

Bromuro de rocuronio en pacientes con insuficiencia renal terminal*

*Acad. Dra. Juana Peñuelas-Acuña,** Dra. S Alejandra Oriol-López,*** Dr. Heriberto Pérez-Terrazas*****

Resumen

Los bloqueadores neuromusculares no depolarizantes (BNM-ND) actualmente disponibles, tienen características farmacológicas que permiten su uso en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT), con un mejor margen de seguridad. Entre ellos se encuentra el bromuro de rocuronio. Para probar la utilidad del rocuronio en este tipo de pacientes se diseñó un estudio prospectivo, descriptivo, longitudinal y experimental. Se estudiaron 18 pacientes con IRT, con el fin de medir la duración de acción y el tiempo de recuperación del BNM-ND producido por una sola dosis de relajante igual a 0.600 mg/kg (2DE90), con anestesia total intravenosa basada en propofol + fentanil y ventilación con oxígeno al 100%, en pacientes sometidos a colocación de catéter de Tenckhoff. Los resultados fueron: condiciones para intubación traqueal en un tiempo promedio de 65 segundos, profundidad máxima del bloqueo 93%, recuperación al 25% en 30 minutos, recuperación 25-75% 30 min. Y 25-80% 40 minutos, es decir, lo doble que el paciente sano. Se revirtieron cinco pacientes que recibieron dosis adicional y no hubo casos de recurarización. Se concluyó que el rocuronio tiene un buen margen de seguridad en pacientes con IRT siempre y cuando se tenga en mente que la vida media de eliminación se prolonga un 100% y que se rehuyere del monitoreo del BNM.

Palabras clave: bromuro de rocuronio, insuficiencia renal terminal, anestesia total intravenosa.

Summary

The available non-depolarizing neuromuscular blockers (NDNMB), such as rocuronium bromide, have shown pharmacological features that allow their use with a wider security margin in-patients with terminal renal failure (TRF). To prove the effectiveness of rocuronium a prospective, descriptive, longitudinal, and experimental study was carried out in 18 patients with TRF. Measures were taken for action, duration, and recovery time of NDNMB produced with 0.600 mg/kg (2DE90) doses, total intravenous anesthesia of propofol + fentanyl, and 100% oxygen ventilation in patients subjected to Tenckhoff catheter placement. Results show the following: 65 sec average time for traqueal intubation; 30 min, recovery of 25-75%, and 40 min recovery 25-80%, which doubles that of the healthy patient; five patients were reverted and received an extra dose, and no recurarization cases were presented. It can be concluded that rocuronium has a good security margin for patients with TRF heaving in mind that elimination half-life is increased 100% and NMB monitoring is required.

Key words: Rocuronium bromide, Terminal renal failure, Total intravenous anesthesia.

* Trabajo de ingreso a la Academia Mexicana de Cirugía, presentado el día 2 de mayo del año 2000.

** Jefa del Servicio de Anestesiología, Fisiología y Terapia Respiratoria y Clínica del Dolor Agudo del Hospital Juárez de México S.S.

*** Médico Anestesiólogo, adscrito al Servicio de Anestesiología, Fisiología y Terapia Respiratoria y Clínica del Dolor Agudo del Hospital Juárez de México S.S.

**** Presidente del Comité de Trasplantes de Órganos y Tejidos del Hospital Juárez de México S.S.

Solicitud de sobretiros:

Dra. Juana Peñuelas Acuña

Hospital Juárez de México, Av. Instituto Politécnico Nacional
No 5160, Col. Magdalena de las Salinas, Delegación. Gustavo A. Madero.

Tel. 5747 7560 al 69, Ext. 317 y 321

E-mail penuelas@data.net.mx

Recibido para publicación: 02-05-2000.

Aceptado para publicación: 26-09-2000.

Introducción

Aproximadamente dos tercios de todos los fármacos usados en la práctica clínica, se excretan total o parcialmente por el riñón⁽¹⁾. El conocimiento de la forma en que se excreta un fármaco por vía renal y la farmacocinética del mismo en pacientes con insuficiencia renal terminal (IRT), es de vital importancia para planificar una técnica anestésica eficiente y segura para los pacientes que cursan con falla renal y que deben ser sometidos a un procedimiento quirúrgico.

