

Experiencia inicial con el empleo de rocuronio para el bloqueo neuromuscular intravenoso continuo de pacientes críticos

C. CHAMORRO, M.A. ROMERA, J.M. BORRALLO, C. PARDO, J.A. SILVA
Y J. MÁRQUEZ

Servicio de Medicina Intensiva. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

Fundamento. El rocuronio es un bloqueador neuromuscular aminoesteroide cuya indicación en perfusión continua en pacientes críticos se ha aprobado recientemente. Describimos nuestra experiencia con su empleo, ajustado al mínimo nivel de profundidad de bloqueo neuromuscular necesario para conseguir la completa adaptación de los pacientes críticos a la ventilación mecánica.

Método. Estudio prospectivo en pacientes ventilados y sedados en grados 5-6 de Ramsay con necesidad de bloqueo neuromuscular para su adaptación a la ventilación mecánica. Tras una dosis inicial de 50 mg se inició, 10 min más tarde, una infusión continua a 0,6 mg/kg/h. La dosificación se modificó hasta alcanzar la mínima dosis necesaria para conseguir la adaptación completa a la ventilación mecánica junto con la ausencia del reflejo tusígeno. Todos los pacientes fueron monitorizados mediante el neuroestimulador TOF-GUARD® sobre el nervio cubital.

Resultados. Se incluyó a 5 pacientes, 4 con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y uno con estatus mioclónico. En todos los pacientes se consiguió el objetivo con la presencia de 4 respuestas a la estimulación TOF con una relación T4/T1 inferior al 30%. La dosis media (DE) necesaria fue de 28 (20) mg/h, administrada durante una media de 123 (70) h. En los dos supervivientes la recuperación del bloqueo, una vez suspendido el rocuronio, fue de 55 (5) minutos.

Conclusiones. Al igual que con el resto de los bloqueadores neuromusculares, la variabilidad en la dosis necesaria para conseguir el mínimo grado de profundidad de bloqueo hace necesaria la monitorización del bloqueo. Con el mantenimiento de dicho nivel de bloqueo la recuperación fue muy rápida tras la suspensión del rocuronio.

PALABRAS CLAVE: rocuronio, bloqueo neuromuscular, parálisis, monitorización, síndrome de distrés respiratorio agudo.

INITIAL EXPERIENCE WITH ROCURONIUM FOR CONTINUOUS NEUROMUSCULAR BLOCKADE IN CRITICALLY-ILL PATIENTS

Background. Rocuronium is an aminosteroidal neuromuscular blocking agent that has recently been approved for continuous perfusion in critically-ill patients. We describe our experience of using this drug, adjusted to the minimum depth of neuromuscular blockade required for critically-ill patients to undergo mechanical ventilation.

Method. We performed a prospective study in sedated patients with a Ramsay score of 5-6 who required neuromuscular blockade for mechanical ventilation. An initial dose of 50 mg was followed 10 min later by a continuous infusion of 0.6 mg/kg/h. The dosage was modified to obtain the minimum dose required to achieve complete adaptation to mechanical ventilation and absence of the cough reflex. All the patients underwent monitoring with the TOF-GUARD® neurostimulator on the cubital nerve.

Results. Five patients were included, four with acute respiratory distress syndrome and one with myoclonic status. In all patients, the objective was achieved with four responses to train-of-

Correspondencia: Dr. Carlos Chamorro.
Servicio de Medicina Intensiva. Clínica Puerta de Hierro.
S. Martín de Porres, 4. 28035 Madrid.
Correo electrónico: cchamorro@hpth.insalud.es

Manuscrito aceptado el 20-II-2002.

four (TOF) stimulation and a T4/T1 ratio of < 30%. The mean doses (SD) required were 28 (20) mg/h, administered over a mean time of 123 (70) h. In the two survivors recovery from the blockade on withdrawal of rocuronium was 55 (5) min.

