

Análisis del comportamiento de rocuronio, mivacurio y succinilcolina en la intubación endotraqueal

Juan Jorge Alvarez Ríos*, Manrique Venegas Hernández**, Leticia Baez**, Germán Meza[§],
Elisa Higuera[§], Beatriz Gómez[‡]

RESUMEN

Se estudiaron las dosis y condiciones de intubación y relajación muscular en 60 pacientes programados para cirugía electiva en el HAL. A los mismos se les aplicó una dosis estándar de 2 mg de midazolam al llegar al quirófano, para continuar con la inducción con tiopental. Se facilitó la intubación con succinilcolina a 1 mg/kg en el grupo I (n=20), mivacurio 250 µg/kg en el grupo II (n=20) y rocuronio 0.6 mg/kg en el grupo III (n=20). Se valoraron las condiciones para la intubación, a los 90 seg de la administración de los relajantes, el mantenimiento fue con enflurane, con ventilación controlada, valorando el perfil de acción de cada medicamento a lo largo del procedimiento. La recuperación se valoró, a través del monitoreo continuo con un equipo TOF Guard en la modalidad de tren de cuatro y twitch, revirtiendo al final del procedimiento todos los casos donde se emplearon relajantes no despolarizantes con prostigmina y atropina a dosis habituales. Las condiciones de intubación a los 90 seg, fueron mejores en el grupo de succinilcolina y rocuronio en comparación al mivacurio. El tiempo de inicio llegando a un bloqueo del 85% en el caso de succinilcolina, fue de 61 ± 18 seg, que fue significativamente menor al del rocuronio 96 ± 46 seg, y mivacurio 200 ± 81 seg respectivamente. El tiempo de recuperación que se consideró cuando se presentó un 25% del valor control, fue significativamente menor con succinilcolina y mivacurio que con rocuronio. La relajación muscular se mantuvo durante más tiempo en forma significativa con rocuronio. En relación a efectos colaterales, solo se apreció una leve respuesta histaminogena manifestada por rash mínimo en cuello y parte superior del tórax en 5 pacientes, a quienes se le aplicó mivacurio. Desde el punto de vista hemodinámico, no se presentaron cambios de importancia. El rocuronio, parece ser una excelente alternativa cuando se busca una intubación rápida sin embargo es conveniente referir que a mayor dosis con este relajante, mayor duración de acción, manifestada por una llamativa prolongación del tiempo de bloqueo, lo que obliga prácticamente en forma sistemática a su reversión. Si no se requiere una rápida intubación, pero si una rápida recuperación, el mivacurio resulta ser la droga de elección al momento. Por tanto podemos concluir que al momento, la succinilcolina puede ser suplida tanto en su rapidez de inicio con un producto y por el otro por su rápida recuperación. (*Rev Mex Anest 1997;20:122-126*)

Palabras Clave: Intubación endotraqueal; relajantes musculares: mivacurio, rocuronio, succinilcolina.

ABSTRACT

Analysis of the Effects of Rocuronium, Mivacurium and Succinylcholine for Endotracheal Intubation. Tracheal intubation conditions and neuromuscular effects of rocuronium, mivacurium and succinylcholine were studied in sixty healthy patients undergoing conventional surgery in HAL. All of them were premedicated with 2 mg of midazolam and the induction was with thiopental. The tracheal intubation was facilitated with succinylcholine 1 mg/kg in group I (n=20), mivacurium 0.25 mg/kg in group II (n=20) and rocuronium 0.6 mg/kg in group III (n=20). Anesthesia was maintained with enflurane and nitrous oxide in oxygen. At the end of anesthesia, residual neuromuscular block was reversed with prostigmine and atropine in the majority of the cases. The neuromuscular function was assessed using a TOF Guard equipment with a train of four stimulation every 15 seg. Intubation conditions 90 seg after succinylcholine and rocuronium were significantly better than after mivacurium. The onset time was for succinylcholine 61 ± 18 , were significantly shorter than for rocuronium $96 \pm$

*Jefe del departamento de Anestesiología, **Residente del tercer año de Anestesiología, [§]Adscrito al departamento de Anestesiología, [‡]Departamento de investigación médica Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Guadalajara. Hospital Dr. Angel Leaño, Universidad Autónoma de Guadalajara. Correspondencia: Juan Jorge Alvarez Ríos, Av. Dr. Angel Leaño 500, Fraccionamiento Los Robles, C.P. 45200, Zapopan, Jalisco. Recibido: Abril 7, 1997

