

Nuevos bloqueadores neuromusculares

C. CHAMORRO, M.A. ROMERA, C. PARDO, J.A. SILVA

Servicio Medicina Intensiva. Clínica Puerta de Hierro. Madrid.

En los últimos años se han comercializado dos nuevos bloqueadores neuromusculares (BNM), cisatracurio y rocuronio, especialmente diseñados para su uso en pacientes críticos. El cisatracurio tiene menos toxicidad que el atracurio. Al necesitarse menos dosis para alcanzar el mismo efecto, se libera menos histamina y se produce menos laudanosido que con el atracurio. El rocuronio presenta diferencias con respecto a su predecesor, el vecuronio, ya que tiene mayor rapidez de acción y no se metaboliza a metabolitos activos. Ambos BNM aportan, a nuestro juicio, potenciales ventajas y mayor seguridad para su uso en los pacientes críticos. Sin embargo, su uso prolongado no está exento de posibles complicaciones, como la producción de alteraciones neuromusculares. Una correcta monitorización de sus efectos para proporcionar la menor dosis necesaria durante el menor tiempo posible puede evitar estas complicaciones.

PALABRAS CLAVE: *bloqueadores neuromusculares, paciente crítico, atracurio, cisatracurio, rocuronio, vecuronio, monitorización.*

In recent years two new neuromuscular blocking agents (NMBAs) have been marketed, cisatracurium and rocuronium, particularly designed for use with critical patients. Cisatracurium is less toxic than atracurium. Requiring smaller doses to achieve the same effect, less histamine is released and less laudanosine is produced than with atracurium. Rocuronium shows differences respect to its predecessor, vecuronium, since its action is faster and does not metabolise to active

metabolites. To our judgement, both NMB drugs contribute potential advantages and greater safety for use with critical patients. Nevertheless, their prolonged use is not exempt from possible complications, such as neuromuscular disorders. Proper monitoring of their effects in order to administer the minimum dose necessary for the shortest possible period can avoid these complications.

KEY WORDS: *neuromuscular blocking agents, critical patient, atracurium, cisatracurium, rocuronium, vecuronium, monitoring.*

(*Med Intensiva* 2001; 25: 340-343)

INTRODUCCIÓN

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) forman parte del arsenal terapéutico necesario para el manejo de los pacientes críticos sometidos a ventilación mecánica. Desde nuestra última revisión en 1995¹, han aparecido novedades importantes en este grupo farmacológico. La más relevante, para nuestra práctica habitual, es que dos de los nuevos BNM comercializados en nuestro país, cisatracurio y rocuronio, tienen aprobada en su ficha técnica el uso en perfusión continua sobre pacientes críticos, indicación que hasta el momento sólo disponía el atracurio. Este trabajo pretende revisar las características de estos 2 fármacos, haciendo hincapié en sus efectos sobre los pacientes críticos y en sus diferencias con respecto a los anteriores BNM.

EXPOSICIÓN DEL TEMA

Cisatracurio

Comercializado en España en 1998, es el último exponente en la investigación del grupo farmacológico de las benzilisoquinoleínas.

Correspondencia: Dr. C. Chamorro.
Servicio de Medicina Intensiva.
Clínica Puerta de Hierro.
C/ S. Martín de Porres, 4.
28035 Madrid.

Manuscrito aceptado el 26-X-2001.

Este fármaco es uno de los 10 estereoisómeros (R-Cis, R'-cis) del atracurio, del que constituye el 15% de su preparado comercial, si bien es el responsable de hasta el 60% de su actividad BNM². Está comercializado en forma de sal, besilato de cisatracurio Nimbex[®].

La ED95 del cisatracurio es de 0,05 mg/kg. Tras la administración de 2xED95 se consigue el efecto máximo a los 5 min, con una persistencia de los mismos de hasta 30-45 min. Con la administración de 0,2 mg/kg se consiguen buenas condiciones de intubación aproximadamente a los 2 min³. A dosis equipotentes tiene un discreto retraso en su pico de acción y una duración más prolongada que el atracurio.

Mantiene el resto de las características farmacocinéticas del atracurio, incluyendo su metabolización independiente del órgano⁴. Su inactivación es sobre todo por degradación tipo Hoffman, es decir, hidrólisis a temperatura y pH fisiológicos, teniendo menos relevancia su metabolismo por esterasas plasmáticas. Hasta un 10% como máximo puede eliminarse por riñón sin metabolizar. Estas características farmacocinéticas le confieren potencialmente gran utilidad en pacientes críticos, donde son habituales las alteraciones del metabolismo y eliminación de los fármacos.

