various tests as a function of train-of-four (TOF) ratio. The y axis shows either the % function compared with baseline or the % of patients passing a particular test. Tidal volume and functional residual capacity are relatively preserved, even at low TOF ratios. The ability of patients to lift their head for five seconds, protrude their tongue, and perform hand grip is usually lost in the 0.4–0.7 range. Patients may lose the ability to swallow, maintain a patent airway, and clench their teeth when the TOF ratio is near 0.9. Considerable variability may be seen from one patient to the next, so the curves are approximations only. Data from Eikermann *et al.*,<sup>7,9</sup> Ali *et al.*,<sup>12</sup> Eriksson *et al.*,<sup>13</sup> Heier *et al.*,<sup>8</sup> Brull and Murphy.<sup>19</sup> FVC = forced vital capacity

Évolution approximative de la fonction respiratoire, de l'intégrité des voies aériennes, et de divers tests en fonction du rapport train-de-quatre (TDQ). L'axe des ordonnées (y) montre soit la fonction en % par rapport aux données de base ou le % de patients passant le test en question. Le volume courant (Tidal Volume) et la capacité résiduelle fonctionnelle (FVC) sont relativement conservés, même à des rapports de TDQ (TOF ratio) bas. La capacité des patients à lever la tête pendant cinq secondes (Head Lift), tirer la langue (Tongue Protrusion), et fermer le poing (Hand Grip) disparaît en général lors de valeurs situées entre 0,4 et 0,7. Les patients peuvent perdre la capacité d'avaler (Swallowing), de maintenir des voies aériennes perméables (Airway Obstr.) et de serrer les dents (Clench Teeth) lorsque le rapport de TDQ est proche de 0,9. Une variabilité considérable peut être observée d'un patient à un autre, c'est pourquoi les courbes ne sont que des approximations. Données tirées de Eikermann *et coll.*,<sup>7,9</sup> Ali *et coll.*,<sup>12</sup> Eriksson *et coll.*,<sup>13</sup> Heier *et coll.*,<sup>8</sup> Brull et Murphy.<sup>19</sup> Diplopia: diplopie

TOFR of 0.7 and that near-normal function was not present until TOFR reached 0.9. Thus, the recommended target to avoid residual neuromuscular blockade was set at a TOFR of 0.9.

#### Incidence with measured TOF

When reanalyzed with the new criterion of 0.9, Viby-Mogensen's data indicate that 72% of patients and not 42% had residual paralysis.<sup>1</sup> Most studies between 1980 and 2000 show similar rates (Fig. 1). Data from studies published since 2000 are more encouraging with rates varying

from 4–57% being reported.<sup>4</sup> Nevertheless, with most articles showing a cluster around 30%, there is cause for concern. When asked, anesthesiologists claim they seldom encounter the problem. In a large survey involving European and American respondents, approximately 80% stated they never saw clinically significant residual paralysis in their recovery room, and 60% of respondents estimated the incidence of the condition at less than 1%.<sup>5</sup>

### Complications in the recovery room

Two factors might explain the discrepancy between the high measured incidence and the much lower perceived rate. First, not all respiratory complications seen in the recovery room are attributed to neuromuscular blockade. For example, the rate of these complications was as high as 10% in one study, but the contribution of neuromuscular blockade was uncertain.<sup>14</sup> Second, signs and symptoms of neuromuscular blockade might go undetected but might bear consequences. For example, residual paralysis might lead to annoying symptoms of muscle weakness<sup>15</sup> and delayed discharge from the recovery room.<sup>16</sup> In one study, the question of the role of residual paralysis in the occurrence of respiratory complications, such as hypoxemia and airway obstruction, was addressed. In 7,459 patients, the authors identified 61 patients (0.8%) with respiratory complications, and they successfully matched 41 of those cases with patients without complications.<sup>11</sup> The measured TOFR was 0.62 in the patients with the complications and 0.98 in the matched group without these complications. A TOFR > 0.9 was observed in only 9.5% of patients with respiratory complications compared with 90.5% in matched controls. This suggests that a large proportion of cases of postoperative upper airway obstruction and/or hypoxemia can be attributed to residual neuromuscular blockade.

### Incidence of complications

In the study by Murphy *et al.*,<sup>11</sup> the reported incidence of 0.8% should not be interpreted with complacency. The cases were identified by recovery room nurses, and it is likely that many cases were not reported. In the same institution, the incidence of desaturation to < 90% was found to be 21% in a prospective study in which all patients had conventional nerve stimulators.<sup>17</sup> This highlights the wide discrepancy that can be observed between studies depending on the primary outcome. A greater incidence is more likely in prospective studies in which data collection is more complete. In a recent retrospective study involving 37,000 patients, the incidence of desaturation to < 90% in the recovery room was found in 5% of patients who received neuromuscular blocking agents compared with 3.8% of matched patients who did not receive such drugs, a difference

of 1.2%.<sup>18</sup> Again, it is likely that the actual incidence of respiratory complications was greater because events such as successfully managed upper airway obstruction and measures taken to avoid desaturation were not captured.

### Role of neuromuscular blocking agent

Spontaneous recovery is slower when long-acting agents, such as pancuronium and doxacurium, are used instead of intermediate-acting agents, such as atracurium, vecuronium, rocuronium, and cisatracurium. Anticholinesterase agents enhance spontaneous recovery; as a result, they are more effective against intermediate-acting than long-acting agents because the former have a more rapid spontaneous recovery. This explains why residual paralysis is more frequent with long-acting agents<sup>3,19</sup> and why there has been a decrease in the reported incidence of TOFR < 0.9 since the late 1970s as long-acting agents were replaced progressively with intermediate-acting agents (Fig. 1). There do not seem to be significant differences between individual intermediate-acting drugs. Residual paralysis occurs more often when drugs are given as an infusion, so it is recommended to stop the infusion early enough to allow spontaneous recovery to occur. Certain patients recover slowly after an injection of rocuronium or vecuronium. The elderly and those with renal failure are particularly at risk, thus there is a greater probability of residual paralysis in these individuals.

### Role of monitoring

Neuromuscular monitoring does not prevent residual paralysis; it can only inform that a problem exists or may occur in the future. Thus, it is not surprising that most studies that compared monitoring with no monitoring did not find much difference in the rate of residual paralysis.<sup>2</sup> Neuromuscular blocking agents and reversal drugs have the same effect whether or not someone looks at twitch response. In practice, however, neuromuscular monitoring can facilitate management if interpreted correctly and if pitfalls are avoided.

### Monitoring site

Neostigmine should be given only when sufficient spontaneous recovery has been shown. While some authors still recommend that neostigmine may be given when at least two twitches are observed in response to TOF stimulation,<sup>19</sup> it is preferable to wait until all four twitches have reappeared, with or without fade.<sup>3</sup> Furthermore, this assessment should be made at the adductor pollicis muscle

following ulnar nerve stimulation. Since different muscle groups behave differently in response to neuromuscular blocking agents, recovery is not simultaneous at all monitoring sites. When the ulnar nerve is stimulated at the wrist, wrist and/or little finger movement may be seen before recovery is observed at the thumb. Slight differences exist between different muscles in the hand, and because correlations have been obtained between response of the adductor pollicis and indices of respiratory function, it is important to establish that the responses are seen at the thumb. More important, major differences exist between the response of the corrugator supercilii and the adductor pollicis. The corrugator supercilii is a small muscle that moves the eyebrow down and inwards, as in frowning. It is supplied by the facial nerve and is often confused with the orbicularis oculi.<sup>20</sup> The corrugator supercilii response can be seen by stimulating a branch of the facial nerve lateral to the eye. This eyebrow muscle recovers earlier than the adductor pollicis and approximately at the same time as the diaphragm.<sup>6,20</sup> As a result, when four corrugator supercilii responses are visible, the adductor pollicis is expected to lag behind, with fewer twitches seen and perhaps none at all. If reversal is guided by corrugator supercilii responses, more residual paralysis is expected to occur. This was recently revealed in a study comparing eyebrow responses vs hand responses to guide paralysis intraoperatively. Results showed a 52% incidence of residual paralysis in the recovery room using eyebrow responses compared with 22% with hand monitoring.<sup>21</sup> Another possible stimulation site is the posterior tibial nerve at the ankle behind the medial malleolus. Recovery of big toe responses is slightly ahead of those of the thumb.

