



Investigación científica y tecnológica

Variabilidad clínica del vecuronio. Experiencia en una institución en Colombia

Luis Reyes^a, Luis Muñoz^{b,*}, David Orozco^c, Carlos Arias^d,
Víctor Vergel^e y Albert Valencia^f

^a Anestesiólogo-Intensivista, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Jefe de programa de posgrado en Anestesiología y Reanimación, Bogotá, Colombia

^b Anestesiólogo-Intensivista, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^c Anestesiólogo cardiovascular, Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia

^d Residente III año de Anestesiología y Reanimación, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^e Anestesiólogo, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá, Colombia

^f Anestesiólogo-Intensivista, Organización Internacional Sanitas, Clínica Colombia, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 24 de noviembre de 2011

Aceptado el 6 de junio de 2012

On-line el 9 de agosto de 2012

Palabras clave:

Bloqueantes neuromusculares

Anestesiología

Intubación intratraqueal

Colombia

RESUMEN

Objetivo: Determinar la variabilidad del vecuronio (*lag time*, duración de latencia, duración clínica y recuperación completa), molécula original, en un grupo de pacientes que reciben este fármaco para ser intervenidos quirúrgicamente bajo anestesia general, con intubación endotraqueal.

Materiales y métodos: Estudio observacional prospectivo hecho con 20 pacientes adultos, clasificados ASA I o II, seleccionados por conveniencia, quienes recibieron anestesia general y vecuronio usado como relajante neuromuscular. La inducción fue hecha usando remifentanilo y propofol. La actividad neuromuscular fue cuantificada mediante un estimulador TOF-WATCH SX® determinando *lag-time*, duración de latencia, duración clínica y recuperación completa. El análisis de datos se efectuó en STATA 10.

Resultados: Los datos referenciados desde *lag time* hasta recuperación completa están dados en medianas; *lag time*: 32,5 s; tiempo de latencia: 240 s; duración clínica 25: 43,5 min; duración clínica 50: 57,5 min; duración clínica 75: 58,5 min; duración clínica 100: 55 min. Recuperación completa: 87 min. Necesidad de reversión: 55%. Efectos adversos: ninguno.

Conclusiones: Los resultados obtenidos sugieren una gran variabilidad del tiempo entre la administración del vecuronio, su efecto clínico y la duración de acción, observándose superiores a los registrados en la literatura; esto lo hace ver más como un fármaco de larga acción y destacada imprevisibilidad, por lo que sugerimos el uso de monitorización de la función neuromuscular como elemento indispensable, preferiblemente de tipo cuantitativo.

© 2011 Publicado por Elsevier España, S.L. en nombre de Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación.

* Autor para correspondencia. Hospital de San José, Calle 10N 18-75, Oficina de Anestesia, Bogotá, Colombia.

Correo electrónico: lamunoz@fucsalud.edu.co (L. Muñoz).

Clinical variability of vecuronium. Experience at an Institution in Colombia

ABSTRACT

Keywords:

Neuromuscular blocking agents
Anesthesiology
Intratracheal intubation
Colombia

Objective: To establish the variability of vecuronium (lag-time, latency duration, clinical duration and complete recovery), original molecule, in a group of patients that received the agent prior to surgery under general anesthesia with endotracheal intubation.

Materials and methods: Observational, prospective study including 20 adult patients - ASA I or II classification — selected on the basis of suitability, who received general anesthesia and vecuronium as neuromuscular relaxant. Remifentanil and propofol were the induction agents. The neuromuscular activity was quantified using a TOF-WATCH SX® stimulator, establishing lag-time, duration of latency, clinical duration and complete recovery. The data were analyzed using STATA 10.

Results: The data on lag-time to complete recovery, are given as medians: lag-time: 32.5 seconds; latency time: 240 seconds; clinical length 25: 43.5 min; clinical length 50: 57.5 min; clinical length 75: 58.5 min; clinical length 100: 55 min. Complete recovery: 87 min. Need for reversion: 55%. Adverse effects: none.

Conclusions: The results obtained suggest a broad variability between the time of administration of vecuronium, its clinical effect and duration of action, all of which were above the levels recorded in the literature. This suggests that the agent is long-acting and highly unpredictable. We recommend neuromuscular function monitoring as an indispensable routine and preferably quantitative.