Desde el punto de vista farmacodinámico, este fármaco, al ser 3 veces más potente, adquiere grandes diferencias sobre su predecesor. Al ser necesario una dosis menor para alcanzar el mismo efecto bloqueador, libera menos histamina que el atracurio y, por tanto, produce menos cambios hemodinámicos histaminodependientes, como la vasodilatación y la taquicardia. También produce menos metabolitos potencialmente tóxicos. El laudanosido es un metabolito de la degradación de Hoffman y es neurotóxico en potencia. De modo experimental se describen cuadros de excitabilidad del sistema nervioso central con producción de convulsiones cuando se alcanzan altas concentraciones plasmáticas⁵. Aunque estas concentraciones no han sido descritas con el uso de atracurio en humanos^{6,7}, es prudente evitar este fármaco en pacientes con convulsiones, con predisposición a tenerlas o con alteraciones de la barrera hematoencefálica⁸. El cisatracurio es, a nuestro juicio, un fármaco más seguro en este tipo de pacientes⁹.

Estas teóricas ventajas se han corroborado en pacientes críticos. En diferentes estudios comparativos con atracurio, en perfusiones de varios días, se ha demostrado que se necesitan 3 veces menos dosis de cisatracurio para alcanzar el mismo efecto y que la producción de laudanosido es 3 veces menor^{10,11}. Desde el punto de vista de la recuperación de la parálisis una vez suspendida la infusión, tiene unos tiempos muy similares a los conseguidos con el atracurio, pero mucho más rápida y predecible que la de otros BNM. En un estudio comparativo con vecuronio, tras cerca de 4 días de perfusión, los pacientes paralizados con cisatracurio tenían una recuperación más rápida (68 ± 13 min) frente a 387 ± 163 min) y

más predecible que los paralizados con vecuronio¹². Esta recuperación más rápida fue independiente del grado de profundidad de bloqueo neuromuscular al que fueron sometidos los pacientes estudiados.

Las dosis recomendadas de cisatracurio en pacientes críticos son 0,10-0,15 mg/kg de peso como inducción y perfusión posterior de 0,06-0,18 mg/kg/h, aunque se han descrito dosis necesarias de hasta 0,4 mg/kg/h¹⁰⁻¹².

Rocuronio

Es el último fármaco comercializado del grupo de los aminoesteroides y está formulado en forma de bromuro de rocuronio, Esmerón[®].

Desde el punto de vista farmacocinético, tiene un perfil muy similar al de su predecesor, el vecuronio, y se clasifica, conjuntamente con éste, con el atracurio y el cisatracurio, en BNM de semivida intermedia. El rocuronio tiene metabolismo hepático y eliminación hepatobiliar y un 20% puede eliminarse por vía renal sin metabolización¹³; por tanto, su acción se puede prolongar en situaciones de fallo hepático y/o renal^{14,15}. Tiene 2 grandes diferencias con respecto al vecuronio. Desde el punto de vista farmacocinético, una vez metabolizado en el hígado no se producen metabolitos activos. La producción de metabolitos activos (3-desacetilvecuronio) y su acumulación en situación de insuficiencia renal son los factores más implicados en el retraso en la recuperación de la parálisis una vez suspendida la infusión de vecuronio en los pacientes críticos¹⁶. Desde el punto de vista farmacodinámico, el rocuronio es aproximadamente 5-6 veces menos potente que el vecuronio, lo que explica su mayor rapidez de acción. Tras una dosis de 2xED95 (0,6 mg/kg) se consigue un efecto paralizante muy rápido, rapidez que se puede equiparar a la de la succinilcolina, pero con un efecto más prolongado, de hasta 30-40 min. Su rapidez de acción permite su utilización en la secuencia rápida de inducción-intubación de pacientes críticos¹⁷.

El rocuronio, por su estructura esteroidea, tiene baja capacidad de liberación directa de histamina y no suele producir alteraciones hemodinámicas relevantes. Cuando se emplea a dosis alta, más de 2xED95, y se administra en pocos segundos, tiene un discreto efecto vagolítico, lo que puede producir aumentos de la frecuencia cardíaca.

Las dosis recomendadas son de 0,6 mg/kg para la inducción e inicio de la perfusión y quitar y poner 10 min más tarde dosis de 0,2-0,6 mg/kg/h^{18,19}. Por sus características farmacocinéticas se debe tener en cuenta que los pacientes con fallo multiorgánico pueden necesitar dosis menores²⁰.