#### Qualitative monitoring

Even if the response of the thumb is considered, visible and tactile methods have major shortcomings. While the human senses of sight and touch can be used reliably to count twitches, they fail miserably in the assessment of fade. Many studies have established convincingly that TOF fade is undetected if the measured TOFR is  $> 0.4$ .<sup>3,4,19,22</sup> Consequently, if an isolated TOF assessment is made by visual or tactile means, complete neuromuscular recovery cannot be guaranteed because the actual TOFR may be as small as 0.4, far from the desired target of 0.9. Fade detection after a 50-Hz tetanus is not better.<sup>22</sup> Double-burst stimulation allows detection of fade until measured TOFR is 0.6-0.7, but it does not guarantee complete recovery.<sup>3,22</sup> Fade after a 100-Hz tetanus can be seen or felt at a TOFR of 0.8-0.9, so a sustained response to 100-Hz stimulation is the best visual or tactile test to rule out residual paralysis (Table).<sup>22</sup> Nevertheless, its application is painful, so its routine use at the time of extubation is not recommended.

Tetanic stimulation at 100 Hz should be reserved for situations when a decision whether or not to reverse must be made when the patient is still deeply anesthetized.

#### Quantitative monitoring

This difficulty in establishing the presence of residual paralysis can be overcome by the use of quantitative (i.e., objective) monitoring as opposed to qualitative (i.e., subjective, visual, and tactile) monitoring.<sup>19</sup> Quantitative monitoring is provided by a device that displays the response of the adductor pollicis. The commercially available devices rely on three different principles. Acceleromyography (AMG) involves the measurement of acceleration through a small wafer attached to the distal portion of the thumb; the TOF-Watch® is the most widely available AMG device. Kinemyography detects the amount of bending of a flexible strip attached to the thumb and index finger; the Datex neuromuscular transmission (M-NMT) module works on this principle. Electromyography involves the measurement of the muscle action potential that precedes contraction; it is integrated into some of the Datex M-NMT modules. All these devices are considerably more reliable than subjective evaluation of TOF fade in the detection of residual blockade<sup>19</sup>; however, they are subject to movement artifacts and are relatively fragile. The need to keep the patient's hand stable and connected to the device may limit the usefulness of these quantitative monitors when used at emergence or in the recovery room. In the operating room, they remain the best tool to evaluate whether a TOFR of 0.9 has been reached when the decision to administer a reversal drug is made. With AMG, normal TOFR in the absence of paralysis is often  $> 1.0$  with values  $\geq 1.3$  being common.<sup>23</sup> This means that an AMG reading of 0.9 might be insufficient. Moreover, some versions of the TOF-Watch do not provide values  $> 1.0$ .<sup>19</sup> As with any clinical situation, monitoring data have to be interpreted, and information from different sources has to be available. In some studies, the presence of quantitative monitors has been shown to decrease the incidence of residual paralysis,<sup>17</sup> but this does not make qualitative monitors obsolete.

#### Neostigmine

##### Ceiling effect

Until a few years ago, anticholinesterase agents were the only drugs that could be used clinically to accelerate neuromuscular recovery. Due to the current limited availability of edrophonium and the long onset time of pyridostigmine, neostigmine is virtually the only anticholinesterase agent used. The main mechanism of action of neostigmine is

**Table** Performance of visual and tactile tests

Test	TOF ratio value when fade is no longer detected	Comments
TOF	0.4	"Blind" paralysis occurs in the TOF ratio range 0.4-0.9
DBS	0.6-0.7	Does not exclude residual paralysis
50-Hz tetanus	0.3-0.4	Not better than TOF stimulation
100-Hz tetanus	0.8-0.9	If no fade is detected, practically rules out residual paralysis; painful in insufficiently anesthetized patients

After Capron *et al.*<sup>22</sup> TOF = train-of-four; DBS = double burst stimulation

acetylcholinesterase inhibition, leading to reduced acetylcholine breakdown at the neuromuscular junction and enhanced availability of acetylcholine to compete with neuromuscular blocking drugs. Nonetheless, a limit is reached when acetylcholinesterase inhibition is near 100%, and any increase in neostigmine dose will not produce an additional effect. Moreover, there is evidence that this ceiling effect is reached at or near clinically used doses. For example, McCourt *et al.* found no difference between 35 and 50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  in time to full recovery.<sup>24</sup> In another study, the time course of effect for 30, 40, and 55  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  was very similar.<sup>25</sup> Neostigmine thus provides only partial recovery. Complete recovery (TOFR > 0.9) is achieved only if the drug is given when spontaneous recovery is well underway. When the recognized target for neuromuscular recovery was a TOFR > 0.7, it was recommended to wait until two twitches were visible before giving neostigmine. To reach a TOFR of 0.9 within 10–15 min, it is now recommended to wait until four twitches are seen, with or without fade.<sup>3</sup> When deep blockade is present (zero to three twitches present), there are no advantages in giving neostigmine early, even in large doses (> 50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). When neostigmine is given early, studies have shown that the time from neostigmine administration to full recovery is no shorter than the time until four twitches reappear spontaneously plus the time from administering neostigmine at four twitches to full recovery (Fig. 3).<sup>26</sup> Neostigmine is effective against all nondepolarizing neuromuscular blocking agents.

### Side effects

An anticholinergic drug (atropine or glycopyrrolate) must be given with neostigmine to avoid its muscarinic effects. Glycopyrrolate (1/4<sup>th</sup> to 1/5<sup>th</sup> the dose of neostigmine) is preferred because it does not cross the blood brain barrier and its time course of action matches that of neostigmine better than atropine. The anticholinergic treatment is effective in counteracting the cardiac, pulmonary, and gastrointestinal effects of neostigmine. Contrary to common belief, meta-analyses have failed to show an increase in the incidence of postoperative nausea and vomiting

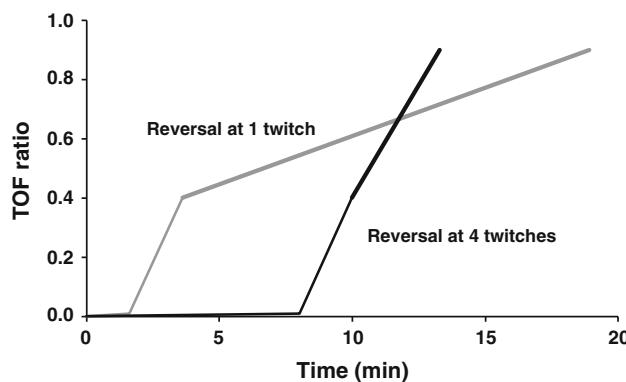
(PONV) with neostigmine administration.<sup>27,28</sup> In one of these meta-analyses,<sup>27</sup> the authors were intrigued by the apparent antiemetic effect of modest doses of neostigmine (1.5 mg) and the increased incidence of PONV with 2.5 mg or more.<sup>27</sup> This divergent effect over a narrow dose range was more likely due to the small number of patients involved in this subgroup analysis rather than a genuine pharmacological effect.<sup>28</sup> Omitting neostigmine to prevent PONV is simply unjustified.