Conclusions. As with other neuromuscular blocking agents, monitoring is required because of the variability in the doses needed to obtain the minimum depth of blockade. When this was obtained, recovery was rapid on withdrawal of rocuronium.

KEY WORDS: rocuronium, neuromuscular blockade, paralysis, monitoring, acute respiratory distress syndrome.

INTRODUCCIÓN

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) son fármacos que en ocasiones resultan necesarios para conseguir la adaptación de los pacientes críticos a la ventilación mecánica¹. Las modalidades de ventilación en el síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA), esto es, hipercapnia permisiva, relación invertida y decúbito prono, exigen una completa adaptación del paciente al respirador, que difícilmente se consigue sólo con el uso de sedantes y analgésicos². Además, es frecuente su empleo en pacientes ventilados con presión intracraneal elevada, estatus asmático refractario a fármacos broncodilatadores y en aquellos en los que es útil disminuir una excesiva actividad neuromuscular (p. ej., tétanos, hipotermia y estatus convulsivo).

Paralelamente al aumento del empleo de estos fármacos, han surgido numerosas publicaciones sobre las complicaciones que presentan los pacientes críticos cuando se les administra BNM de forma repetida o continua. Así, se han descrito parálisis prolongadas, algunas producidas por la acumulación del BNM, y otras por su probable relación con la aparición de polineuropatías y miopatías³. Uno de los factores más importantes que contribuyen a la aparición de estas complicaciones es un exceso de la profundidad del bloqueo neuromuscular, y probablemente está influido por la ausencia de monitorización de la función neuromuscular⁴. El mantenimiento del bloqueo neuromuscular al mínimo nivel de profundidad indispensable puede disminuir de forma importante la incidencia de estas complicaciones⁵.

El rocuronio es el último BNM aminoesteroide comercializado. Es un fármaco químicamente relacionado con el vecuronio, encuadrándose conjuntamente con éste, con el atracurio y con el cisatracurio en BNM de duración intermedia⁶. Presenta dos diferencias relevantes con respecto al vecuronio. Por un lado, al poseer menor potencia farmacológica, tiene un efecto más rápido, lo que permite su uso en la secuencia rápida de inducción-intubación, con una efectividad muy similar a la succinilcolina⁷. Por otro lado, al metabolizarse el rocuronio no se producen metabolitos activos. El metabolito farmacológicamente activo del vecuronio, 3-OH-vecuronio, es el

responsable de sus efectos acumulativos cuando se usa de forma continua en pacientes críticos con alteraciones de la función renal⁸. Estas dos diferencias le conceden teóricas ventajas para su empleo en los pacientes críticos.

A finales del año 2000 se aprobó en nuestro país el uso de rocuronio en perfusión continua en pacientes críticos. La experiencia publicada en esta indicación es muy escasa, por lo que el objetivo de nuestro estudio fue analizar la dosis necesaria para conseguir una completa adaptación a la ventilación mecánica con el mínimo nivel de profundidad de bloqueo neuromuscular.

MÉTODO

Estudio prospectivo en pacientes en ventilación mecánica, sedados en grados 5-6 de la escala de Ramsay, en los que se decidió administrar BNM en perfusión continua con una duración prevista de al menos 24 h. Se recogieron los siguientes datos: edad, peso, sexo, motivo de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI), APACHE II, motivo de ventilación mecánica y de uso de BNM, y patología concurrente.