Cisatracurio frente a rocuronio

No existen estudios comparativos en pacientes críticos entre estos 2 fármacos. Los dos aportan potenciales ventajas sobre sus predecesores del mismo

grupo farmacológico y, por tanto, consideramos que queda justificada su inclusión en esta indicación. El rocuronio, a nuestro juicio, es el fármaco de elección para la intubación y debería sustituir a la succinilcolina, que en muchas ocasiones está contraindicado en los pacientes críticos¹. Además, en su metabolismo no se producen metabolitos activos ni otros potencialmente tóxicos. Por otro lado, el cisatracurio aporta ventajas desde el punto de vista farmacocinético, como es su metabolización independiente del órgano, lo que, en teoría, lo hace ser más predecible en pacientes con alteraciones hepáticas o renales. En la situación, no deseable, de uso de BNM en perfusión en pacientes críticos sin monitorización de la profundidad del bloqueo neuromuscular, el efecto del cisatracurio es más predecible, independientemente de la intensidad del bloqueo. Quedan por dilucidar si existen diferencias en la aparición de tolerancia, particularidad que adquiere importancia cuando los BNM se usan de forma continua y prolongada⁹.

Todos los BNM, por su estructura química común, amonios cuaternarios, pueden comportarse como antígenos y, por tanto, pueden provocar reacciones anafilácticas o anafilactoides. Los BNM están implicados en el 70% de las reacciones alérgicas que ocurren en el acto anestésico, cuya incidencia oscila, según las series, en un caso de cada 700-20.000 procedimientos anestésicos. Dentro del grupo de BNM esteroideos, el rocuronio es el que produce una mayor incidencia de estos cuadros, por lo que se considera un BNM de riesgo intermedio muy similar al atracurio y cisatracurio, y por debajo de la incidencia de los del alto riesgo, como la succinilcolina²¹.

Como ocurre con la mayoría de fármacos de reciente comercialización, su coste económico es superior al de sus predecesores. De forma aproximada, el coste por hora de una perfusión de cisatracurio (0,10 mg/kg/h) o rocuronio (0,4 mg/kg/h), en un paciente de 70 kg, oscila entre 700 y 600 ptas., respectivamente.

¿Son necesarios los bloqueadores neuromusculares en los pacientes críticos?

El uso de BNM en pacientes críticos ventilados no es uniforme y depende de muchos factores. Se suelen usar con más frecuencia en la población neonatal-infantil y en los pacientes ventilados por síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)²². Algunas de las técnicas de ventilación usadas en el SDRA, como la relación invertida o la hipercapnia permisiva, hacen que en muchas ocasiones sea inevitable su uso⁹. También existen criterios locales para su utilización; así, las UCI²⁰ americanas usan con más frecuencia BNM que las europeas²³. En un estudio reciente sobre una población de pacientes ventilados por traumatismo craneoencefálico severo, los BNM se utilizaron en casi el 100% de los pacientes²⁴. En una encuesta publicada en 1998, el 30% de los enfermos ventilados en 82 UCI españolas recibieron BNM durante la ventilación mecánica²⁵.

De forma general, las razones más frecuentes para la utilización de BNM se exponen en las tablas 1 y 2.

En los últimos años, y tras la descripción de complicaciones con el uso de BNM en los pacientes críticos, ha surgido una controversia sobre la necesidad de paralizar a los pacientes, lo que ha provocado una tendencia a evitar su uso²⁶⁻²⁸. Existen 2 tipos de complicaciones descritas. Una es la aparición de parálisis de corta duración, de algunas horas a pocos días, que refleja la acumulación del BNM o de sus metabolitos, con persistencia de sus efectos una vez suspendida su administración¹⁶. La otra, impredecible en su aparición y de carácter más grave, es la producción de cuadros graves de miopatía que cursan con tetraparesia flácida de hasta varias semanas de duración²⁹. Esta tetraparesia dificulta la desconexión del paciente del respirador y provoca largas estancias en la UCI³⁰. Su mecanismo de producción es confuso y probablemente multifactorial, pero un factor muy implicado es un exceso de profundidad del bloqueo neuromuscular, que provoca una situación de denervación farmacológica, lo que hace que el conjunto axón-placa neuromuscular-músculo sea susceptible a otros factores tóxicos⁹. Muchas de estas complicaciones se podrían disminuir con una selección correcta del BNM y con la monitorización de la profundidad del bloqueo neuromuscular³¹. En los 3 estudios comparativos más recientes sobre BNM en la UCI^{12,32,33} sólo se referencia un caso de miopatía entre los 156 pacientes incluidos, todos ellos fueron monitorizados con neuroestimulador, para mantener entre una y 3 respuestas a la estimulación tren de cuatro.