Since it is difficult to detect TOF fade, are there problems in giving maximally effective doses (40–50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) irrespective of the level of recovery? Anticholinesterase agents can produce neuromuscular weakness and tetanic or TOF fade in subjects without previous exposure to neuromuscular blocking agents.<sup>29</sup> Collapse of upper airway muscles may occur, and this effect is dose related.<sup>30</sup> These problems are greatly diminished if neuromuscular blocking agents are present, even in small doses<sup>29</sup>; therefore, it appears prudent not to give more neostigmine than clinically necessary. A study suggests that 20  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  is as effective as 40  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  when TOF fade is no longer detectable, justifying the practice of giving a half-dose if complete recovery cannot be ascertained.<sup>31</sup>

### Sugammadex

#### Pharmacology

North American anesthesiologists were rightly disappointed when regulatory authorities in the United States and Canada failed to approve sugammadex for clinical use in 2008. The drug is currently available in most other industrialized countries. Sugammadex binds tightly to steroid-based neuromuscular blocking agents, such as rocuronium or vecuronium, allowing rapid removal of these agents from the neuromuscular junction. Sugammadex is ineffective when blockade is produced by mivacurium, atracurium, or cisatracurium. Sugammadex does not bind to receptors and does not have muscarinic effects. Since complete reversal depends on the binding to most molecules of neuromuscular blocking



**Fig. 3** Early vs late reversal: Train-of-four (TOF) ratio vs time after reappearance of first twitch - rocuronium blockade. When neostigmine is given at one twitch (gray line), early recovery is rapid, but later recovery is slower. When neostigmine is given at four twitches (black line), the clinician must wait for spontaneous recovery, but when neostigmine is finally given, recovery proceeds more rapidly. Even when recovery is measured from the reappearance of one twitch, it is at least as rapid when waiting for four twitches. In addition, giving neostigmine at four twitches reduces the duration of “blind paralysis”, i.e., the time spent when TOF fade is undetectable by tactile or visual means, indicated as a thick line. Mean values taken or inferred from Bevan *et al.*<sup>26</sup>

Neutralisation précoce vs. tardive: rapport de train-de-quatre (TDQ) vs. temps après réapparition de la première réponse – bloc au rocuronium. Lorsque la néostigmine est donnée à une réponse (ligne grise – *reversal at 1 twitch*), la récupération précoce est rapide, mais la récupération tardive est plus lente. Lorsque la néostigmine est donnée à quatre réponses (ligne noire – *reversal at 4 twitches*), le clinicien doit attendre la récupération spontanée, mais lorsque la néostigmine est finalement donnée, la récupération se fait plus rapidement. Même lorsque la récupération est mesurée du moment de la réapparition d'une réponse, elle est au moins aussi rapide lorsqu'on attend l'apparition de quatre réponses. En outre, l'administration de néostigmine à quatre réponses réduit la durée de ‘curarisation indétectable’, c.-à-d. le moment écoulé lorsque l'épuisement du TDQ ne peut être détecté par la vue ou le toucher, comme indiqué par la ligne épaisse. Valeurs moyennes tirées ou déduites de Bevan *et coll.*<sup>26</sup>

agents, the dose of sugammadex required in a given situation depends on the quantity of rocuronium or vecuronium present, which in turn is reflected by the intensity of blockade. Thus, although sugammadex can be effective at any level of blockade, contrary to neostigmine, the required dose depends directly on depth of block. For example, when two twitches are visible at the adductor pollicis, the recommended dose is  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ; if blockade is more profound, i.e., a post-tetanic count of 1-2, a  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  dose is required.<sup>32</sup> A TOF ratio  $> 0.9$  is attained in two to three minutes when appropriate doses are given.

#### Side effects

Although there appears to be few clinical downsides of giving huge doses of sugammadex to all patients, there are valid reasons to limit the dose to what is needed clinically.

Sugammadex is expensive, and routine administration of high doses (400 mg) to all patients (approximately \$200) is poor allocation of resources. Sugammadex has also been associated with allergic reactions<sup>33</sup> and a small, transient increase in prothrombin time. Conversely, it has been successfully given in cases of rocuronium anaphylaxis.<sup>34</sup> Giving too little sugammadex is associated with the possibility of re-paralysis, and this event usually occurs a few minutes after administration, at a time when the patient might be in the recovery room and not under direct observation by the anesthesiologist. Thus, monitoring is essential to determine the proper dose. At the time of writing, only one study has reported the incidence of residual paralysis after sugammadex (1 out of 44 patients or 2%).<sup>35</sup> The number of patients involved is too small to conclude. Pharmacoeconomic evaluations are also inconclusive.<sup>32</sup>

#### Conclusion

Residual paralysis is a preventable iatrogenic condition that involves approximately a third of patients receiving general anesthesia with neuromuscular blocking agents. Although self-limiting, the problem is associated with respiratory complications in 1-20% of patients and unpleasant symptoms in many more. Monitoring throughout the anesthetic is an essential part of management. Shortcomings of qualitative monitoring should be well understood. Although sugammadex has enormous advantages over neostigmine, it cannot be hailed as a magic drug that will prevent all problems. Meticulous management of neuromuscular blockade appears to be far safer and a more effective and cost-conscious approach than indiscriminate use of reversal agents.

#### Case scenario

A previously healthy 50-yr-old woman is scheduled for a vaginal hysterectomy assisted by laparoscopy. She has mild obesity (weight, 85 kg; height, 1.60 m; body mass index,  $33 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ). Her medical history is negative, and she does not report symptoms indicative of sleep apnea. The airway is normal and her Mallampati score is 2. The surgeon wants both of her arms to be tucked to the side. Expected duration of the procedure is three hours. Pulse oximetry, electrocardiogram, noninvasive blood pressure, capnography, and end-tidal agent concentrations are used as monitors. Anesthesia is induced with propofol and fentanyl. Rocuronium 50 mg is administered at induction, and mechanical ventilation is introduced. Desflurane in air and intermittent boluses of fentanyl and remifentanil are used for maintenance of anesthesia. The patient is positioned for surgery. Access to the patient's hands is restricted because of the position of both her arms. Access to

her feet is also limited because anti-thrombotic stockings are placed and the instrument table is in the way. A standard nerve stimulator, an accelerometer and a displacement transducer are available for neuromuscular monitoring.

### **Instructions for completing the continuing professional development (CPD) module:**

1. Read the current article and the references indicated in **bold**.
2. Go to: <http://www.cas.ca/Members/CPD-Online> and select the current module: *Residual paralysis: a real problem or did we invent a new disease?*
3. Answer the multiple choice questions regarding the case scenario.
4. Once you have entered all of your answers, you will have access to experts' explanations for all the possible choices.
5. Participants may claim up to four hours of CPD, for a total of twelve credits under Section 3 of the CPD program of the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada.

## **La curarisation résiduelle: un problème réel ou une maladie inventée?**

### **Résumé**

**Objectif** Au cours des 30 dernières années, de nombreuses études ont montré qu'une proportion importante de patients en salle de réveil souffraient de curarisation résiduelle après avoir subi une anesthésie. L'objectif de ce module de Développement professionnel continu est de présenter les conséquences physiologiques d'une curarisation résiduelle, d'évaluer l'étendue du problème, et de proposer des solutions afin d'éviter sa survenue.

**Constatations principales** On définit la curarisation résiduelle comme un rapport quatrième/première réponse ( $T4/T1$ ) < 0,9 au niveau de l'adducteur du pouce. Bien que le volume courant et, dans une moindre mesure, la capacité vitale, soient bien conservés en dépit d'une augmentation de l'intensité du bloc, la probabilité d'obstruction des voies aériennes, de déglutition difficile et d'inhalation

pulmonaire augmente de façon marquée lorsque le  $T4/T1$  diminue. Les études récentes font état d'incidences de curarisation résiduelle allant de 4 à 57 %; toutefois, les sondages réalisés auprès des anesthésiologistes indiquent que ces derniers n'estiment l'incidence du problème qu'à 1 % ou moins. La décision d'administrer de la néostigmine ou du sugammadex devrait se fonder sur le degré de récupération spontanée au niveau du muscle adducteur du pouce, non pas sur la récupération au niveau du muscle sourciliier. L'inconvénient majeur de la néostigmine réside dans son incapacité à neutraliser un bloc profond, une conséquence de son effet plafond. Lorsque la récupération spontanée atteint un seuil de  $T4/T1 > 0,4$ , c'est-à-dire de quatre réponses observées, des doses réduites de néostigmine peuvent être administrées. La dose de sugammadex requise dans une situation donnée dépend de l'intensité du bloc.

**Conclusion** Un monitorage minutieux et le fait de retarder l'administration de néostigmine jusqu'à l'observation de quatre réponses au niveau de l'adducteur du pouce peuvent réduire l'incidence de curarisation résiduelle. Les effets cliniques et pharmaco-économiques d'une utilisation non restreinte de sugammadex ne sont pas connus à l'heure actuelle.