© 2011 Published by Elsevier España, S.L. on behalf of Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación.

Introducción

Desde la introducción de la parálisis muscular como una adición de la anestesiología a mediados de los años cincuenta, esta fue vista como una manera de disminuir la profundidad de la anestesia requerida para los pacientes y en teoría disminuir el riesgo de condiciones anestésicas que podrían traer consecuencias adversas cardiovasculares¹. Beecher y Todd publicaron un estudio que documentó un riesgo relativo de 6,6 para mortalidad en pacientes que recibieron relajantes musculares en comparación con los que no recibieron relajación².

Estos reportes de eventos adversos continuaron durante las siguientes 2 décadas, y en 1972 Viby-Mogensen demostró que el 30% de los pacientes cuya parálisis había sido juzgada como adecuadamente revertida continuaron parcialmente relajados. Como consecuencia de este efecto, hoy en día los relajantes neuromusculares continúan siendo un factor independiente en eventos respiratorios adversos en las unidades de cuidados posanestésicos²⁻⁹. Por ello, y dado el peligro potencial de los relajantes, especialmente los de acción prolongada, la industria farmacéutica se ha visto abocada a desarrollar moléculas con efecto más corto, con una farmacodinamia más predecible, con un margen más amplio de seguridad y fácilmente reversibles¹⁰.

Por esta razón, en los años ochenta se introdujeron 2 relajantes neuromusculares de acción intermedia (atracurio y vecuronio) con el objetivo de disminuir las complicaciones asociadas con la relajación residual¹¹; ellos han ganado su lugar en la práctica clínica contemporánea.

El vecuronio es un bloqueante neuromuscular no despolarizante aminoesteroideo desarrollado por Savant, Durant, Bowman y Marshall. Es un relajante muscular de duración

intermedia¹²⁻¹⁵ cuyo principio más destacado ha sido su absoluta estabilidad hemodinámica¹⁶.

Este estudio determinará las características clínicas y farmacodinámicas del vecuronio, 10 mg (forma farmacéutica PL [polvo liofilizado]) por observación de pacientes que precisan el uso de esta medicación para intubación endotraqueal cuando se requiere anestesia general, para el mantenimiento de la anestesia y en recuperación.

Estableciendo mediciones clínicas del vecuronio se puede además mostrar la calidad de las condiciones de intubación, las posibles complicaciones asociadas con su uso, así como la necesidad de reversión farmacológica del relajante.

Materiales y métodos

Con autorización previa del Comité de Investigaciones del Hospital de San José, se realizó un trabajo clínico observacional en el que se administró vecuronio (molécula original). Se incluyeron pacientes entre los 18 y 60 años, ASA I o II, llevados a procedimientos electivos de riesgo bajo o intermedio de la clasificación ACC/AHA, necesitando intubación traqueal para un período de tiempo estimado de más de 45 min o más, no haber consumido sólidos en las últimas 8 h y haber firmado previamente el consentimiento informado.

Fueron excluidos pacientes con sospecha de embarazo o con diagnóstico confirmado de gestación, con peso 20% mayor del ideal para la estatura, trastornos neuromusculares o neurológicos, trastornos hepáticos, renales, cardiovasculares, respiratorios o psiquiátricos, historia de alcoholismo crónico o uso de drogas, reflujo gastroesofágico, hipotermia (temperatura en la región tenar menor a 32°C) durante el intraoperatorio, historia de exposición a antibióticos

(excluyendo penicilina, tetraciclinas o cefalosporinas), quinidina, lidocaína, antihistamínicos (H1 o H2), o trimetafán en las 48 h previas a la cirugía, o en quienes se planeó el uso de estos fármacos durante el período de estudio.

También se excluyeron los pacientes con historia de exposición a antidepresivos, carbamacepina o fenitoína en la semana previa al estudio, predictores de vía aérea difícil o antecedente de vía aérea difícil.

Adicionalmente fueron excluidos quienes de acuerdo con los criterios del anestesiólogo a cargo requerían un procedimiento de manipulación de la vía aérea diferente del estándar del estudio (intubación despierto, intubación con otros elementos más que el laringoscopio como fibrobroncoscopio, estilete luminoso, máscara laríngea), laringoscopias grado III o IV, debido a la imposibilidad de visión directa de las cuerdas vocales.