46, o mivacurium 200 ± 81 . The onset time for rocuronium were significantly shorter than mivacurium. The recovery times were significantly shorter with succinylcholine and mivacurium than rocuronium. Significantly fewer patients needed reversal of residual neuromuscular blockade after mivacurium compared to rocuronium. Four patients in group II only displayed erythema on the chest. There was no difference in the incidence of postoperative nausea and vomiting among the three groups. In conclusion, rocuronium appears to be an acceptable alternative to succinylcholine for tracheal intubation. It's longer duration increases the need for reversal drugs. When rapid tracheal intubation is not necessary, mivacurium is also an acceptable alternative to succinylcholine with more rapid spontaneous recovery than rocuronium (*Rev Mex Anest, 1997;20:122-126*).

Key Words: Endotracheal intubation; neuromuscular blockers: mivacurium, rocuronium, succinylcholine

CON EL PANORAMA actual en relajantes musculares en México y considerando los efectos indeseables de la succinilcolina¹, al igual que la necesidad de reversión con anticolinesterásicos^{2,3}, ha aumentado el interés por estudiar los nuevos medicamentos existentes, buscando tanto su acción rápida para lograr la intubación y/o eliminación pronta, especialmente en los casos de cirugía ambulatoria que cada vez son más frecuentes. Los dos últimos agentes bloqueadores neuromusculares mivacurio y rocuronio, ambos no despolarizantes, brindan al anestesiólogo la posibilidad de evitar el empleo de la succinilcolina buscando el efecto rápido de inicio y recuperación sin tener los efectos indeseables de el despolarizante, mismos que pueden llegar a poner hasta en peligro la vida del paciente.

Este estudio se basó en un protocolo diseñado para evaluar las condiciones de intubación a los 90 seg, después de aplicar rocuronio (0.6 mg/kg), mivacurio (0.25 mg/kg) y succinilcolina (1.0 mg/kg).

PACIENTES Y METODOS

Se trató de un grupo de 60 pacientes, programados para cirugía habitual de corta a mediana duración, en el hospital universitario Dr. Angel Leño (HAL) y bajo un protocolo estricto aprobado por el comité de investigación y buenas prácticas clínicas. En los criterios de inclusión, se aceptaron pacientes con riesgo mínimo de acuerdo a la ASA (I y II), sin antecedentes de importancia. A todos los pacientes se les aplicó a su llegada al quirófano una dosis de 2 mg, de midazolam IV, para luego ser inducidos con tiopental a dosis respuesta, siendo ventilados con oxígeno al 100% con monitoreo consistente en EKG en derivación DII, presión arterial no invasiva, oximetría de pulso y estado neuromuscular (TOF-GUARD) en su modalidad twitch y tren de cuatro, aplicados al nervio cubital a través de electrodos con estímulo supramáximo con lo que se tomaron las respuestas basales, antes de aplicar el relajante a estudiarse. Los grupos establecidos en forma randomizada se conformaron con 20 pacientes cada

uno, siendo el grupo I manejado con succinilcolina a dosis de 1 mg/kg para realizar la intubación endotraqueal. El grupo II recibió mivacurio a dosis de 0.25 mg/kg y el grupo III con 0.6 mg/kg de rocuronio.

Noventa segundos después de aplicado el medicamento, se realizó laringoscopia, la cual se calificó como excelente, cuando se advirtió buena relajación mandibular con cuerdas vocales abiertas y sin movimiento; buena, cuando la relajación fue adecuada, pero se apreció algún movimiento de las cuerdas y mala cuando no se presentó buena relajación mandibular y movimiento de cuerdas vocales. Se intubó únicamente si las condiciones eran excelentes o buenas a los 90 segundos.

El tiempo de inicio se consideró del final de la aplicación del fármaco, hasta la desaparición de la primer respuesta o un TOF del 5% del valor control. El tiempo de recuperación espontánea del bloqueo neuromuscular se consideró, cuando la primer respuesta (T_1) llegó al 25% del valor control. (duración de acción clínica).