### **Objectifs**

Après avoir lu ce module, le lecteur devrait être en mesure de:

1. Décrire les effets physiologiques d'une curarisation résiduelle
2. Définir et justifier le choix du seuil actuellement utilisé pour la curarisation résiduelle
3. Interpréter les renseignements fournis par le monitorage quantitatif et qualitatif
4. Décider de la dose et du moment de l'administration de néostigmine
5. Prendre en charge la curarisation et la neutralisation pendant et après l'anesthésie.

En 1979, Viby-Mogensen et coll.<sup>1</sup> ont observé que 42 % des patients recevant des curares non dépolarisants pendant l'anesthésie, puis de la néostigmine à la fin de l'intervention, ressentaient une faiblesse neuromusculaire en salle de réveil, documentée par un rapport quatrième/première réponse ( $T4/T1$ ) < 0,7. Cette première description de ce qui, plus tard, a été nommé curarisation résiduelle, paralysie résiduelle ou curarisation résiduelle postopératoire, fut suivie par de nombreuses autres observations aux quatre coins de la planète et dans toutes sortes de contextes. L'introduction d'agents à plus courte action, tels que le vécuronium et l'atracurium, puis le rocuronium et le cisatracurium, pour

Cet article est accompagné d'un éditorial. Veuillez vous référer à: Can J Anesth 2013; 60: ce numéro.

remplacer les agents à plus longue action disponibles en 1979, a entraîné une réduction de l'incidence de curarisation résiduelle.<sup>2</sup> Toutefois, plusieurs sources de données probantes avancent aujourd'hui que le seuil de T4/T1 de 0,7, utilisé pour décrire la présence de curarisation résiduelle, est trop bas et que la récupération de la force neuromusculaire ne peut être considérée comme totale que si le T4/T1 est > 0,9.<sup>3,4</sup> En rehaussant le seuil utilisé pour définir la curarisation résiduelle, celle-ci devient par conséquent plus prévalente, annihilant dès lors l'amélioration observée depuis l'introduction et l'utilisation de curares à durée d'action intermédiaire. Les études récentes montrent une prévalence de curarisation résiduelle de l'ordre de 20-50 % (Fig. 1).

Si la curarisation résiduelle est si prévalente, la plupart des anesthésiologistes devraient y être confrontés de façon quasi quotidienne dans leur pratique. Pourtant, dans un sondage récemment réalisé auprès d'anesthésiologistes américains et européens, seuls 15 % des répondants rapportaient avoir déjà été témoins d'un épisode de curarisation résiduelle significatif d'un point de vue clinique dans leur salle de réveil, et 60 % estimait l'incidence de ce phénomène à moins de 1 % – une fréquence beaucoup plus basse que celle rapportée dans la plupart des études observationnelles.<sup>5</sup> Cet écart pourrait s'expliquer par l'inaptitude des cliniciens à diagnostiquer la curarisation résiduelle, par la sensibilité trop élevée du test de T4/T1, ou par une combinaison des deux.

La prévention de la curarisation résiduelle repose sur une prise en charge judicieuse de la curarisation, un bon monitorage, et le recours à des agents de neutralisation. Les médicaments à action prolongée ont en majeure partie été remplacés par des agents à durée d'action intermédiaire, et le monitorage s'est amélioré grâce à la disponibilité de moniteurs qui fournissent une lecture quantitative du T4/T1, mais plusieurs cliniciens doivent encore se fier à des stimulateurs plus simples ou qualitatifs.<sup>5</sup> Dans de nombreux pays, le problème de la neutralisation du bloc est devenu plus facile à gérer grâce au sugammadex, mais il existe toutefois des obstacles à l'utilisation généralisée de cette molécule. Dans les endroits chanceux où ce médicament est disponible, le coût constitue un obstacle de taille à son utilisation systématique et, dans les pays où le sugammadex n'a pas été mis en marché, les cliniciens doivent prévoir leur anesthésie sans y avoir recours.

Ce module de Développement professionnel continu abordera donc la question des conséquences physiologiques d'une curarisation partielle, évaluera l'incidence de curarisation résiduelle significative d'un point de vue clinique, et identifiera les facteurs modifiant cette incidence. Nous prenons pour acquis qu'un monitorage subjectif (c.-à-d. un neurostimulateur dont la réponse peut être vue ou palpée) est disponible et que le sugammadex n'est pas accessible. En outre, nous discutons des modifications

possibles en présence de moniteurs plus perfectionnés et de sugammadex.

## Les effets respiratoires de la curarisation

### Diaphragme

Les curares n'ont pas le même effet sur tous les muscles de l'organisme, et nous savons depuis longtemps que le diaphragme est relativement épargné. Autrement dit, le bloc est en général moins prononcé au niveau du diaphragme qu'au niveau des autres muscles, et la récupération y survient généralement plus tôt, comparativement aux muscles de la main par exemple.<sup>6</sup> Le volume courant est conservé même lorsque le patient éprouve encore de la difficulté à fermer le poing.<sup>7,8</sup> Ceci étant dit, la fonction respiratoire normale ne dépend cependant pas exclusivement d'une bonne récupération diaphragmatique. Après une anesthésie générale, les patients doivent retrouver la capacité de tousser et d'avaler afin d'éviter une inhalation. En outre, une respiration normale suppose l'activation précoce des muscles des voies aériennes supérieures, comme ceux de la langue, afin de maintenir la perméabilité des voies aériennes pendant l'inspiration et de contrer la tendance des structures situées au-dessus du larynx à s'affaisser en réponse aux pressions intrathoraciques négatives.<sup>7,8</sup>

### Voies aériennes supérieures

Traditionnellement, on exprime les différents comportements des divers groupes de muscles en fonction de la récupération du train-de-quatre (TDQ) au niveau de l'adducteur du pouce – la main étant idéalement située et généralement accessible au monitorage. Des données ont été obtenues auprès de volontaires pour différentes manœuvres. Lorsque le T4/T1 diminue progressivement de sa valeur normale de 1,0, certains indicateurs du bon fonctionnement des voies aériennes supérieures, comme l'activité du muscle génioglosse,<sup>7</sup> le maintien de la perméabilité des voies aériennes<sup>8,9</sup> et la capacité de serrer les dents, sont affectés à des valeurs de T4/T1 de 0,8-0,9. La capacité de déglutition est également compromise lors d'une curarisation modérée, soit à des valeurs de T4/T1 situées entre 0,6 et 0,9.<sup>8,9</sup> La capacité vitale diminue de façon moins marquée, étant proche de la normale à des valeurs de T4/T1 de 0,5-0,6,<sup>8</sup> et le volume courant demeure normal même à des valeurs T4/T1 de 0,4.<sup>8</sup> Fait intéressant, la capacité de serrer le poing et de lever la tête est habituellement normale à des T4/T1 de 0,6-0,7; c'est pourquoi ces deux groupes musculaires constituent des tests cliniques médiocres de l'intensité du bloc neuromusculaire.<sup>8,9</sup> La capacité de serrer les dents disparaît en général à des niveaux de 0,8-0,9; il s'agit donc d'un test plus sensible de la

fonction neuromusculaire. Une importante variabilité interindividuelle a été observée dans toutes les études examinant ces questions, c'est pourquoi il est impossible de définir un seuil clair auquel tous les tests sont normaux.<sup>9</sup> La Figure 2 illustre une relation approximative entre ces événements et le T4/T1.

