



Bogotá D.C., 16 de julio de 2020

Señores

**Equipo de manejo de desabastecimiento de medicamentos
INVIMA**

Reciban un cordial saludo

De acuerdo a la solicitud que ustedes nos envían la cual indican: *“En atención a las manifestaciones de los titulares de registros sanitarios de disminución de la disponibilidad de Besilato de Cisatracurio que se estabilizaría aproximadamente en agosto, se requiere su apoyo para identificar el abordaje actual del uso de los miorelajantes que cuentan con registro sanitario en el país, como alternativas de uso en UCI, estos son:*

1. Bromuro de Rocuronio
2. Bromuro de Vecuronio
3. Besilato de Atracurio
4. Succinil Colina Cloruro
5. Bromuro de Pancuronio
6. Besilato de Cisatracurio

Es importante tener en cuenta la siguiente información:

RELAJACION NEUROMUSCULAR EN SINDROME DE DIFICULTAD RESPIRATORIA DEL ADULTO (SDRA)

EVIDENCIA DE CISATRACURIO EN SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto)

Es fundamental la prevención del VILI (Injuria pulmonar inducida por el ventilador), que se define como: Daño tisular y respuesta biológica, resultado de la aplicación de fuerzas mecánicas inapropiadas al parénquima pulmonar, causada por la tensión, stress, deformación y estiramiento de las fibras del citoesqueleto pulmonar y que contribuye al daño relacionado con la ventilación mecánica.

Existe además un nuevo conocimiento sobre el P-SILI siendo definido como daño pulmonar auto infringido un mecanismo adicional de lesión pulmonar aguda en SDRA y que es importante en los tiempos del COVID-19 dado el mayor número de pacientes con esta patología.

Se plantea que al menos el 30% de los pacientes críticos con falla ventilatoria requerirán relajación neuromuscular por hipoxemia refractaria, según las series de estudios en Italia del Dr. Gattinoni.

La llegada a Colombia de la pandemia COVID-19 hace necesario tener disponibilidad de cisatracurio dado que se estima que 5% de todos los casos de infección por SARS CoV 2 van a requerir cuidado intensivo, los pacientes que presenten requerimiento de ventilación mecánica se plantean que mas del 30% de los pacientes tendrá requerimiento de relajación neuromuscular en infusión continua por al menos 48 horas, dada la dificultad para ventilar estos pacientes, recomendación que ha sido indicada en guías mundiales para el manejo del SDRA (Síndrome de dificultad respiratoria aguda).



Ante la dificultad de lograr las metas de ventilación de protección pulmonar en paciente crítico con síndrome de dificultad respiratoria del adulto y la alta mortalidad de esta patología se requiere disponibilidad de Cisatracurio para manejo de la falla ventilatoria refractaria en las unidades de cuidado intensivo

EVIDENCIA PUBLICADA DE SEGURIDAD, EFICACIA DE CISATRACURIO EN SDRA

Hasta el momento solo 3 acciones mejoran sobrevida en SDRA (síndrome de dificultad respiratoria del adulto) son la ventilación de protección pulmonar, la ventilación en pronación y la relajación neuromuscular por 48 horas. Este beneficio se ve más en pacientes más severo con mayor compromiso de la oxigenación: con PAFI (relacion de PaO₂/FiO₂) por debajo de 120mmHg.

La evidencia mostró mayor sobrevida y más días libres de ventilador en el grupo de cisatracurio y fue estadísticamente significativo (Hazard Ratio 1.41; p = 0.01) sin aumentar el riesgo de parálisis o debilidad asociada en cuidado intensivo.