Previamente a la administración del fármaco, los pacientes fueron monitorizados con el neuroestimulador TOF-GUARD®, Biometer, en el nervio cubital recogiendo la respuesta en el aductor del pulgar. Tras una dosis inicial de 50 mg de rocuronio, se inició la perfusión, 10 min más tarde, a una dosis de 0,6 mg/kg/h. Cada 10 min se valoró la respuesta al tren de cuatro (TOF) y se modificó la infusión hasta alcanzar la mínima dosis con la que se conseguía la presencia de 4 respuestas con agotamiento al TOF y/o la adaptación completa a la ventilación mecánica con abolición del reflejo tusígeno a la estimulación endotraqueal. Una vez alcanzada la mínima dosis de infusión, la monitorización se realizó cada 6 h y siempre que hubiera un episodio de desadaptación a la ventilación mecánica. Las modificaciones de la perfusión se efectuaron con subidas o bajadas de 0,1 mg/kg/h. En los pacientes que fue necesario incrementar la dosificación, previamente a la subida se administró una dosis aislada de entre 5 y 15 mg de rocuronio, dependiendo del nivel de profundidad del bloqueo existente. Tras la suspensión de la perfusión, se valoró el tiempo necesario para la desaparición del efecto bloqueador, mediante la estimulación doble ráfaga (DBS) cada 10 min hasta la obtención de las dos respuestas iguales.

Se recogieron datos sobre tiempo de infusión, dosis horaria necesaria para conseguir el mínimo grado de profundidad del bloqueo neuromuscular necesario, número de ajustes de la dosificación y tiempo necesario para la recuperación del bloqueo una vez suspendida la infusión. En los supervivientes se hizo un seguimiento para detectar posibles alteraciones neuromusculares clínicamente relevantes.

Todos los datos son expresados como media y desviación estándar (DE).

RESULTADOS

Se incluyó a 5 pacientes (tres mujeres), con edades de 49 (DE, 11) años y peso aproximado de 65 ± 10 kg. Los pacientes fueron ingresados en la UCI en 2 casos por insuficiencia respiratoria aguda, y en un caso por intoxicación farmacológica (por antidepresivos, antipsicóticos y benzodiacepinas), shock séptico y tras parada cardiorrespiratoria reanimada. El APACHE II al ingreso fue de 22 (DE, 6). Los pacientes necesitaron ventilación mecánica y sedación profunda, con midazolam (rango de 16 a 34 mg/h) y fentanilo, por SDRÁ (4 casos) y estatus mioclónico (un caso). Los 4 pacientes con SDRÁ fueron ventilados con VC < 6 ml/kg, PEEP 12-20 cmH₂O e hipercapnia permisiva. Dos de ellos necesitaron relación invertida. Un paciente presentaba criterios de fallo multiorgánico (FMO). Se decidió bloqueo neuromuscular con rocuronio en perfusión continua para conseguir la adaptación a la ventilación mecánica en 4 casos, y para la abolición de las mioclonías en un caso (tabla 1). El tiempo total de infusión del rocuronio fue de 123 (DE, 70) h, lo que supuso el 45 (DE, 23)% de la duración total de la ventilación mecánica. En todos los casos se consiguió la adaptación a la ventilación mecánica con la presencia de las 4 respuestas a la estimulación TOF con una relación T4/T1 < 30%. La dosis necesaria para conseguir este nivel de bloqueo neuromuscular fue de 28 (DE, 20) mg/h, con un rango de 10-80 mg/h. Hubo 7 (DE, 3) cambios de dosificación por paciente. El paciente que presentaba criterios de FMO (con afección de la función hepática y renal) fue el que necesitó menos dosificación del fármaco. No se precisó aumentar la dosis durante el tiempo de infusión. Tres pacientes fallecieron. En los dos supervivientes, la recuperación del bloqueo (DBS 1) fue de 55 (DE, 5) min, y en su seguimiento no se observaron complicaciones neuromusculares relevantes.

DISCUSIÓN

Hemos evaluado de forma prospectiva la dosis necesaria de rocuronio en perfusión continua para conseguir la adaptación a la ventilación mecánica, en 5 pacientes críticos, con el menor grado de profundidad de bloqueo neuromuscular necesario. Aunque con las limitaciones debidas al número de pacientes incluidos, varios aspectos del estudio merecen un comentario.