### Études cliniques

Il est plus difficile d'obtenir des données détaillées auprès de patients que de volontaires, et dans aucune des études en question on a intentionnellement provoqué une curarisation pour observer ses effets. Les études ont comparé des patients qui se retrouvaient sans curarisation résiduelle à d'autres qui en étaient atteints, sans que l'une ou l'autre des situations n'ait été planifiée. Bien que la méthodologie des études ne prévoyait pas de distribution aléatoire, il semble raisonnable de conclure que les réactions observées étaient dues à une curarisation résiduelle. On a observé une capacité vitale forcée réduite chez tous les patients après la chirurgie, mais cette diminution était plus prononcée chez les patients souffrant de curarisation résiduelle.<sup>10</sup> Les patients touchés par une curarisation résiduelle courent davantage le risque de manifester de l'hypoxie, d'avoir une obstruction des voies aériennes, de nécessiter des manœuvres pour garder des voies aériennes perméables, et de ressentir une faiblesse généralisée.<sup>3,11</sup> Comme mentionné plus haut, le problème ne réside pas dans la capacité des poumons à inspirer ou à expirer, mais bien dans la fragilité des voies aériennes supérieures.

### L'incidence de curarisation résiduelle

#### Critères pour le train-de-quatre

Le seuil établi par Viby-Mogensen *et coll.*<sup>1</sup> pour définir une curarisation résiduelle à la fin des années 1970 était un T4/T1 de 0,7. Ce seuil se fondait sur plusieurs sources de données évaluant principalement la capacité pulmonaire. Par exemple, en 1975, Ali *et coll.*<sup>12</sup> ont mesuré les pressions maximales générées pendant l'inspiration et l'expiration chez des volontaires et n'ont observé aucun changement – sauf lorsque le T4/T1 au niveau de l'adducteur du pouce baissait en-dessous de 0,7. Toutefois, la cible recommandée de 0,7 pour déterminer une récupération de la fonction neuromusculaire adaptée a dû être révisée lorsque plusieurs groupes de chercheurs ont présenté des données probantes montrant que la déglutition<sup>9,13</sup> la protection contre l'inhalation,<sup>13</sup> la capacité de serrer les dents<sup>8,9</sup> et l'activité du muscle génioglosse<sup>7</sup> étaient considérablement affectées à un T4/T1 de 0,7 et qu'il fallait atteindre un T4/T1 de 0,9 avant

d'observer à nouveau des fonctions quasi normales. Ainsi, la cible recommandée pour éviter toute curarisation résiduelle a maintenant été établie à un T4/T1 de 0,9.

#### Incidence avec un TDQ mesuré

Lorsqu'on réexamine les données de Viby-Mogensen avec le nouveau seuil de 0,9, ces dernières indiquent alors que 72 % des patients, et non 42 %, étaient affectés par une curarisation résiduelle.<sup>1</sup> La plupart des études réalisées entre 1980 et 2000 affichent des taux comparables (Fig. 1). Les données tirées d'études publiées après 2000 sont plus encourageantes, rapportant des taux situés entre 4 et 57 %.<sup>4</sup> Toutefois, la plupart des articles font état de taux avoisinant les 30 % – il y a de quoi s'inquiéter. Lorsqu'on leur pose la question, les anesthésiologistes affirment ne rencontrer que rarement ce problème. Dans un important sondage réalisé en Europe et aux États-Unis, environ 80 % des répondants rapportaient n'avoir jamais observé de curarisation résiduelle significative d'un point de vue clinique dans leur salle de réveil, et 60 % estimaient l'incidence de cette complication à moins de 1 %.<sup>5</sup>

#### Complications en salle de réveil

Deux facteurs pourraient expliquer cet écart entre l'incidence mesurée, élevée, et le taux perçu, beaucoup plus bas. En premier lieu, les complications respiratoires observées en salle de réveil ne sont pas toutes attribuées à la curarisation. Par exemple, l'incidence de ces complications atteignait 10 % dans une étude, mais le rôle de la curarisation n'y était pas clairement démontré.<sup>14</sup> En second lieu, les signes et symptômes d'une curarisation pourraient ne pas être détectés mais avoir des conséquences. Par exemple, la curarisation résiduelle pourrait entraîner des symptômes ennuyeux de faiblesse musculaire<sup>15</sup> ou encore retarder le congé de la salle de réveil.<sup>16</sup> Dans une étude, la question du rôle de la curarisation résiduelle dans la survenue de complications respiratoires telles que l'hypoxémie et l'obstruction des voies aériennes a été abordée. Sur un total de 7459 patients, les auteurs en ont identifié 61 (0,8 %) présentant des complications respiratoires, et ils ont apparié 41 de ces cas à des patients ne souffrant d'aucune complication.<sup>11</sup> Le T4/T1 mesuré était de 0,62 chez les patients avec complications et de 0,98 dans le groupe apparié sans ces complications. Un T4/T1 > 0,9 a été observé chez seulement 9,5 % des patients manifestant des complications respiratoires, par rapport à 90,5 % des patients du groupe témoin. Cette observation suggère qu'une importante proportion des cas d'obstruction postopératoire des voies aériennes supérieures et/ou d'hypoxémie peuvent être attribués à une curarisation résiduelle.

## Incidence de complications

Dans l'étude de Murphy *et coll.*,<sup>11</sup> l'incidence rapportée de 0,8 % ne devrait pas être interprétée sans inquiétude. Les cas étaient identifiés par des infirmières de la salle de réveil, et il est probable que plusieurs cas n'ont pas été rapportés. Dans le même établissement, on a observé, au cours d'une étude prospective portant sur des patients monitorés à l'aide de neurostimulateurs conventionnels, une incidence de 21 % de désaturation à < 90 %.<sup>17</sup> Cet exemple souligne les écarts considérables qui peuvent être observés d'une étude à une autre selon le critère d'évaluation principal. Une incidence plus élevée est plus probable dans les études prospectives dans lesquelles la collecte de données est plus exhaustive. Dans une étude rétrospective récente portant sur 37 000 patients, une désaturation à < 90 % en salle de réveil a été observée chez 5 % des patients ayant reçu des curares, comparativement à 3,8 % des patients appariés n'en ayant pas reçu, soit une différence de 1,2 %.<sup>18</sup> Dans cet exemple aussi, il est probable que l'incidence réelle de complications respiratoires était plus élevée parce que des événements tels que la prise en charge réussie d'une obstruction des voies aériennes supérieures et les mesures prises pour éviter la désaturation n'ont pas été enregistrés.

## Le rôle du curare

La récupération spontanée est plus lente lorsque des agents à action prolongée, tels que le pancuronium et le doxacurium, sont utilisés au lieu d'agents à action intermédiaire, comme l'atracurium, le vécuronium, le rocuronium et le cisatracurium. Les anticholinestérasiques accélèrent la récupération spontanée; c'est pourquoi ils sont plus efficaces lorsque le bloc a été produit par des curares à action intermédiaire que des curares à durée prolongée, en raison de la récupération spontanée plus rapide des premiers. Ceci explique pourquoi la curarisation résiduelle est plus fréquente lorsqu'on utilise des curares à action prolongée; c'est également pour cette raison qu'on assiste à une réduction de l'incidence rapportée de T4/T1 < 0,9 depuis la fin des années 1970, les curares à action prolongée étant progressivement remplacés par des curares à action intermédiaire (Fig. 1). Il ne semble pas y avoir de différence significative entre les divers médicaments à action intermédiaire. La curarisation résiduelle survient plus fréquemment lorsque les curares sont administrés en perfusion. Par conséquent, il est recommandé d'interrompre la perfusion suffisamment tôt pour permettre la récupération spontanée. Certains patients récupèrent lentement après une perfusion de rocuronium ou de vécuronium. Les personnes âgées et les personnes atteintes d'insuffisance rénale sont

particulièrement à risque, c'est pourquoi la probabilité de curarisation résiduelle est plus élevée chez ces personnes.

## Le rôle du monitorage

Le monitorage de la fonction neuromusculaire ne prévient pas la curarisation résiduelle; son rôle est seulement d'informer l'observateur qu'il y a un problème ou qu'un problème pourrait survenir par la suite. Dès lors, il n'est pas surprenant que dans la plupart des études comparant monitorage et absence de monitorage, on n'ait pas trouvé de différence significative dans l'incidence de curarisation résiduelle.<sup>2</sup> Les curares et les anticholinestérasiques ont le même effet, que la réponse à la neurostimulation soit surveillée ou non. Dans la pratique toutefois, le monitorage neuromusculaire peut faciliter la prise en charge, si les données sont bien interprétées et si on évite les écueils du monitorage.