También se sabe que los índices de oxigenación mejoran con la administración de cisatracurio en pacientes con SDRA, El beneficio es múltiple pero se sabe que se limitan los esfuerzos espiratorios y el aumento de la presión transpulmonar, así como minimizan la injuria pulmonar inducida por el ventilador y la lesión auto infringida pulmonar relacionada con la hipoxemia con efectos positivos en inflamación y marcadores de injuria endotelial en SDRA, también se ha demostrado disminución en los biomarcadores de injuria endotelial y epitelial así como de las citoquinas pro-inflamatorias (3), además que se ha comprobado que disminuye la injuria epitelial y endotelial frente al SDRA; las mediciones de citoquinas como IL-8, IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral disminuyen en los pacientes con manejo con cisatracurio sobretodo en los pacientes más críticos y con PAFI por debajo de 120. El estudio de Forel también demostró modulación de la respuesta inflamatoria en pacientes con SDRA (6), por otra parte se ha mostrado que la actividad en el receptor modula la migración leucocitaria minimizando la respuesta aguda (7).

Otras ventajas son que no requiere ajuste de dosis en anciano por el metabolismo por esteroides plasmáticos lo que favorece menor interacción farmacológica en paciente polimedcado o multimorbido como son los pacientes de UCI.

GUIAS MUNDIALES QUE RECOMIENDAN CISATRACURIO

Annals of Intensive Care

Las guías publicadas en 2019 en la revista Annals of Intensive care (1), dan una revisión de 15 recomendaciones de alta calidad de evidencia para el manejo del SDRA y recomienda el uso de los bloqueadores neuromusculares asociados a la posición prono para todos aquellos pacientes con PAFI (PaO₂/FiO₂) por debajo de 150, dicha recomendación está incluida para disminución de mortalidad, indica que el relajante neuromuscular debe incluirse por infusión continua de forma temprana en las primeras 48 horas de inicio del SDRA por 48 horas de duración con evaluación diaria, le dan a la recomendación un grado de evidencia 2 y es una recomendación fuerte, los estudios incluidos en este documento como artículos primarios muestran reducción de mortalidad a 60 y 90 días así como más días con vida, y más días libres de ventilación mecánica.



BMJ Open Resp Res (2019) (2):

Mortalidad

Los estudios primarios estudiaron una infusión de 48 horas de cisatracurio (N431) ,todos los artículos que evaluaron mortalidad en UCI, estan a favor del uso de cisatracurio con un RR 0.7 (0.55-0.89), igualmente la mortalidad al día 28, mostró disminución en grupo de cisatracurio con RR 0.66 (0.50 -0.87) ,ninguno de los estudios mostró aumento en la debilidad adquirida en UCI siendo no significativamente elevada con el uso de los bloqueadores neuromusculares (RR 1.08; 95% CI 0.83 to 1.41) (9)

SEMICYUC 2020

Guía de cuidado critico español

Primera elección en SDRA refractaria en COVID -19 infusión continua 2-3 mcg kg min

A nivel de Colombia tenemos el consenso colombiano de síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto (SDRA) “Documento de Rionegro 2019” Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 2019 (14),se incluye como recomendaciones:

Se recomienda el uso de cisatracurio en las primeras 48 horas, en paciente con PaO₂/FiO₂ <150mm Hg, durante un periodo de 48 horas (1B)

Se sugiere guiar la terapia de relajación neuromuscular para el manejo de SDRA realizando monitoria de relajacion neuromuscular con TOF (Tren de cuatro) (2C)

Se recomienda que la monitorización del nivel de sedación en UCI sea realizada de forma estandarizada por las escalas como RASS o SAS (1B)

EVIDENCIA FRENTE A OTROS RELAJANTES NEUROMUSCULARES

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.

Un estudio mostro superioridad de cisatracurio contra vecuronio en días de ventilación mecánica y tiempo de estancia en UCI (4), también se comparó contra rocuronio mostrando beneficios a favor de cisatracurio en estabilidad hemodinámica, menores reacciones anafilácticas y menor liberación de histamina, además las guías están con cisatracurio,por lo que otros bloqueadores neuromusculares no están recomendados.

También hay menor acumulación y probabilidad de secuelas y debilidad adquirida en UCI con el uso de cisatracurio que con rocuronio, cuyos pacientes tienen mayor probabilidad de polineuropatía del paciente crítico.