En primer lugar, hemos observado una amplia variabilidad en la dosis necesaria, de entre 10 y

80 mg/h, para conseguir el objetivo. Este hallazgo es común en la mayoría de los estudios con el uso de otros BNM en pacientes críticos y queda justificado tanto por la diversidad de problemas médicos que presentan estos pacientes como por las diferentes medicaciones que se usan conjuntamente y que pueden provocar alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los BNM⁹⁻¹¹.

En segundo lugar, hemos observado que un mínimo nivel de profundidad del bloqueo neuromuscular (presencia de 4 respuestas con relación T4/T1 < 30%) fue suficiente para conseguir el objetivo, es decir, la adaptación completa a la ventilación mecánica. Estos mismos hallazgos se han obtenido en otros estudios con vecuronio en perfusión continua^{12,13}. Sin embargo, esta conclusión puede no ser aplicable en circunstancias diferentes de las de nuestro estudio, como, por ejemplo, cuando se emplee el rocuronio en pacientes sedados con dosis menores de midazolam o sedados con otro tipo de sedante, o uso de BNM para otras indicaciones, como el tratamiento de los pacientes con hipertensión intracraneal, en cuyo caso podría ser necesaria una mayor profundidad del bloqueo neuromuscular.

En tercer lugar, la estrecha monitorización de estos pacientes ha impedido la acumulación del fármaco y, por tanto, ha evitado el retraso en la desaparición del efecto bloqueador. El rocuronio es un fármaco de eliminación hepatobiliar y en un 30%, de eliminación renal¹⁴. La administración del fármaco en estos casos, sin control de la profundidad del bloqueo neuromuscular, puede provocar su acumulación e inducir parálisis prolongadas^{15,16}. En nuestro estudio, el único paciente con FMO tuvo una rápida recuperación del bloqueo una vez suspendido el fármaco.

Estos tres aspectos recalcan la importancia de la monitorización del efecto del BNM en los pacientes críticos. Además, esta monitorización puede disminuir la incidencia de miopatías¹⁷. Aunque en ninguno de los casos se realizó un estudio electromiográfico posterior, los dos únicos supervivientes de nuestro estudio no presentaron alteraciones neuromusculares clínicamente relevantes.

Existe muy poca experiencia publicada con el uso de rocuronio en pacientes críticos. En el momento de realizar el estudio, sólo existían dos trabajos publicados en forma definitiva (uno de ellos en población infantil), y uno más en forma de resumen. Sparr et al publicaron la primera experiencia¹⁸. Los autores estudiaron a 32 pacientes críticos, de los cuales sólo 5 recibieron el fármaco en perfusión. El

TABLA 1. Características de los pacientes

Caso	Edad	Sexo	Apache II	Motivo uso BNM	Horas de infusión	Fallecimiento
1	64	M	19	SDRA	257	Sí
2	51	M	16	SDRA	55	Sí
3	33	M	21	SDRA	101	No
4	41	V	33	SE	64	Sí
5	58	V	22	SDRA	120	No

V: varón; M: mujer; SDRÁ: síndrome de distrés respiratorio agudo; SE: estatus epiléptico; BNM: bloqueador neuromuscular.

fármaco fue ajustado a un nivel de profundidad de bloqueo para tener una respuesta al estímulo TOF, es decir, más intenso que en nuestro estudio, y como es de esperar la dosis necesaria fue mayor, 44 mg/h (rango, 31-50) frente a 28 mg/h (rango, 10-80 mg/h). La menor variabilidad de la dosis probablemente se explique por los criterios de exclusión del estudio de Sparr et al, en el que se excluyó a los pacientes con fallo renal y/o hepático. El estudio publicado sólo en forma de resumen¹⁹ refiere la necesidad de dosis menores en los pacientes con criterios de FMO. Tobias²⁰, en su trabajo sobre una población infantil (20 pacientes), también encuentra una amplia variabilidad (de hasta 8 veces) de la dosis necesaria para mantener una respuesta al estímulo TOF. Este autor refiere la presencia de tolerancia al fármaco cuando se administra más de 5 días. En nuestro estudio no hemos encontrado tolerancia, pero sólo un paciente recibió el fármaco más de 5 días.