## Le site de monitorage

La néostigmine ne devrait être administrée que lorsqu'une récupération spontanée suffisante a été démontrée. Alors que certains auteurs recommandent encore l'administration de néostigmine lorsqu'au moins deux réponses à la stimulation au TDQ sont observées,<sup>19</sup> il est préférable d'attendre que les quatre réponses aient réapparu, qu'elles soient soutenues ou non.<sup>3</sup> De plus, cette évaluation devrait se faire au niveau de l'adducteur du pouce après stimulation du nerf ulnaire. Étant donné que différents groupes de muscles réagissent différemment aux curares, la récupération n'est pas simultanée à tous les sites de monitorage. Lorsque le nerf ulnaire est stimulé au niveau du poignet, un mouvement du poignet et/ou de l'auriculaire pourrait apparaître avant qu'il y ait récupération au niveau du pouce. De légères différences existent entre les divers muscles de la main et, parce qu'on a observé des corrélations entre la réponse de l'adducteur du pouce et certains indicateurs de la fonction respiratoire, il est important d'établir que les réponses observées le sont au niveau du pouce. Fait plus important encore, il existe des différences majeures entre la réponse au sourcilier et celle à l'adducteur du pouce. Le sourcilier est un petit muscle qui déplace le sourcil vers le bas et l'intérieur, comme lorsqu'on fronce les sourcils. Il est innervé par le nerf facial et on le confond souvent avec l'orbiculaire de l'œil.<sup>20</sup> La réponse du sourcilier peut être observée en stimulant une branche du nerf facial latérale à l'œil. Ce muscle sourcilier récupère plus rapidement que l'adducteur du pouce et plus ou moins au même moment que le diaphragme.<sup>6,20</sup> Par conséquent, on s'attend à un délai dans les réponses de l'adducteur du pouce, et à ce que lorsque quatre réponses

sont visibles au sourciliier, il en ait moins, voire aucune, au niveau du pouce. Si la décision de neutraliser le bloc est fondée sur la réponse du sourciliier, une curarisation résiduelle plus importante est probable. On a récemment fait cette observation au cours d'une étude comparant les réponses du sourciliier à celles de la main afin de guider le niveau de curarisation pendant la chirurgie. Les résultats ont montré une incidence de 52 % de curarisation résiduelle en salle de réveil si le site de monitorage était le sourciliier, comparativement à une incidence de 22 % si le monitorage était au niveau de la main.<sup>21</sup> Le nerf tibial postérieur au niveau de la cheville, derrière la malléole interne, constitue un autre site possible de stimulation. La récupération des réponses au niveau du gros orteil se manifeste légèrement plus rapidement qu'au niveau du pouce.

### Monitorage qualitatif

Même au niveau du pouce, il existe d'importantes limites à évaluer la réponse en regardant ou en palpant. Bien que les sens humains de la vue et du toucher soient fiables quand il s'agit de compter des réponses, ils sont tout à fait inadéquats pour évaluer l'épuisement (*fade*) de la réponse. De nombreuses études ont démontré de façon convaincante que l'épuisement du TDQ n'est pas détecté si le T4/T1 mesuré est > 0,4.<sup>3,4,19,22</sup> Par conséquent, si une évaluation isolée du TDQ se fait de façon visuelle ou tactile, la récupération neuromusculaire complète ne peut être garantie parce que le T4/T1 réel pourrait n'être que de 0,4, soit bien loin de la cible souhaitée de 0,9. La détection d'une réponse tétanique non soutenue à 50 Hz n'est pas plus facile.<sup>22</sup> La double stimulation tétanique brève (*double-burst*) permet de détecter une atténuation de la réponse jusqu'à ce que le T4/T1 mesuré atteigne 0,6-0,7, mais cela ne garantit pas une récupération neuromusculaire complète.<sup>3,22</sup> Un tétonas non soutenu à 100 Hz peut être observé ou ressenti à un T4/T1 de 0,8-0,9, c'est pourquoi une réponse soutenue à une stimulation de 100 Hz constitue le meilleur test visuel ou tactile pour écarter un diagnostic de curarisation résiduelle (Tableau).<sup>22</sup> Son application est toutefois douloureuse; par conséquent, son utilisation routinière au moment de l'extubation n'est pas recommandée. La stimulation tétanique à 100 Hz devrait être réservée aux situations où il faut décider s'il faut neutraliser ou non le bloc lorsque le patient est encore sous anesthésie profonde.

### Monitorage quantitatif

La difficulté que l'on rencontre quand on tente de poser un diagnostic de curarisation résiduelle peut être surmontée en utilisant un monitorage quantitatif (c.-à-d. objectif) plutôt

qu'un monitorage qualitatif (c.-à-d. subjectif, visuel ou tactile).<sup>19</sup> Le monitorage quantitatif est fourni par un dispositif qui affiche la réponse de l'adducteur du pouce. Les appareils disponibles dans le commerce s'appuient sur trois principes différents. L'accéléromyographe (AMG) mesure l'accélération à l'aide d'un petit détecteur attaché à la partie distale du pouce; le TOF-Watch® est l'appareil d'accéléromyographie le plus répandu. Le cinémymographe détecte et quantifie la déformation d'une bande flexible placée entre le pouce et l'index; le module de transmission neuromusculaire Datex (M-NMT) fonctionne selon ce principe. L'électromyographe mesure le potentiel d'action musculaire qui précède la contraction; cette fonction est intégrée dans certains des modules Datex M-NMT. Ces dispositifs sont tous considérablement plus fiables qu'une évaluation subjective de l'épuisement de la réponse au TDQ pour dépister une curarisation résiduelle;<sup>19</sup> toutefois, ils sont sujets aux artefacts de mouvement et sont relativement fragiles. Le fait qu'il faille garder la main du patient stable et connectée à l'appareil pourrait limiter l'utilité de ces moniteurs quantitatifs s'ils sont utilisés pendant l'émergence ou en salle de réveil. En salle d'opération, ils demeurent les meilleurs outils pour évaluer si l'on a atteint un T4/T1 de 0,9 lorsqu'on décide d'administrer un agent de neutralisation. Avec l'AMG, le T4/T1 normal en l'absence de curarisation est souvent > 1,0, et des valeurs ≥ 1,3 sont courantes.<sup>23</sup> En d'autres termes, un résultat de 0,9 à l'AMG pourrait s'avérer insuffisant. En outre, certains modèles du TOF-Watch n'affichent pas les valeurs > 1,0.<sup>19</sup> Comme dans toute situation clinique, les données de monitorage doivent être interprétées, et il faut avoir des informations provenant de différentes sources à disposition. Dans certaines études, on a montré que l'utilisation de moniteurs quantitatifs réduisait l'incidence de curarisation résiduelle,<sup>17</sup> mais cela ne rend pas les moniteurs qualitatifs obsolètes.

### La néostigmine

#### Effet plafond

Jusqu'à récemment, les anticholinestérasiques étaient les seuls médicaments qui pouvaient être utilisés en clinique pour accélérer la récupération neuromusculaire. En raison de la disponibilité actuellement limitée de l'édrophonium et du temps d'installation prolongé de la pyridostigmine, la néostigmine est, de fait, le seul anticholinestérasique utilisé. Le principal mécanisme d'action de la néostigmine est l'inhibition de l'acétylcholinestérase, qui entraîne une hydrolyse réduite de l'acétylcholine à la jonction neuromusculaire et une disponibilité améliorée de l'acétylcholine pour contrer l'effet des curares. Néanmoins, on atteint une limite lorsque

**Tableau** Performance des tests visuels et tactiles

Test	Valeur du rapport de TDQ lorsque l'épuisement n'est plus détecté	Remarques
TDQ	0,4	Curarisation indétectable lorsque le rapport de TDQ se situe entre 0,4 et 0,9
DBS	0,6-0,7	N'exclut pas la curarisation résiduelle
Tétanos de 50 Hz	0,3-0,4	Pas mieux que la stimulation au TDQ
Tétanos de 100 Hz	0,8-0,9	Si soutenu, exclut pratiquement la curarisation résiduelle; douloureux chez les patients insuffisamment anesthésiés