Entre los fármacos que presentan mayor problema en su dosificación, están los bloqueadores neuromusculares no depolarizantes (BNM-ND). Antes de la década del 80, los BNM-ND disponibles tenían una vida media de eliminación ($t_{1/2}$) renal muy prolongada, lo que complicaba su uso en pacientes con IRT⁽²⁾. Posteriormente se introdujeron los BNM-ND de duración intermedia (bromuro de vecuronio, besilato de atracurio, bromuro de rocuronio, etc.), con los cuales, el uso de los miorelajantes vino a ser más seguro dado que su tasa de eliminación renal es muy baja (Cuadro I).

En el servicio de anestesiología del Hospital Juárez de México, con frecuencia nos enfrentamos a pacientes con IRT que están o van a ingresar al programa de diálisis peritoneal continua ambulatoria (DPCA) y que requieren la instalación de un catéter de Tenckhoff. Buscando una técnica anestésica segura para estos pacientes, decidimos someterlos a un protocolo de anestesia general endovenosa utilizando como relajante muscular el bromuro de rocuronio, bajo el supuesto de que siendo un fármaco de corta acción, al suministrarlo a pacientes con falla renal sometidos a un procedimiento quirúrgico de 45 minutos, una sola dosis del fármaco sería suficiente y no requeriría de reversión del BNM. El diseño del estudio fue prospectivo, longitudinal, descriptivo y experimental.

Material y método

Se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de IRT. Se excluyeron los pacientes diabéticos y los pacientes con hipertensión arterial de difícil control. Se valoró el estado físico, tomando en cuenta los datos clínicos del paciente, así como los

obtenidos de los exámenes preoperatorios (hemoglobina, hematocrito, electrolitos séricos y nivel sérico de creatinina). Los pacientes seleccionados recibieron medicación preanestésica con midazolam (50 microgramos/kg) intravenoso (i v). La inducción de la anestesia se efectuó con propofol a razón de 2 mg/kg de peso, fentanil a 3 microgramos/kg, y una dosis de bromuro de rocuronio igual a 0.600 mg/kg (equivalente a $2DE_{90}$). El mantenimiento de la anestesia fue a base de una infusión controlada de propofol calculada a 6 mg/kg/h más fentanil a 3 microgramos/kg/h. Las dosis de mantenimiento se ajustaron a los requerimientos del paciente. La ventilación del sujeto fue manual controlada con un flujo de 3 a 4 litros de oxígeno por minuto. Las variables dependientes fueron:

1. El tiempo de establecimiento del bloqueo neuromuscular hasta alcanzar condiciones suficientes para la intubación orotraqueal; y el porcentaje de BNM obtenido, medido con estimulador nervioso tipo TOF-Guard. Las mediciones se hicieron en los tiempos (T): T0, T3, T5, T10, T20, T30 hasta el final del procedimiento.
2. La depuración de creatinina (DCr) calculada usando la fórmula de Cockcroft y Gault la cual se expresa: $(140 - \text{edad}) (\text{peso en kg}) / 72$ (Cr. sérica en mg/dL).
3. La anemia a partir de los niveles de hemoglobina sérica.
4. El índice de masa corporal calculado a partir del peso y la talla para determinar el estado nutricional.

Las variables independientes fueron:

1. La presión arterial media calculada $[PAM = Pd + (Ps - Pd)/3]$.
2. La frecuencia cardiaca y la presión venosa central.
3. La presión espirada de CO_2 ($PeCO_2$).

Estadísticamente sólo se establecieron valores máximos mínimos y dos valores de tendencia central (media y promedio). Se elaboró una curva con los resultados del porcentaje de relajación muscular *versus* la duración de la misma, comparando el tiempo de recuperación 25-75% con los valores obtenidos en pacientes sanos referidos en la literatura.

Cuadro I. Proporciones de eliminación renal de diferentes BNM-ND

>90 %	60 a 90 %	40 a 60 %	10 a 30 %	< 10 %
Gallamina	Metocurina Alcuronio B de Pancuronio Pipecuronio	Tubocurarina	B. Vecuronio B. Rocuronio	Mivacurio Atracurio

Resultados

Los datos generales de los pacientes se encuentran en el cuadro II, cabe destacar una proporción ligeramente mayor de pacientes del sexo masculino. El índice de masa corporal de todos los sujetos, excepto uno, se encuentra por abajo del valor considerado como normal (IMC = 24).