En resumen, nuestro estudio, limitado por el pequeño número de pacientes estudiados, indica cuál es la dosis de rocuronio necesaria para adaptar a los pacientes a la ventilación mecánica, cuando se administra de forma intravenosa continua y ajustada para conseguir el mínimo grado de profundidad del bloqueo neuromuscular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Estecha MA, De la Cruz CA, Chamorro C, Romera MA. Uso racional de los bloqueantes neuromusculares en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 1995;19:371-8.
2. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, Taccone P, Mascheroni D, Labarta V, et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001;345:568-73.
3. Watling SM, Dasta JF. Prolonged paralysis in intensive care unit patients after the use of neuromuscular blocking agents: A review of the literature. *Crit Care Med* 1994;22:884-93.
4. Viby-Mogensen J. Monitoring neuromuscular function in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1993;19:S74-9.
5. Frankel H, Jeng J, Tilly E, Andre AS, Champion H. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996;62:503-6.
6. Atherton DP, Hunter JM. Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 1999;36:169-89.
7. Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Romera MA, Ruiz de Luna R, De la Calle N, Borrallo JM. Uso de rocuronio en la secuencia rápida de inducción-intubación de los pacientes críticos. *Med Intensiva* 2000;24:253-6.
8. Segredo V, Caldwell JE, Matthay MA, Sharma ML, Gruenke LD, Miller RD. Persistent paralysis in critically ill patients after long-term administration of vecuronium. *N Engl J Med* 1992;327:524-8.
9. Dhonneur G, Cerf C, Lagneau F, Mantz J, Gillotin C, Duvaldestin P. The pharmacokinetics of cisatracurium in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesth Analg* 2001;93:400-4.
10. Fiamengo SA, Savarese JJ. Use of muscle relaxants in intensive care units. *Crit Care Med* 1991;19:1457-9.
11. Chamorro C, Romera MA, Rubio JJ. Ensayos clínicos sobre bloqueantes neuromusculares en pacientes críticos. En: De Latorre FJ, editor. *El ensayo clínico en medicina intensiva*. Madrid. Ediciones Ergon S.A., 1997; p. 69-96.
12. Marino J, Kupfer Y, Tessler S. Neuromuscular blockade in the intensive care unit: Is paralysis really necessary? *Crit Care Med* 1995;23:A240.
13. Chamorro C, Romera MA, Borrallo JM, Ruiz de Luna R, Melgar JL, Estecha MA. Nivel mínimo de bloqueo neuromuscular en pacientes críticos durante el uso de bloqueantes neuromusculares. *Med Intensiva* 1996;20(Supl 1):347A.
14. Wierda JMKH, Proost JH. The pharmacokinetics and the pharmacokinetic-dynamic relationship of rocuronium bromide. *Anaesthetic Pharmacology Review* 1995;3:192-201.
15. Khalil M, D'Honneur G, Duvaldestin P, Slavov V, De Hys C, Gomeni R. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium in patients with cirrhosis. *Anesthesiology* 1994;80:1241-7.
16. Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Pühringer F, Mitterschift-haler G, Koller J. The use of rocuronium (Org 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1993;48:873-5.
17. Dulin PG, Williams CJ. Monitoring and preventive care of the paralyzed patient in respiratory failure. *Crit Care Clin* 1994;10:815-26.
18. Sparr HJ, Wierda JMKH, Proost JH, Keller C, Khuenl-Brady KS. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium in intensive care patients. *Br J Anaesth* 1997;78:267-73.
19. Calon B, Launoy A, Pottecher T, Mirakhor RK, Pourriat J, Rouby JJ et al. Long-term use of rocuronium in ICU patients with or without multi organ failure. *Br J Anaesth* 1999;82(Supl 1):164.
20. Tobias JD. Continuous infusion of rocuronium in a paediatric intensive care unit. *Can J Anaesth* 1996;43:353-7.