Cuando un paciente necesita ventilación mecánica debemos administrar sedantes y analgésicos para conseguir su buena adaptación y evitar una respuesta deletérea al estrés mantenido. Sin embargo, no

TABLA 1. Indicaciones para el uso de dosis aisladas de bloqueadores neuromusculares en pacientes críticos en ventilación mecánica y sedados profundamente

| |
|--|
| Intubación orotraqueal |
| Realización de técnicas (traqueotomía, broncoscopia, etc.) |
| Desadaptación puntual a la ventilación mecánica |
| Durante el transporte del paciente |

TABLA 2. Indicaciones para la administración continua de bloqueadores neuromusculares en pacientes críticos en ventilación mecánica y sedados profundamente

| |
|--|
| Uso de modalidades de ventilación mecánica de difícil adaptación (hipercapnia permisiva, decúbito prono, relación invertida) |
| Hipertensión intracraneal |
| Reducción de presión de la vía aérea (estatus asmático) |
| Disminución de una excesiva actividad muscular (estatus convulsivo, tétanos, hipotermia, intoxicación estrocinina) |
| Disminución de las demandas metabólicas (en situación de hipoxemia límite) |

debemos olvidar que el uso de sedantes y analgésicos no está exento de complicaciones. Cuando un paciente está desadaptado a la ventilación mecánica, a pesar de estar profundamente sedado y analgesiado, deberíamos recurrir al uso de BNM. Si en esta circunstancia nos empeñamos, por miedo a los efectos secundarios de los BNM, en conseguir la adaptación con el uso de sedantes, incluso a dosis superiores a las recomendadas, podemos provocar graves complicaciones que pueden producir mortalidad³⁴. Por tanto, creemos que los BNM tienen un papel importante en el manejo de algunos pacientes críticos ventilados. Hoy día disponemos de dos nuevos BNM, cisatracurio y rocuronio, que, respecto a sus predecesores, aportan diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas potencialmente útiles, pero no debemos olvidar que, al igual que monitorizamos muchos otros fármacos, los BNM deben ser monitorizados para administrar la mínima dosis necesaria y durante el tiempo más corto posible^{35,36}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Esteche MA, De La Cruz CA, Chamorro C, Romera MA. Uso racional de los bloqueadores neuromusculares en la unidad de cuidados intensivos. *Med Intensiva* 1995; 19: 371-378.
2. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ, Hunter JM. Pharmacodynamics of the 1R cis-1'R cis isomer of atracurium (51W89) in health and chronic renal failure. *Br J Anaesth* 1995; 74: 400-404.
3. Littlejohn IH, Abhay K, El Sayed A, Broomhead CJ, Duvaldestin P, Flynn PJ. Intubating conditions following 1R CIS, 1'R CIS atracurium (51W89). A comparison with atracurium. *Anaesthesia* 1995; 50: 499-502.
4. Hunter JM, De Wolf A. The pharmacodynamics and pharmacokinetics of cisatracurium in patients with renal or hepatic failure. *Curr Opin Anaesthesiol* 1996; 9 (Supl 1): 42-46.
5. Chapple DJ, Miller AA, Ward JB, Wheatly PL. Cardiovascular and neurological effects of laudanosine. Studies in mice and rats and in conscious and anaesthetized dogs. *Br J Anaesth* 1987; 59: 218-225.
6. Yate PM, Flynn PJ, Arnold RW, Weatherly BC, Simmonds RJ, Dopson T. Clinical experience and plasma laudanosine concentrations during the infusion of atracurium in the intensive therapy unit. *Br J Anaesth* 1987; 59: 211-217.
7. Parker CJR, Jones JE, Hunter JM. Disposition of infusions of atracurium and its metabolite, laudanosine, in patients in renal and respiratory failure in an ITU. *Br J Anaesth* 1988; 61: 531-540.
8. Manthous CA, Chatila W. Atracurium and status epilepticus? *Crit Care Med* 1995; 23: 1440-1442.
9. Chamorro C, Romera MA, Rubio JJ. Ensayos clínicos sobre bloqueadores neuromusculares en pacientes críticos. En: de la Torre FJ, editor. *El ensayo clínico en medicina intensiva*. Madrid: Ediciones Ergon SA. 1997; 69-96.
10. Pearson AJ, Harper NJ, Pollard BJ. The infusion requirements and recovery characteristics of cisatracurium or atracurium in intensive care patients. *Intensive Care Med* 1996; 22: 694-698.