Los valores de los exámenes de laboratorio antes de la anestesia se resumen en los cuadros II, III y IV. Tanto los valores de creatinina sérica como los de la depuración calculada se encuentran suficientemente bajos, lo que establece su condición de insuficientes renales terminales. Los valores

de la hemoglobina y el hematócrito estuvieron dentro de los márgenes esperados para estos pacientes.

La cuenta plaquetaria varió ampliamente, no obstante los valores de tendencia central estuvieron dentro de los límites normales. Los tiempos de protrombina y tromboplastina parcial, estuvieron dentro de límites normales.

Con base en lo anterior se clasificó a los pacientes con estados físicos III y IV de la ASA, predominando el primero.

Las dosis de midazolam utilizadas para la sedación preanestésica, las de propofol, fentanil y rocuronio usadas para la inducción y el mantenimiento de la anestesia se muestran en el cuadro V. El tiempo promedio en que se obtuvo un nivel de BNM suficiente para intubar la tráquea fue de 65 segundos y la intubación concluyó en el tiempo promedio de 90 segundos. No hubo problema técnico durante el procedimiento. El porcentaje de BNM obtenido, fue suficiente para efectuar la cirugía, aunque no llegó a ser total, porque conservó un 7% de respuesta. La recuperación al 25% se obtuvo a los 30 minutos y la recuperación 25-75% fue de 30 minutos, la recuperación 25-80% fue de 40 minutos. Cinco pacientes requirieron de una dosis de prostigmina para lograr

Cuadro II. Datos generales

	Edad (en años)	Índice de masa corporal	EF - ASA
Máximo	77	27	IV
Mínimo	16	18.2	III
Mediana	41	22	III

Cuadro III. Datos de los estudios de laboratorio antes de la anestesia

	Valor máximo	Valor mínimo	Mediana	Promedio
Na (mEq/L)	145	125	133	126.4
K (mEq/L)	8.3	3.1	4.4	4.7
Urea (mg/dL)	396	84	246	232
Cr (mg/dL)	15	2.7	9	8.8
DCr. (mL/min)	20.8	4.0	7.7	9.8

Cuadro IV. Datos de la biometría hemática antes de la anestesia

	Valor máximo	Valor mínimo	Mediana	Promedio
Hb (mg/dL)	10.3	4.4	7.2	7.3
Ht (Vol. %)	30	15	22.7	23.1
Plaquetas ($10^6/L$)	432	168	253	264

Cuadro V. Fármacos utilizados durante la anestesia

Fármaco	Valor máximo	Valor mínimo	Mediana	Promedio
Midazolam (mg)	5	2	2	2.5
Propofol (inducción) (mg)	130	40	100	93.5
Fentanil (inducción) (μ g)	240	120	187.5	177
B. rocuronio (mg)	40	24	30	29
Propofol infusión (mg)	500	50	270	287
Fentanil infusión (μ g)	350	40	150	152

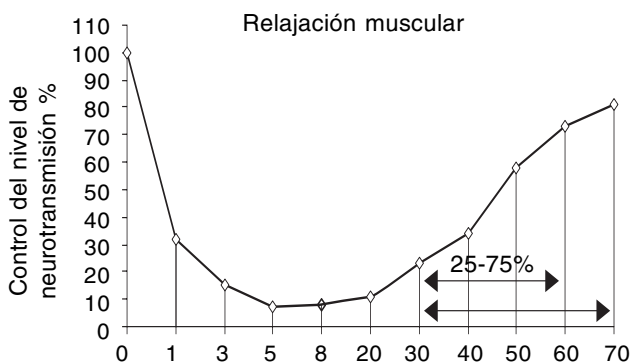


Figura 1. Comportamiento del bloqueo neuromuscular con una sola dosis de rocuronio (0.600 mg/kg) en pacientes con IRC.