Durante las cirugías, la monitorización fue hecha para determinar la actividad cardíaca eléctrica, la oximetría de pulso, la presión arterial no invasiva, la frecuencia cardíaca, la capnografía y finalmente la monitorización de la función neuromuscular y de la temperatura de la región tenar por medio de un monitor TOF-WATCH SX® con el siguiente protocolo:

1. Inmovilización del brazo dejando el pulgar libre e inmovilización de los restantes 4 dedos.
2. Limpieza de la piel con algodón y alcohol blanco al 40%.
3. Aplicación de electrodos. A) Dos electrodos son colocados a nivel cubital, el distal a 1 cm de la muñeca. B) Proximal a 3 cm del primer electrodo.
4. Conexión de los electrodos. A: negativo: distal (negro). B: positivo: proximal (blanco).
5. Conexión del acelerómetro a la parte distal del pulpejo del pulgar con micropore.

La inducción anestésica con una dosis bolo de remifentanilo de 1-2 µg/kg, propofol 2 mg/kg, el monitor TOF-WATCH fue calibrado y seguidamente en 15 s se administró una dosis de vecuronio de 0,1 mg/kg. Tras una secuencia de estímulo supramáximo a 1 Hz, a partir de ese momento se inicia la medición del comienzo del descenso de la respuesta (*lag time*) y el tiempo de latencia (95% de pérdida de la respuesta). La intubación traqueal es realizada con laringoscopio, y la calidad de la intubación es medida de acuerdo a la escala de Cooper^{17,18}. Se realiza un cambio al modo de monitorización del tren de cuatro (TOF), y la duración de acción clínica es medida a través de la recuperación gradual de la fuerza de contracción dada en porcentajes: 25, 50, 75 y 100%, respectivamente.

El mantenimiento de la anestesia fue realizado con isofluorano a 0,5% MAC y con remifentanilo a 0,25 µg/kg/min, ajustando de acuerdo con los requerimientos del paciente y el tipo de cirugía; todos los pacientes con ventilación mecánica controlada mantuvieron el CO₂ espirado en márgenes de 30-38 mmHg. Acorde con la relación entre la duración del relajante y el tiempo operatorio, la recuperación del paciente se permitía que evolucionara espontáneamente. En el caso de necesitar una dosis adicional de relajante, ese paciente era excluido del estudio.

Al final del caso, los pacientes eran evaluados de acuerdo con el monitor de aceleromiografía¹⁹⁻²¹, y los que no presentaban una relación de T1/T4 de más del 75% fueron revertidos

Tabla 1 – Características demográficas de la población

Característica	n = 20
Sexo femenino, n (%)	17 (85)
Edad (años), mediana (min-max)	38 (23-57)
Peso (kg), mediana (min-max)	64 (45-83)

farmacológicamente con 0,04 mg/kg con neostigmina más atropina 1 mg; las complicaciones de la reversión fueron descriptas en caso que hubieran existido.

Finalmente, en la sala de recuperación postanestésica, los pacientes fueron examinados por los investigadores para des- cartar parálisis residual, observando si habían recuperado completamente la conciencia y determinando la capacidad de elevar la cabeza de la camilla por un período de 5 s.

Analisis de datos

Se calcularon las estadísticas descriptivas para variables cuantitativas como medianas y rangos, y cualitativas como proporciones. El análisis fue realizado en el programa STATA 10.

Resultados

La tabla 1 describe las características demográficas más importantes tenidas en cuenta para el presente estudio. Se incluyeron 20 pacientes, de los cuales el 85% fueron mujeres. La distribución por grupos de edad fue similar. El 50% de los pacientes pesaban 64 kg o menos (45-83). La mediana de temperatura cutánea en la región tenar fue de 34 °C (33-35).

Hubo una diversidad de procedimientos quirúrgicos, predominando la cirugía abdominal tipo histerectomía en 7 pacientes, que corresponden al 35% de los casos. La tabla 2 contiene datos de los tiempos de inicio, duración y recuperación neuromuscular posterior a la administración de vecuronio. Las características con mayor dispersión fueron latencia (min: 175; max: 360) y recuperación completa (min: 39; max: 128). Las características con rango más estrecho fueron el *lag time* y la duración clínica 25. Del total de pacientes del estudio, 11 (55%) requirieron reversión farmacológica del bloqueo neuromuscular.