11. Boyd AH, Eastwood NB, Parker CJ, Hunter JM. Comparison of the pharmacodynamics and pharmacokinetics of an infusion of cis-atracurium (51W89) or atracurium in critically ill patients undergoing mechanical ventilation in an intensive therapy unit. *Br J Anaesth* 1996; 76: 382-388.
12. Prielipp RC, Coursin DB, Scuderi PE, Bowton DL, Ford SR, Cardenas VJ et al. Comparison of the infusion requirements and recovery profiles of vecuronium and cisatracurium 51W89 in intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1995; 81: 3-12.
13. Wierda JM, Proost JH. The pharmacokinetics and the pharmacokinetic-dynamic relationship of rocuronium bromide. *Anaesthetic Pharmacology Review* 1995; 3: 192-201.
14. 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: 1241-1247.
15. Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Pühringer F, Mitterschiftaler G, Koller J. The use of rocuronium (Org 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1993; 48: 873-875.
16. 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: 524-528.
17. Chamorro C, Martínez-Melgar JL, Romera MA, Ruiz de Luna R, de la Calle N, Borralló JM. Uso de rocuronio en la secuencia rápida de inducción-intubación de los pacientes críticos. *Med Intensiva* 2000; 24: 253-256.
18. Sparr HJ, Wierda JM, Proost JH, Keller C, Khuenl-Brady KS. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of rocuronium in intensive care patients. *Br J Anaesth* 1997; 78: 267-273.
19. Tobias JD. Continuous infusion of rocuronium in a paediatric intensive care unit. *Can J Anaesth* 1996; 43: 353-357.
20. 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 (suppl 1): 164.
21. Rose M, Fisher M. Rocuronium: high risk for anaphylaxis? *Br J Anaesth* 2001; 86: 678-682.
22. Murdoch A, Cohen A. Intensive care sedation: a review of current British practice. *Intensive Care Med* 2000; 26: 922-928.
23. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, Lanken PN. Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991; 266: 2870-2875.
24. Clifton GL, Miller ER, Choi SC, Levin HS, McCuley SM, Smith KR et al. Lack of effect of induction of hypothermia after acute brain injury. *N Engl J Med* 2001; 344: 556-563.
25. Sánchez-Izquierdo Riera JA, Alted López E, Sá Borges M, Sandiumenge Camps A. Sedoanalgesia-relajación en la Unidad de Cuidados Intensivos. Situación en España. *Med Intensiva* 1998; 22: 1-6.
26. Fiamengo SA, Savarese JJ. Use of muscle relaxants in intensive care units. *Crit Care Med* 1991; 19: 1457-1459.
27. Coursin DB. Neuromuscular blockade. Should patients be relaxed in the ICU? *Chest* 1992; 102: 988-989.
28. Hansen-Flaschen J, Cowen J, Raps EC. Neuromuscular blockade in the intensive care unit. More than we bargained for. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: 234-236.
29. 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: 884-893.
30. Rudis MI, Guslist BJ, Peterson EL, Hathaway SJ, Angus E, Beis S et al. Economic impact of prolonged motor weakness complicating neuromuscular blockade in the intensive care unit. *Crit Care Med* 1996; 24: 1749-1756.
31. Frankel H, Jeng J, Tilly E, Andre AS, Champion H. The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62: 503-506.
32. Murray MJ, Coursin DB, Scuderi PE, Kamath G, Prough DS, Howard DM et al. Double-blind, randomized, multicenter study of doxacurium vs. pancuronium in intensive care unit patients who require neuromuscular-blocking agents. *Crit Care Med* 1995; 23: 450-458.
33. Khuenl-Brady KS, Reitstätter B, Schlager A, Schreithofer D, Luger T, Seyr M et al. Long-term administration of pancuronium and pipecuronium in the intensive care unit. *Anesth Analg* 1994; 78: 1082-1086.
34. Cremer OL, Moons KGM, Bouman EAC, Kruijswijk JE, de Smet AMGA, Kalkman CJ. Long term propofol infusion and cardiac failure in adult head-injured patients. *Lancet* 2001; 357: 117-118.
35. Chamorro C, Romera MA, Borralló JM, Ruiz de Luna R, Melgar JL, Esteche MA. Nivel mínimo de bloqueo neuromuscular en pacientes críticos durante el uso de bloqueadores neuromusculares. *Med Intensiva* 1996; 20 (Supl 1): 347A.
36. Viby-Mogensen J. Monitoring neuromuscular function in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 1993; 19: S74-S79.