El mantenimiento de la anestesia fue con enflurane, óxido nitroso y oxígeno con dosis secuenciales de fentanil cuando se consideró necesario. Los pacientes fueron ventilados manual o mecánicamente según el caso, monitoreando en forma continua con oximetría de pulso y capnografía, buscando mantener las constantes en rango de normalidad. Se complementó la monitorización con EKG y frecuencia del pulso además de la presión arterial no invasiva.

El bloqueo neuromuscular residual, fue rutinariamente revertido con prostigmina y atropina a dosis habituales, siempre con un mínimo de tres respuestas a través del monitoreo y con actividad respiratoria aunque insuficiente.

Sobre los efectos colaterales, se buscaron alteraciones hemodinámicas, signos de histamino-genia, náusea, vómito y dolor muscular.

El análisis estadístico para validar el estudio se apoyó en promedios, rangos y D.S. a través del análisis de varianza y χ^2 . Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

Cuadro I. Distribución de la muestra y sus características

	Grupo I (Succinilcolina)	Grupo II (Mivacurio)	Grupo III (Rocuronio)
Edad (años)	24 ± 7	34 ± 8	33 ± 7
Peso (kg)	61 ± 10	66 ± 14	64 ± 12
Tiempo (min)	111 ± 33	119 ± 35	116 ± 36
Tiopental (mg)	325 ± 50	350 ± 75	380 ± 70
Dosis (rel/intub)	60 ± 15	16 ± 3	42 ± 8
Pac. Mant. Rel (n)	15	11	5

RESULTADOS

Los tres grupos en estudio, no presentaron diferencias significativas en sus características demográficas, medicación anestésica y tiempos anestésicos (Cuadro I).

Las condiciones de intubación a los 80 seg de aplicado el relajante muscular, fueron consideradas de buenas a excelentes en todos los casos de los grupos I y III, mientras que en el grupo II, ocho pacientes fueron considerados como pobre la respuesta, siendo postergada la intubación en tres casos (Cuadro II). El tiempo para lograr el 95% de relajación a través de la primera respuesta (T_1), fue significativamente menor en el grupo I, siguiendo en rapidez el grupo III de rocuronio y por último el mivacurio.

Desde el punto de vista de recuperación, la duración clínica que se consideró al conseguir 25% de T_1 , fue significativamente mayor en el grupo III comparado con los otros dos grupos, siendo intermedia la respuesta de eliminación del mivacurio y sumamente rápida con la succinilcolina (Cuadro III). Dada

Cuadro III. Características de inicio y recuperación de la relajación

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Dep 95% T_1 (seg)	61 ± 18	200 ± 81	96 ± 46
Recuperación 25% T_1 (min)	9 ± 3	18 ± 7	59 ± 17
Antagonismo (n)	0	10	20

Cuadro II. Condiciones para la intubación a los 90' post bloqueo neuromuscular

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Excelentes	19	6	18
Buenas	1	6	2
Malas	0	8	0

a la corta duración de acción de el relajante muscular en los grupos I y II un buen número de pacientes fue necesario continuar con dosis de mivacurio en bolo a dosis de 0.10 mg/kg.

El bloqueo neuromuscular residual se revirtió en 10 pacientes del grupo de mivacurio y en el 100% de los de rocuronio (Cuadro III).

En cuanto a efectos colaterales, no encontramos alteraciones hemodinámicas achacables a ninguno de los mioresolutivos empleados y sólo encontramos RASH cutáneo leve en cara, cuello y parte superior del tórax en 4 pacientes del grupo II, que no requirieron ningún tratamiento. Al parecer la náusea y vómito no tuvo significancia en relación al empleo de diferentes relajantes musculares (Cuadro IV).

Cuadro IV. Efectos colaterales

	Grupo I	Grupo II	Grupo III
Histaminogenia	0	4	0
Náuseas	3	4	4
Vómito	2	3	4

DISCUSION

La mayoría de las intubaciones fueron consideradas buenos a excelentes, tanto con la succinilcolina como con el rocuronio a los 90 seg de aplicados, no así con mivacurio, que recurrió a la dosis mencionada, un poco más de tiempo para su óptima función⁵. El tiempo considerado del protocolo de 80 seg se adaptó, por ser un tiempo intermedio entre los reportes previos de rocuronio (60 min) y mivacurio (120 min) para intubación⁶⁻¹⁰.