Discusión

En general se observa una variabilidad importante en los datos obtenidos. Una limitante del estudio fue la finalización del procedimiento quirúrgico antes de obtener la recuperación completa, lo que trae consigo la necesidad de efectuar la reversión farmacológica, con lo cual algunas variables de duración no fueron obtenidas en el 100% de los pacientes, especialmente las relacionadas con la duración clínica 75 y 100.

La tabla 3 establece un comparativo entre algunos de los datos arrojados por el presente estudio y los ya existentes en la literatura. Se observa, por ejemplo, que las duraciones clínicas encontradas superan a las reportadas en la literatura, hecho que quizás pudiera deberse a factores de tipo farmacogenético, aún por esclarecer, pero específicos de la población estudiada y que a la luz de los conocimientos actuales cada

Tabla 2 – Resultados de los tiempos de inicio, duración y recuperación completa de la relajación neuromuscular

Característica	n	Mediana	IQR	Min-max
Lag time	20	32,5	25-54,5	10-90
Latencia	20	240	217-284	175-360
Duración clínica 25	20	43,5	35-60,5	18-98
Duración clínica 50	18	57,5	40-79	27-154
Duración clínica 75	12	58,5	36,5-81,5	32-120
Duración clínica 100	9	55	42-74	38-186
Recuperación completa	18	87	59-157	39-218

IQR: rango intercuartílico.

Lag time: tiempo en segundos entre el ingreso del relajante a la circulación y un 5% de pérdida de actividad neuromuscular.

Tiempo de latencia: tiempo en segundos entre la administración del relajante y el máximo bloqueo.

Duración clínica 25, 50, 75 y 100: tiempo en minutos entre la administración del relajante y la recuperación del 25%, 50%, 75% y 100%, respectivamente, de la primera respuesta de la serie 4 T1.

Recuperación completa: tiempo transcurrido entre la administración del relajante y la recuperación total.

vez cobran mayor vigencia como responsables de dichas diferencias farmacodinámicas.

Estos resultados podrían considerarse que controvertien la inclusión del vecuronio^{5,12-15,22} dentro del grupo de los relajantes neuromusculares de acción intermedia, como tradicionalmente ha sido considerado en textos clásicos de la anestesiología, derivado de estudios con números limitados de pacientes. Por ello, de acuerdo con los tiempos de acción aquí obtenidos, tendería más a comportarse como un relajante de acción prolongada.

Además de la farmacogenética, ya mencionada, como posibles elementos causales de los datos arrojados por el presente estudio figuran el que una muestra pudiera ser catalogada como insuficiente; la variabilidad genética de raza, y contar con un monitor de la función neuromuscular de tipo cuantitativo (mecanomiografía y aceleromiografía)²³, el cual da mediciones más precisas. Por último, otro factor que debiera tenerse en consideración es el cambio en la práctica de la anestesiología, en especial el observado en las últimas 2 décadas y que hace referencia a los criterios, cada vez más estrictos, para considerar como recuperada la función neuromuscular después del uso de miorrelajantes.

En conclusión, el comportamiento del vecuronio, según los resultados obtenidos, lo acerca más a calificarlo como un relajante neuromuscular de acción prolongada, con una gran variabilidad individual en su efecto clínico y con una alta impredecibilidad en su duración de acción. Teniendo en cuenta que tuvimos pacientes que lograron su recuperación en 230 min, sugerimos el uso de un monitor de la función neuromuscular como elemento recomendado para evaluar la

recuperación completa tras la administración de bloqueantes neuromusculares, y así evitar el riesgo de relajación residual.

Financiación

El laboratorio Vitalis Pharmaceutical proporcionó el monitor TOF WATCH SX® para el estudio. El resto de recursos empleados fueron de fuente propia.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