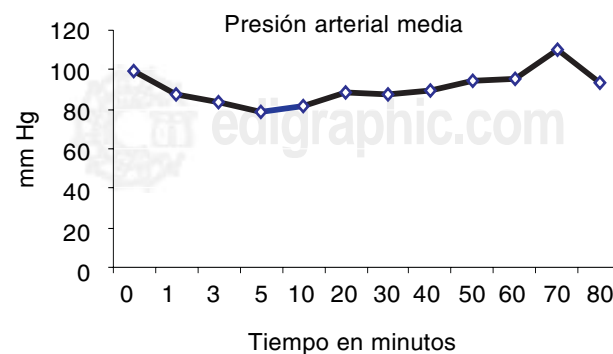


Figura 3. Variaciones de la PAM durante la anestesia.

condiciones seguras (TOF > 75%) de extubación traqueal. No hubo casos de recararización. Los resultados se esquematizan en la figura 1.

La presión arterial media no presentó cambios significativos y se mantuvo en el margen de 82 a 110 mm Hg (Figura 2). La presión venosa central también se mantuvo dentro de los límites normales aunque mejoró durante la cirugía (Figura 3). La $PeCO_2$ se mantuvo en un margen de 16 a 25 mm Hg con un valor central de 22. El resto de los parámetros no presentó variaciones importantes y se mantuvieron dentro de los márgenes normales.

Discusión

Los relajantes musculares son compuestos muy ionizados y de baja liposolubilidad. Su volumen de distribución en equilibrio es aproximadamente igual al del volumen del espacio extracelular (0.2 mL/kg) y se excretan en diferentes proporciones por la vía renal (Cuadro I). El bromuro de rocuronio

es un BNM-ND aminoesteroides, con un perfil farmacológico similar al del vecuronio, pero con una importante salvedad, que posee un tiempo de latencia y un establecimiento del bloqueo muy rápidos, lo cual produce un inicio de acción muy corto proporcionando condiciones de intubación traqueal a los 60 segundos, tiempo similar al que se obtiene con el suxametonio, pero con mejor estabilidad cardiovascular y sin liberación de potasio⁽³⁾.

A concentraciones clínicamente significativas, el rocuronio actúa como antagonista competitivo de la acetilcolina, ejerce una acción estabilizante sobre la membrana presináptica⁽⁴⁾ lo que previene la aparición de un potencial de acción a nivel del músculo esquelético. Como todos los BNM-ND, produce el fenómeno de debilitamiento de la respuesta a una estimulación tetánica⁽⁵⁾, lo cual indica que su acción es sobre receptores nicotínicos post y presinápticos⁽⁶⁾.

La parálisis producida por el rocuronio afecta primero a los grupos musculares bien perfundidos y por último al diafragma. Los músculos aductores de la laringe se relajan an-

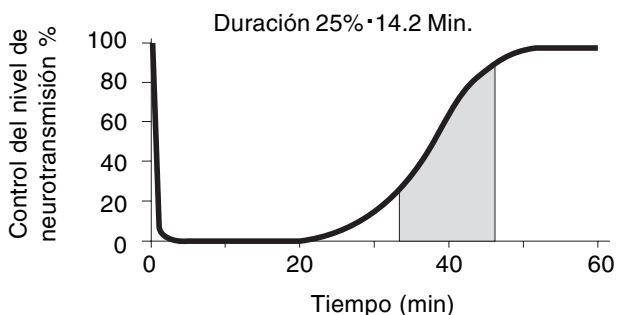


Figura 2. Recuperación espontánea media en pacientes sanos después de una dosis de rocuronio igual a 0.6 mg/kg. (Van den Broeck y cols.).

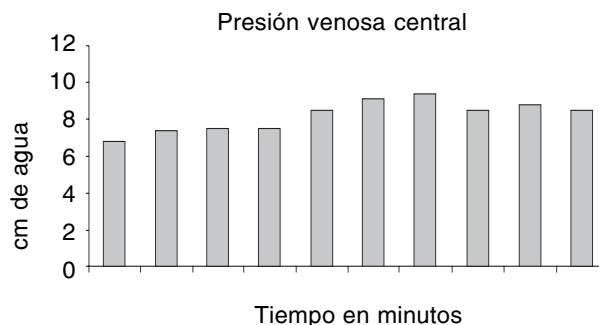


Figura 4. Variaciones de la PVC durante la anestesia.

tes que la musculatura de las extremidades. Como es sabido, el tiempo que transcurre entre la supresión de los reflejos protectores después de la inducción y la obtención de las condiciones para intubar la tráquea, es una de las fases de alto riesgo en anestesia, por lo que es deseable que su duración sea lo más corta posible⁽⁷⁾. El rocuronio produce condiciones de intubación rápidamente^(8,9,10). Mirakhur et al⁽¹¹⁾ han comparado la latencia y las condiciones de intubación con dosis de rocuronio entre 0.600 mg/kg *versus* 1 mg/kg de succinilcolina, sin encontrar diferencias al intentar la intubación a los 60 y a los 90 segundos; la diferencia entre estos dos fármacos está en la duración y en su mecanismo de acción.