Como se puede advertir, la intubación con succinilcolina fue fácil y sin dificultades. De la misma forma se advierte, que el rocuronio a la dosis de 0.6 mg/kg es excelente por su rapidez para conseguir la relación total en ese tiempo. No así en el caso de

mivacurio, en que hubo algunas dificultades al dar más tiempo para la intubación en tres pacientes, de los ocho que tuvieron una respuesta pobre al minuto y medio de acción¹¹. Los resultados por supuesto, resultan concordantes con estudios previos sobre la utilidad de el mivacurio en la intubación endotraqueal.

Aunque las condiciones de intubación para rocuronio, a la dosis de 0.6 mg/kg fueron iguales a la de succinilcolina a la dosis habitual de 1 mg/kg el índice de recuperación de rocuronio se hace mucho más prolongado que con otros relajantes considerados intermedios como el atracurio y el vecuronio, sin embargo la duración clínica si es igual.

Es bueno recordar que el inicio de la parálisis, siempre es más rápida en la laringe y músculos respiratorios, que en los músculos periféricos en este caso estimulados a través del nervio ulnar^{12,13}.

Estudios previos sugieren que el bloqueo laríngeo después del rocuronio, es similar al producido por la succinilcolina¹².

Es menester mencionar que los tiempos de inicio de acción del rocuronio, presentan un rango entre 61 y 168 seg, lo que parece explicarse por las diferentes técnicas de monitoreo, tanto por los múltiples equipos existentes, como por los diferentes modos de valoración que va desde el Twitch, TOF, cuentas postetánicas, doble ráfaga etc., lo cual, al igual que la diversidad de técnicas anestésicas, llega a hacer más confusa la monitorización que aparentemente debía de ser muy práctica y sencilla¹⁴.

En el presente estudio, se observó para el rocuronio un rango de inicio con la dosis programada, entre 57 y 135 seg, usando TOF como modo de valoración^{6,8,9,15}. Cooper *et al*, reportan tiempos de inicio entre 72 y 89 seg, usando la estimulación por Twitch¹⁶. Por su parte el mivacurio mostró un tiempo de inicio de 200 seg, que resulta similar a otros reportes^{17,18}, pero mayor que los reportados por Maddineni¹¹.

A pesar de que el objeto en la gran mayoría de los pacientes fue la evaluación de los productos en la intubación endotraqueal, pudimos observar que la duración de acción del rocuronio a la dosis de 0.6 mg/kg, fue mayor que los reportados previamente^{6,7,10,15}. Lo anterior, puede ser debido a la ya conocida gran potenciación que existe cuando este producto se asocia a anestésicos inhalados.

En relación al mivacurio la duración obtenida en el presente estudio, si fue similar a estudios previos^{7,11}. Por tanto, no debe de sorprender la diferencia en el número de pacientes no revertidos con mivacurio y si con rocuronio.

A pesar de que se insiste en la idea sobre los efectos muscarínicos de las drogas revertidoras en el tracto gastrointestinal, que pueden incrementar la incidencia de náusea y vómito postoperatorio³, nosotros no encontramos esta relación.

Para concluir, puede asentarse que el rocuronio por su muy rápida acción y ausencia de efectos indeseables, es una excelente alternativa para conseguir la intubación endotraqueal en forma rápida, dejando a un lado el empleo de succinilcolina que tantos efectos colaterales y peligrosos tiene, como la posibilidad de hipertermia maligna⁸.

Por otro lado, si lo que se busca es una rápida eliminación del producto sin tener la necesidad de antagonizarlo en cirugía ambulatoria, debe elegirse el mivacurio como la droga de más rápida eliminación dentro de las no despolarizantes.

Son muy pocas las ocasiones en que se requiere una intubación rápida y por tanto, no existe prácticamente nunca la necesidad de aplicar succinilcolina, pues con cualquier relajante de competencia si conocemos su perfil de acción, podemos realizar la intubación con toda la parsimonia y tranquilidad, continuando con su acción durante el procedimiento sin tener que emplear otro medicamento.