D'après Capron *et coll.*<sup>22</sup> TDQ = train-de-quatre; DBS = double stimulation tétanique (*double-burst stimulation*)

l'inhibition de l'acétylcholinestérase approche 100 %, et à ce niveau, une augmentation de la dose de néostigmine ne produira pas d'effet accru. En outre, certaines données montrent que cet effet plafond est atteint aux doses utilisées en clinique ou proche de ces doses. Par exemple, McCourt *et coll.* n'ont observé aucune différence au niveau du temps nécessaire jusqu'à récupération complète pour des doses de 35 à 50  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ .<sup>24</sup> Dans une autre étude, l'effet en fonction du temps pour des doses de 30, 40, et 55  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  était très similaire.<sup>25</sup> Ainsi, la néostigmine n'offre qu'une récupération partielle. Une récupération complète ( $\text{T4/T1} > 0,9$ ) n'est atteinte que si le médicament est donné une fois la récupération spontanée bien installée. Lorsque la cible reconnue de récupération neuromusculaire était un  $\text{T4/T1} > 0,7$ , on recommandait d'attendre que deux réponses soient visibles avant d'administrer de la néostigmine. Pour atteindre un  $\text{T4/T1} < 0,9$  en 10-15 min, on recommande désormais d'attendre que quatre réponses soient visibles, avec ou sans épuisement.<sup>3</sup> Lors d'un bloc profond (présence de zéro à trois réponses), il n'y a aucun avantage à donner de la néostigmine tôt, même en doses importantes ( $> 50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ). Selon plusieurs études, lors de l'administration précoce de néostigmine, le temps entre l'administration de néostigmine et la récupération complète n'était pas plus court que le temps jusqu'à réapparition spontanée de quatre réponses plus le temps entre l'administration de néostigmine à quatre réponses jusqu'à récupération complète (Fig. 3).<sup>26</sup> La néostigmine est efficace pour neutraliser l'effet de tous les curares non dépolarisants.

#### Effets secondaires

Il faut administrer un anticholinergique (atropine ou glycopyrrrolate) avec la néostigmine pour éviter ses effets muscariniques. On préférera le glycopyrrrolate (1/4 à 1/5 de la dose de néostigmine) parce qu'il ne traverse pas la barrière hémato-encéphalique et parce que son pic d'action correspond davantage à celui de la néostigmine que l'atropine. Le traitement anticholinergique est efficace pour contrer les effets cardiaques, pulmonaires et gastro-intestinaux de la néostigmine. Contrairement à la croyance populaire, les méta-analyses n'ont pas démontré

d'augmentation de l'incidence des nausées et vomissements postopératoires (NVPO) lors de l'administration de néostigmine.<sup>27,28</sup> Dans l'une de ces méta-analyses,<sup>27</sup> les auteurs étaient intrigués par l'effet antiémétique apparent de doses modestes de néostigmine (1,5 mg) et l'incidence accrue de NVPO avec des doses de 2,5 mg ou plus.<sup>27</sup> Cet effet divergent, observé dans une plage étroite de doses, était plus probablement dû au petit nombre de patients prenant part à cette analyse de sous-groupe plutôt qu'à un effet pharmacologique véritable.<sup>28</sup> Dès lors, il n'existe aucune raison valable de ne pas administrer de néostigmine pour éviter les NVPO.

L'épuisement du TDQ étant difficile à identifier, y a-t-il un problème à administrer les doses efficaces maximales ( $40-50 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) indépendamment du niveau de récupération? Les anticholinestérasiques peuvent provoquer une faiblesse neuromusculaire et un épuisement tétanique ou du TDQ chez les patients n'ayant pas été précédemment exposés à des curares.<sup>29</sup> Un affaissement des muscles des voies aériennes supérieures peut survenir, et cet effet est lié à la dose.<sup>30</sup> Ces problèmes sont considérablement réduits lors de l'utilisation de curares, même en petites doses;<sup>29</sup> par conséquent, il semble prudent de ne pas administrer plus de néostigmine que la dose nécessaire d'un point de vue clinique. Dans une étude, on a observé qu'une dose de  $20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  était aussi efficace qu'une dose de  $40 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$  lorsqu'il n'y avait plus d'épuisement détectable du TDQ, ce qui justifie la pratique d'administrer une demi-dose si on n'est pas sûr que la récupération est complète.<sup>31</sup>

#### Le sugammadex

##### Pharmacologie

La déception des anesthésiologistes nord-américains était justifiée lorsque les organismes de réglementation américains et canadiens ont décidé de ne pas approuver l'utilisation clinique du sugammadex en 2008. Ce médicament est actuellement disponible dans la plupart des autres pays industrialisés. Le sugammadex se lie fermement aux curares

de type stéroïdien tels que le rocuronium et le vécuronium, ce qui permet un retrait rapide de ces molécules de la jonction neuromusculaire. Le sugammadex n'est pas efficace lorsque le bloc est produit par du mivacurium, de l'atracurium ou du cisatracurium. Le sugammadex ne se lie pas aux récepteurs et n'a pas d'effet muscarinique. Une neutralisation complète implique une liaison de la plupart des molécules de curare au sugammadex; la dose de ce dernier nécessaire dans une situation donnée dépend donc de la quantité de rocuronium ou de vécuronium présente, telle que reflétée par l'intensité du bloc. Ainsi, bien que le sugammadex puisse être efficace à n'importe quel niveau de curarisation, contrairement à la néostigmine, la dose requise dépend directement de la profondeur du bloc. Par exemple, lorsque deux réponses sont visibles à l'adducteur du pouce, la dose recommandée est de  $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ; si le bloc est plus profond, soit un décompte post-tétanique (*post-tetanic count ou PTC*) de 1-2, une dose de  $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  est nécessaire.<sup>32</sup> Un rapport de TDQ > 0,9 est obtenu en deux à trois minutes lorsque des doses adaptées sont administrées.

#### Effets secondaires

Bien qu'il semble n'y avoir que peu d'inconvénients cliniques à l'administration de doses massives de sugammadex à tous les patients, il existe plusieurs raisons valables de limiter la dose à ce qui est nécessaire d'un point de vue clinique. Le sugammadex est dispendieux, et l'administration systématique de doses élevées (400 mg) à tous les patients (environ 200 \$) serait une mauvaise affectation des ressources. Le sugammadex a également été associé à des réactions allergiques<sup>33</sup> et à une faible augmentation transitoire du temps de prothrombine. À l'inverse, il a été administré avec succès en cas d'anaphylaxie provoquée par le rocuronium.<sup>34</sup> L'administration d'une dose trop faible de sugammadex a été associée à une possible recurarisation, laquelle survient en général quelques minutes après l'administration, moment où le patient pourrait être en salle de réveil et non sous observation directe de l'anesthésiologue. C'est pourquoi le monitorage est essentiel pour déterminer la dose adéquate. Au moment d'écrire ces lignes, seule une étude a rapporté une incidence de curarisation résiduelle après administration de sugammadex (1 patient sur 44, ou 2%).<sup>35</sup> Le nombre de patients dans cette étude est trop restreint pour tirer des conclusions. Les évaluations pharmaco-économiques sont également peu concluantes.<sup>32</sup>

#### Conclusion

La curarisation résiduelle est une condition iatrogénique évitable qui touche environ un tiers des patients recevant

une anesthésie générale avec curare. Bien que limité dans le temps, ce problème est associé à des complications respiratoires chez 1-20 % des patients et à des symptômes désagréables chez un nombre bien plus élevé de patients. Le monitorage est une partie essentielle de la prise en charge tout au long de l'anesthésie. Il convient de bien comprendre les limites du monitorage qualitatif. Bien que le sugammadex présente d'énormes avantages par rapport à la néostigmine, il ne peut être considéré comme un médicament miracle qui préviendrait tous les problèmes. La prise en charge méticuleuse de la curarisation résiduelle semble constituer une approche bien plus sécuritaire, efficace et rentable que l'utilisation inconsidérée d'agents de neutralisation.