En pacientes con insuficiencia renal, Khuenl–Brady y cols.⁽¹²⁾ reportaron un retraso no significativo del inicio de acción del rocuronio cuando se compararon con pacientes sanos (pacientes con IRT = 182 seg *versus* 126 segundos. En pacientes sanos).

Nuestros resultados no difieren de los reportados, dado que el tiempo promedio para obtener un BNM suficiente para intubar la tráquea se alcanzó entre los 65 y los 90 segundos. El porcentaje máximo de BNM obtenido en nuestro grupo fue del 93 % a los 5 minutos, lo cual concuerda con lo reportado por Khuenl–Brady⁽¹²⁾ El retraso en la intensidad del BNM en pacientes con falla renal, lo relacionamos con un retardo en la fase de distribución debido al aumento de volumen extracelular que presentan estos pacientes.

La mayoría de nuestros pacientes cursó con diferentes grados de desnutrición, sin embargo, se sabe que los niveles de albúmina sérica no afectan significativamente la farmacocinética de los relajantes en la IRC dado que tienen una baja unión a proteínas plasmáticas^(13,14,15) y se unen preferentemente a las globulinas cuyo nivel se encuentra alterado en los pacientes con falla renal⁽⁶⁾. Lo anterior parece muy lógico cuando observamos que el tiempo de recuperación del BNM al 25% en nuestro grupo fue de 30 minutos, valor similar al reportado para pacientes sanos bajo anestesia balanceada (Figura 2).

El índice de recuperación espontánea, es decir, el tiempo necesario para la recuperación del nivel de transmisión del 25 al 75%, en promedio es de 14 minutos para una dosis de 0.600 mg/kg de rocuronio⁽¹⁶⁾. En nuestros pacientes esta fase de recuperación espontánea tuvo una duración de 30 minutos (Figuras 1 y 2) El estudio comparativo entre pacientes sanos *versus* pacientes con IRT reportado por Khuenl–Brady, refiere un periodo de recuperación similar entre ambos grupos (17 y 19 minutos respectivamente). En el estudio de Cooper y col.⁽¹⁷⁾ el tiempo de recuperación a 90% sí difiere entre los pacientes con falla renal (101 ± 47.5 minutos) y los pacientes sanos (69 ± 19.5 minutos). En este mismo estudio, Cooper reporta un aumento de la vida media de eliminación ($t_{1/2b}$) del rocuronio en pacientes con IRT *versus* pacientes sanos (104.4 ± 41 *versus* 97.2 ± 26.4).

La biotransformación y eliminación de los BNM constituyen sus medios de depuración plasmática. Los BNM de tipo esteroideo se metabolizan en el hígado por desacetilación en las posiciones 3 y 17 produciendo derivados hidroxilados, los 3 – OH conservan una actividad significativa en tanto que los 17 – OH y los 3,17 – OH prácticamente carecen de actividad bloqueadora neuromuscular. Estos procesos metabólicos pueden afectar hasta 35% de la dosis administrada. La eliminación de la BNM no degradados se realiza en parte por el riñón y en parte por la bilis, en cantidades relativamente variables. La eliminación renal también el variable (Cuadro I). Todas estas características y valores son importantes a la hora de elegir un BNM para pacientes cuya función renal o hepática están alteradas.

Respecto a la estabilidad cardiovascular reportada para el rocuronio, quedó corroborada para nosotros con los resultados que obtuvimos porque a pesar de tratarse de pacientes de riesgo elevado, tanto la PAM como la PVC se mantuvieron dentro de límites normales.

Los pacientes en los que el BNM tuvo que revertirse, fue debido a un reforzamiento de la dosis inicial por prolongación de la cirugía. La duración de los procedimientos quirúrgicos varió de 25 a 70 minutos con una duración media de 35 minutos. Aunque se refiere que la influencia de la anestesia endovenosa con propofol y opiáceos (Alfentanil) sobre la vida media del rocuronio es menor que la de los anestésicos inhalados⁽¹⁸⁾, posiblemente influyó en la prolongación del bloqueo, el cual revirtió rápida y totalmente con una dosis de prostigmina.