REFERENCIAS

1. Smith I, Ding Y., White P. Muscle pain after outpatient laparoscopy-influence of propofol versus thiopental and enflurane. *Anesth Analg* 1993; 76:1181-4.
2. Ding Y., Fredman B, Whitw P. Use of mivacurium during laparoscopic surgery: effect of reversal drugs on postoperative recovery. *Anesth Analg* 1994; 78:450-4.
3. Watcha M, Safavi F. Effect of antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block on postoperative emesis in children. *Anesth Analg* 1995; 80: 713-7.
4. Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med* 1995; 332:1691-9.
5. Frampton JE, McTavish D. Mivacurium. *Drugs* 1993;45:1066-69.
6. Durois MY, Lea de, Kataria B. Pharmacodynamics of rocuronium with and without prior administration of succinylcholine. *J Clin Anesth* 1995 7:44-8.
7. Wierda J, Hommes F, Nap H. Time course of action and intubating conditions following vecuronium, rocuronium and mivacurium. *Anaesthesia* 1995;50:393-6.
8. Magorian T, Flannery K, Miller R. Comparison of rocuronium, succinylcholine and vecuronium for rapid-sequence induction of anesthesia in adult patients. *Anesthesiology* 1993;79:913-8.
9. Wierda J, Dewit A, Kuizeng K. Clinical observations on the neuromuscular blocking action of ORG 9426. *Br J Anaesth* 1990;64:5213.
10. Puhlinger FK, Khuenel B. Evaluation of the endotracheal intubating conditions of rocuronium (ORG 9426) and succinylcholine in outpatient surgery. *Anesth Analg* 1992;75:37-40.
11. Maddineni V, Mirakhor R, McCoy E. Neuromuscular effects

- and Intubating conditions following mivacurium: a comparison with Suxamethonium. *Anaesthesia* 1993;48:940-5.
12. Meistelman C, Plaud B, Donati F. Rocuronium (ORG 9426) neuromuscular blockade at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in humans. *Can J Anaesth* 1992;39:665-9.
13. Wright P, Caldwell J, Miller K. Onset and duration of rocuronium and succinylcholine at the adductor pollicis and laryngeal adductor muscles in anesthetized humans. *Anesthesiology* 1994;81:1110-5.
14. Maddineni VR, Mirakhur RK, Cooper R. Potency estimation of mivacurium. *Br J Anaesth* 1993;70:694-5.
15. Cooper RA, Mirakhur RK, Meddineni VR. Neuromuscular effects of rocuronium (ORG 9428) during fentanyl and halothane anaesthesia. *Anaesthesia* 1993;48:103-5.
16. Cooper R, Mirakhur RK, Clarke RS. Comparison of intubating conditions after administration of ORG 9248 (rocuronium) and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1992;69:73.
17. Savarese JJ, Ali HH, Basta SJ. The clinical neuromuscular pharmacology of mivacurium (BW B1090U). A short-acting nondepolarising ester neuromuscular blocking drug. *Anesthesiology* 1988;68:23-32.
18. From RP, Pearson KS, Choi WW. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium chloride (BW B1090U) during nitrous oxide Fentanyl-thiopentone and nitrous oxide-halothane anaesthesia. *Br J Anaesth* 1990;64:193-8.
19. Erkola O, Rautoma P, Meretoja O. Interaction between mivacurium and succinylcholine. *Anesth Analg* 1995;80:534-7.
20. Naguib M, Abdulatif M, Selim M. The dose-response studies of the interaction between mivacurium and suxamethonium. *Br J Anaesth* 1995;74:26-30.
21. Caldwell JE, Kitts JB, Heier T. The dose-response relationship of mivacurium chloride in humans during nitrous oxide-fentanyl or nitrous oxide-enflurane anesthesia. *Anesthesiology* 1989;70:31-5.
22. Van Den Broek L, Wierda JM, Smeulders NJ. Clinical pharmacology of rocuronium (ORG 9426): study of the time course of action, dose requirement, reversibility, and pharmacokinetics. *J Clin Anesth* 1994;6:288-96.
23. Ghouri AF, White PF. Comparative effects of desflurane and isoflurane on vecuronium-induced neuromuscular blockade. *J Clin Anesth* 1992;4: 34-8.
24. McKeating K, Bali IM, Dundee JW. The effects of thiopentone and Propofol on the upper airway integrity. *Anaesthesia* 1988;43: 638-40.