#### Cas clinique

Une femme de 50 ans, auparavant en bonne santé, doit subir une hysterectomie vaginale par laparoscopie. Elle fait un peu d'obésité (poids corporel, 85 kg; taille, 1,60 m; indice de masse corporelle,  $33 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ ). Ses antécédents médicaux sont négatifs, et elle ne fait pas état de symptômes indiquant une apnée du sommeil. Ses voies aériennes sont normales et elle a un score de Mallampati de 2. Le chirurgien veut que ses deux bras soient le long de son corps. La durée prévue de l'intervention est de trois heures. Les moniteurs utilisés sont l'oxymétrie de pouls, l'électrocardiogramme, la tension artérielle non invasive, la capnographie, et les concentrations télé-expiratoires d'halogénés. L'anesthésie est induite avec du propofol et du fentanyl. Une dose de 50 mg de rocuronium est administrée à l'induction, et on commence la ventilation mécanique. Du desflurane et des bolus intermittents de fentanyl et de remifentanil sont utilisés pour l'entretien de l'anesthésie. La patiente est positionnée pour la chirurgie. L'accès aux mains de la patiente est restreint en raison de la position de ses deux bras. L'accès à ses pieds est également limité parce qu'elle porte des bas anti-thrombotiques et que la table à instruments est dans le chemin. Un neurostimulateur, un accéléromètre et un capteur de déplacement sont disponibles pour le monitorage neuromusculaire.

#### Directives pour compléter le module de développement professionnel continu (DPC):

1. Lisez cet article et les références en **gras**.
2. Allez à: <http://www.cas.ca/Membres/modules-de-DPC> et choisissez le module actuel: *La curarisation résiduelle: problème réel ou maladie inventée?*
3. Répondez aux questions à choix de réponses concernant le cas clinique.

4. Une fois que vous avez saisi toutes vos réponses, vous aurez accès aux explications d'experts pour tous les choix possibles.
5. Les participants peuvent réclamer un maximum de quatre heures de DPC pour un total de douze crédits sous la Section 3 du programme de DPC du Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada.

**Funding** None.

**Conflicts of interest** None declared.

**Financement** Aucun.

**Conflit d'intérêt** Aucun.

## References

1. Viby-Mogensen J, Jorgensen BC, Ording H. Residual curarization in the recovery room. *Anesthesiology* 1979; 50: 539-41.
2. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarisation: a meta-analysis. *Br J Anaesth* 2007; 98: 302-16.
3. Plaud B, Debeane B, Donati F, Marty J. Residual paralysis after emergence from anesthesia. *Anesthesiology* 2010; 112: 1013-22.
4. Murphy GS, Brull SJ. Residual neuromuscular block: Lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of neuromuscular block. *Anesth Analg* 2010; 111: 120-8.
5. 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: 110-9.
6. Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, the orbicularis oculi, and adductor pollicis muscles. *Anesthesiology* 1990; 73: 870-5.
7. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, et al. The predisposition to inspiratory upper airway collapse during partial neuromuscular blockade. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 175: 9-15.
8. Heier T, Caldwell JE, Feiner JR, Lui L, Ward T, Wright PM. Relationship between normalized adductor pollicis train-of-four ratio and manifestations of residual neuromuscular block: a study using accelerometry during near steady-state concentrations of mivacurium. *Anesthesiology* 2010; 113: 825-32.
9. Eikermann M, Groeben H, Husing J, Peters J. Accelerometry of adductor pollicis muscle predicts recovery of respiratory function from neuromuscular blockade. *Anesthesiology* 2003; 98: 1333-7.
10. Kumar GV, Nair AP, Murthy HS, Jalaja KR, Ramachandra K, Parameshwara G. Residual neuromuscular blockade affects postoperative pulmonary function. *Anesthesiology* 2012; 117: 1234-44.
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: 130-7.
12. Ali HH, Wilson RS, Savarese JJ, Kitz RJ. The effects of tubocurarine on indirect elicited train-of-four muscle responses and respiratory measurements in humans. *Br J Anaesth* 1975; 47: 570-4.
13. Eriksson LI, Sundman E, Olsson R, et al. Functional assessment of the pharynx at rest and during swallowing in partially paralyzed humans: simultaneous videomanometry and mechanomyography of awake human volunteers. *Anesthesiology* 1997; 87: 1035-43.
14. Asai T, Koga K, Vaughan RS. Respiratory complications associated with tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1998; 80: 767-75.
15. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, et al. Intraoperative accelerometry monitoring reduces symptoms of muscle weakness and improves quality of recovery in the early postoperative period. *Anesthesiology* 2011; 115: 946-54.
16. Butterly A, Bittner EA, George E, et al. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth* 2010; 105: 304-9.
17. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, et al. Intraoperative accelerometric monitoring reduces the risk of residual neuromuscular blockade and adverse respiratory events in the postanesthesia care unit. *Anesthesiology* 2008; 109: 389-98.
18. Grosser-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.
19. Brull S, Murphy GS. Residual neuromuscular block: lessons unlearned. Part II: methods to reduce the risk of residual weakness. *Anesth Analg* 2010; 111: 129-40.
20. Plaud B, Debeane B, Donati F. The corrugator supercilii, not the orbicularis oculi, reflects rocuronium neuromuscular blockade at the laryngeal adductor muscles. *Anesthesiology* 2001; 95: 96-101.
21. Thilen SR, Hansen BE, Ramaiah R, Kent CD, Treggiari MM, Bhananker SM. Intraoperative neuromuscular monitoring site and residual paralysis. *Anesthesiology* 2012; 117: 964-72.
22. Capron F, Fortier LP, Racine S, Donati F. Tactile fade detection with hand or wrist stimulation using train-of-four, double-burst stimulation, 50-hertz tetanus, 100-hertz tetanus, and accelerometry. *Anesth Analg* 2006; 102: 1578-84.
23. Claudius C, Viby-Mogensen J. Accelerometry for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology* 2008; 108: 1117-40.
24. McCourt KC, Mirakhur RK, Kerr CM. Dosage of neostigmine for reversal of rocuronium block from two levels of spontaneous recovery. *Anaesthesia* 1999; 54: 651-5.
25. Morita T, Kurosaki D, Tsukagoshi H, Shimada H, Sato H, Goto F. Factors affecting neostigmine reversal of vecuronium block during sevoflurane anaesthesia. *Anaesthesia* 1997; 52: 538-43.
26. Bevan JC, Collins L, Fowler C, et al. Early and late reversal of rocuronium and vecuronium with neostigmine in adults and children. *Anesth Analg* 1999; 89: 333-9.
27. Tramer MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth* 1999; 82: 379-86.
28. Cheng CR, Sessler DI, Apfel CC. Does neostigmine administration produce a clinically important increase in postoperative nausea and vomiting? *Anesth Analg* 2005; 101: 1349-55.
29. Caldwell JE. Clinical limitations of acetylcholinesterase antagonists. *J Crit Care* 2009; 24: 21-8.
30. Eikermann M, Fassbender P, Malhotra A, et al. Unwarranted administration of acetylcholinesterase inhibitors can impair genioglossus and diaphragm muscle function. *Anesthesiology* 2007; 107: 621-9.
31. Fuchs-Buder T, Meistelman C, Alla F, Grandjean A, Wuthrich Y, Donati F. Antagonism of low degrees of atracurium-induced neuromuscular blockade: dose-effect relationship for neostigmine. *Anesthesiology* 2010; 112: 34-40.

32. Paton F, Paulden M, Chambers D, et al. Sugammadex compared with neostigmine/glycopyrrolate for routine reversal of neuromuscular blockade: a systematic review and economic evaluation. *Br J Anaesth* 2010; 105: 558-67.
33. Menendez-Ozcoidi L, Ortiz-Gomez JR, Olaguibel-Ribero JM, Salvador-Bravo MJ. Allergy to low dose sugammadex. *Anesthesia* 2011; 66: 217-9.
34. McDonnell NJ, Pavay TJ, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth* 2011; 106: 199-201.
35. Cammu GV, Smet V, De Jongh K, Vandeput 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: 999-1006.