OTRAS RAZONES PARA USO DE CISATRACURIO EN SDRA

El cisatracurio genera bloqueo neuromuscular o relajante del músculo esquelético en la categoría de fármacos de bloqueo; se utiliza ampliamente en anestesia y se ha utilizado en medicina crítica con múltiples indicaciones pero actualmente la más usada es la infusión continua por al menos 48 horas en pacientes con SDRA temprano (10), por todos los beneficios hay una clara indicación de utilización de relajantes neuromusculares en pacientes con hipoxemia refractaria profundamente sedados quienes continúan usando músculos accesorios, tiene como objetivo minimizar la injuria pulmonar inducida por el ventilador (VILI) y la injuria pulmonar auto infringida (P-SILI) factores que se han relacionado con progresión del SDRA, además reduce el consumo de oxígeno, presenta efectos inmunomoduladores-antiinflamatorios, mejora el reclutamiento y permite la abolición esfuerzos respiratorios, minimiza las presiones de vía aérea y la presión meseta.

Un metaanálisis mostró que el uso de cisatracurio en infusión en paciente con SDRA (16)

Reduce riesgo muerte a 28 días

Favorece egreso UCI

Menor estancia hospitalaria

Menor riesgo barotrauma (RR: 0.43, 95% CI, 0.20 - 0.90; P = 0.02).

Como ventaja el metaanálisis mostro que la infusión de cisatracurio no aumenta la debilidad muscular adquirida en UCI (RR, 1.08; 95% CI, 0.83 - 1.41; P = 0.57; I2 = 0) y no aumenta tiempo de ventilación mecánica (95% CI, 5.48 - 5.99; P = 0.93; I2 = 49%).

Con la emergencia del COVID-19, se requiere y es fundamental la disponibilidad de cisatracurio en el manejo del SDRA, en los pacientes con mayor índice de severidad la relajación neuromuscular temprana aparece como una opción dentro del manejo avanzado en hipoxemia severa refractaria. (11) La Guía OPS y OMS para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con Coronavirus (COVID-19) en las Américas, recomienda el uso de cisatracurio bolo de 10 mg en pacientes que no se acoplan al ventilador y considerar infusión por 48 horas en pacientes que lo requieren por SDRA.(15).

En los pacientes con COVID-19 se utilizan medicamentos que pueden tener interacción farmacológica y presentar efectos adversos de predominio arritmico, dada la ventaja que presenta el Cisatracurio en cuanto a su metabolismo de esterases plasmáticas con menor interacción farmacológica y beneficios en seguridad en paciente anciano es ideal para el manejo de SDRA severo

EN CONCLUSIÓN

En referencia al requerimiento del uso de otras moléculas para relajación neuromuscular, debido al desabastecimiento de cisatracurium, en el contexto de pacientes ventilados durante la crisis sanitaria que afronta Colombia debido al SARS-CoV2/COVID-19, es necesario considerar que el cisatracurium es el agente para bloqueo neuromuscular que presenta menos toxicidad, requiere menos dosis para alcanzar un efecto clínico con menos liberación de histamina y laudanosídeos, disminución de los biomarcadores de injuria endotelial y epitelial, así como citoquinas pro inflamatorias (1), y modulación de la respuesta inflamatoria en pacientes con SDRA(2); esto comparado con otros relajantes musculares. Existe además una amplia evidencia de menos incidencia de polineuropatía y síndrome post-cuidado intensivo en estos pacientes (3).

Con estas consideraciones, podemos puntualizar las siguientes alternativas:



1. El laboratorio Aspen informa que tiene a disposición aproximadamente 8000 cajas (5 amp por Caja) de Nimbium molécula original la cual se importaría de Australia y 600 cajas (5 amp por caja) que importaría de Malasia y las cuales son manufacturadas en Parma Italia, se estima que podrían estar disponibles en Colombia para aproximadamente finales de julio. Apoyados en la Resolución 2020020185 del 23 de junio de 2020, se reanudan las solicitudes de autorización de fabricación, producción y/o importación de medicamentos, y se da prioridad a aquellas relacionadas con la atención de la emergencia sanitaria ocasionada por el COVID-19, entonces permitiría dar celeridad para la importación de insumos y equipos para su rápida nacionalización.
2. La segunda alternativa ante el desabastecimiento es colocar en posición prona a los pacientes y sólo si es necesario, por aumento de las presiones pico elevadas, usar bolo de cisatracurio.
3. Una tercera opción es el uso de rocuronio en infusión por 48 horas, sólo en caso de ausencia de disponibilidad de cisatracurio. Se desaconseja el uso de Rocuronio con esteroides ya que ésta asociación incrementa la incidencia de polineuropatía; sopesar riesgo beneficio ya que los resultados del estudio Recovery informan que todo paciente ventilado con sospecha o diagnóstico de SARS COv requieren esteroides.
4. Si el paciente presenta disfunción hepática o renal se desaconseja el uso de rocuronio y se tendría que usar Besilato de atracurium como molécula alternativa.
5. Se desaconseja el uso de vecuronio en infusión.

Atentamente,

M Vasco R.

Mauricio Vasco Ramírez
Presidente S.C.A.R.E.

REFERENCIAS

1. Papazian L, Aubron C, Brochard L, et al. Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care*. 2019;9(1):69. Published 2019 Jun 13. doi:10.1186/s13613-019-0540-9
2. Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, et al. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6(1):e000420. Published 2019 May 24. doi:10.1136/bmjresp-2019-000420
3. Sottile PD, Albers D, Moss MM. Neuromuscular blockade is associated with the attenuation of biomarkers of epithelial and endothelial injury in patients with moderate-to-severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2018;22(1):63. Published 2018 Mar 10. doi:10.1186/s13054-018-1974-4



4. Sottile PD, Kiser TH, Burnham EL, Ho PM, Allen RR, Vandivier RW, et al. An observational study of the efficacy of cisatracurium compared with vecuronium in patients with or at risk for acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 197(7):897–904.
5. Needham CJ, Brindley PG. Best evidence in critical care medicine: The role of neuromuscular blocking drugs in early severe acute respiratory distress syndrome. *Can J Anaesth.* 2012;59(1):105-108. doi:10.1007/s12630-011-9615-2
6. Forel J-M, Roch A, Marin V, Michelet P, Demory D, Blache J-L, et al. Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2006;34:2749–2757. doi: 10.1097/01.CCM.0000239435.87433.0D.
7. Fanelli V, Morita Y, Cappello P, Ghazarian M, Sugumar B, Delsedime L, et al. Neuromuscular blocking agent cisatracurium attenuates lung injury by inhibition of nicotinic acetylcholine receptor- $\alpha 1$. *Anesthesiology.* 2016;124:132–140. doi: 10.1097/ALN.0000000000000907.
8. Strawbridge AD, Sanghavi D, Hauser JM. Cisatracurium. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020.
9. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1107-1116. doi:10.1056/NEJMoa1005372
10. ¿Szakmany T, Woodhouse T. Use of cisatracurium in critical care: a review of the literature. *Minerva Anesthesiol.* 2015;81(4):450-460.
11. Berlin, DA et al Severe Covid-19. *NEJM* 2020
12. Wujtewicz at al. Covid 19- what should anaesthesiologists and intensivists know about it?. *Anaesthesiol Intensive Ther* 2020; 52, 1: 34–41
13. Li, Lui Zhang. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet* 2020; 395: 1517–20
14. Ortiz G, et al Consenso Colombiano de Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) “Documento de Rionegro 2019” *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 2019
15. Guía para el cuidado crítico de pacientes adultos graves con Coronavirus (COVID-19) en las Américas (Versión corta) OPS OMS 2020
16. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, Forel JM, Papazian L, Sevransky J, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care [Internet].* 2013;17(2):R43. Available from: <http://ccforum.com/content/17/2/R43>
17. PROTOCOLOS DE ANALGOSEDACIÓN EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2 (COVID-19) EN CASO DE DESABASTECIMIENTO. GRUPO DE TRABAJO DE SEDACIÓN, ANALGESIA Y DELIRIUM DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE MEDICINA INTENSIVA, CRÍTICA Y UNIDADES CORONARIAS (SEMICYUC). 2020