En conclusión, consideramos que el bromuro de rocuronio es un fármaco relajante muscular, con un buen margen de seguridad para suministrarse a pacientes con falla renal, pero que rehuyeren de un monitoreo constante del porcentaje del bloqueo con objeto de evitar la acumulación del mismo sobre todo en cirugías de duración mayor que requieren dosis adicionales del relajante. Así mismo, es muy importante tener en cuenta el retraso en la recuperación del BNM, para ajustar los tiempos de aplicación y las dosis del fármaco, a los requerimientos reales de los pacientes.

Referencias

1. Brenner, Rector. Excreción de fármacos. 5ta. Ed. 1996. WB Saunders Company.
2. Castro Tavares J, Lencastre L. Relaxantes musculares na insuficiência renal e trasplante renal. In: Alvarez Gómez JA Editors. Relajantes musculares. ELA; 1996: 359.
3. Pineda Díaz MV, Alvarez Gómez JA. Rocuronio. In: Alvarez Gómez JA. Editors. Relajantes musculares de. ELA, 1996: 173.
4. Shiraishi H, Suzuki H, Suzuki T, Katsumata N, Ogawua S. Fading responses in the evoked EMG after rocuronium in cats. Can J Anaesth 1994; 11(9): 9–15.

5. Tian L, Mehta M P, Prior C, Marshall IG. Relative pre and post-junctional effects of a new vecuronium analogue, Org 9426, at the rat neuromuscular junction. *Br J Anaesth* 1992; 62: 284–287.
6. Golpariani M, Ohta Y, Nagashima H, Goldiner PL, Foldes FF. Org. 9426 potentates neuromuscular blocking effects of other non depolarizing muscle relaxants in rats. *Anaesth Analg* 1990; 70: S131.
7. Foldes FF, Nagashima H, Nguyen H, Ohta Y. The clinical pharmacology of Org 9426. In: Bowman WC et al. Editors. *Neuromuscular blocking agents: past, present and future*. Excerpta Médica Amsterdam, The Netherlands; 1990: 171–181.
8. Magorian T, Flannery KB, Miller RD. Comparison of rocuronium, succinylcholine and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993; 79: 913–918.
9. Pollard BJ, Chetty MS, Wilson A, Healy TEJ. Intubation conditions and time course of action of low dose rocuronium bromide in day case dental surgery. *Eur J Anesth* 1995; 12(11): 81–83.
10. Prien T, Zahn P, Menges M, Brussel T. 1 X ED90 dose of rocuronium bromide: tracheal intubation conditions and time course of action. *Eur J Anesth* 1995; 12(11): 85–90.
11. Mirakhur RK. Safety aspects of neuromuscular block agents with special reference to rocuronium bromide. *Eur J Anesth*. 1994; 11(9): 133–140.
12. Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Pühringer F, Mitterschiffthaler G, Koller J. The use of rocuronium (Org 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1993; 48: 873–875.
13. Brugger AJ, Alvarez Gómez. In: Alvarez Gómez JA, editor *Relajantes musculares*. ELA; 1996: 231–242.
14. Ghoenhein MM, Kramer E, Bannow R, Pandya H, Routh JI. Binding of d-Tubocurarine to plasma proteins in normal humans and in patients with hepatic or renal disease. *Anesthesiology* 1973; 39: 410–415.
15. Foldes FF, Deery A. Protein binding of atracurium and other short-acting neuromuscular blocking agents and their interaction with human cholinesterase. *Anesth* 1983; 55: 315.
16. Mayer M, Doenicke A, Hoffmann, Peter K. Onset and recovery of rocuronium and vecuronium under enflurane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1992;69: 511–512.
17. Cooper RA, Mirakhur RK, Wierda JMKH, maddineni VR. Pharmacokinetics of rocuronium bromide in patients with and without renal failure. *Eur J Anesth* 1995; 12(S11): 43–44.
18. Wierda JMKH, Proost JH, Schiere S, Hommes FDM. Pharmacokinetics and pharmacokinetic/dynamic relationship of rocuronium bromide in humans. *Eur J Anesth* 1994; 11(9): 66–74.