- Miller R. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonist. En: Miller R, editor. Miller's Anesthesia. 6.ª ed. Filadelfia, Pensilvania: Elsevier; 2011.
- Beecher HK, Todd DP. A study of the deaths associated with anesthesia and surgery: based on a study of 599,548 anesthesias in ten institutions 1948-1952, inclusive. Ann Surg. 1954;140:2-35.
- Bencini A, Newton DE. Rate of onset of good intubating conditions, respiratory depression and hand muscle paralysis after vecuronium. Br J Anaesth. 1984;56:959-65.
- Fisher DM, Fahey MR, Cronnelly R, Miller RD. Potency determination for vecuronium (ORG NC45): comparison of cumulative and single-dose techniques. Anesthesiology. 1982;57:309-10.
- 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.
- Viby-Mogensen J. Why, how and when to monitor neuromuscular function. Minerva Anestesiol. 1999;65:239-44.
- Viby-Mogensen J. Neuromuscular monitoring. Curr Opin Anaesthesiol. 2001;14:655-9.
- Viby-Mogensen J, Claudius C, Eriksson LI. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization. Br J Anaesth. 2007;99:297, author reply, 299.
- Viby-Mogensen J, Claudius C. Evidence-based management of neuromuscular block. Anesth Analg. 2010;111:1-2.

Tabla 3 – Comparativo de resultados con la literatura existente

Características	n	Estudio actual	Datapharm ²⁴
Latencia (segundos)	20	175-360	180-240
Duración clínica 25% (minutos)	20	18-98	24-60
Duración clínica 100% (minutos)	9	38-186	60-80

Las medidas están dadas en valor mínimo y máximo.

10. Fahey MR, Morris RB, Miller RD, Nguyen TL, Upton RA. Pharmacokinetics of Org NC45 (Norcuron) in patients with and without renal failure. *Br J Anaesth.* 1981;53:1049-53.
11. Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis. *Anesthesiology.* 1991;74:833-7.
12. Fahey MR, Morris RB, Miller RD, Sohn YJ, Cronnelly R, Gencarelli P. Clinical pharmacology of ORG NC45 (NorcuronTM): a new nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology.* 1981;55:6-11.
13. Krieg N, Mazur L, Booij LH, Crul JF. Intubation conditions and reversibility of a new non-depolarizing neuromuscular blocking agent, Org-NC45. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1980;24:423-5.
14. Miller RD, Rupp SM, Fisher DM, Cronnelly R, Fahey MR, Sohn YJ. Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology.* 1984;61:444-53.
15. Lebrault C, Berger JL, D'Hollander AA, Gomeni R, Henzel D, Duvaldestin P. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC 45) in patients with cirrhosis. *Anesthesiology.* 1985;62:601-5.
16. Savage DS, Sleigh T, Carlyle I. The emergence of ORG NC 45, 1-[2 beta, 3 alpha, 5 alpha, 16 beta, 17 beta]-3, 17-bis(acetoxy)-2-(1-piperidinyl)-androstan-16-yl]-1-methylpiperidinium bromide, from the pancuronium series. *Br J Anaesth.* 1980;52 Suppl 1:3S-9S.
17. Smith I, Saad RS. Comparison of intubating conditions after rocuronium or vecuronium when the timing of intubation is judged by clinical criteria. *Br J Anaesth.* 1998;80:235-7.
18. Donati F, Meistelman C, Plaud B. Vecuronium neuromuscular blockade at the diaphragm, orbicularis oculi and adductor pollicis muscles. *Can J Anaesth.* 1990;37 4 Pt 2:S13.
19. Claudius C, Viby-Mogensen J. Acceleromyography for use in scientific and clinical practice: a systematic review of the evidence. *Anesthesiology.* 2008;108:1117-40.
20. Claudius C, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Is the performance of acceleromyography improved with preload and normalization? A comparison with mechanomyography. *Anesthesiology.* 2009;110:1261-70.
21. Mortensen CR, Berg H, el-Mahdy A, Viby-Mogensen J. Perioperative monitoring of neuromuscular transmission using acceleromyography prevents residual neuromuscular block following pancuronium. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1995;39:797-801.
22. Cronnelly R, Fisher DM, Miller RD, Gencarelli P, Nguyen-Gruenke L, Castagnoli N. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of vecuronium (ORG NC45) and pancuronium in anesthetized humans. *Anesthesiology.* 1983;58:405-8.
23. Rivera Díaz RC, Rivera Díaz JS. Bloqueantes neuromusculares: en pro del uso adecuado. *Rev Col Anest.* 2011;39:352-7.
24. Datapharm Communications Ltd. The electronic Medicines Compendium. Merck Sharp and Dohme Limited [internet] [consultado Nov 2011]. Disponible en <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/1398/SPC>