



## LECTURA CRÍTICA DE ARTÍCULO

**Bloqueantes neuromusculares y síndrome de distrés respiratorio**

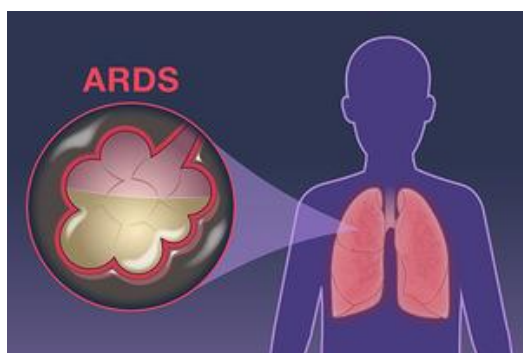
**Artículo original:** National Heart, Lung and Blood Institute PETAL Clinical trials network. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine* 2019; 380(21): 1997-2008. ([Pubmed](#))

González Cofrade M, García Álvarez R.

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

**Resumen**

El uso precoz de bloqueantes neuromusculares (BNM) en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) moderado-severo se había asociado a una disminución de la mortalidad en el ensayo ACURASYS en 2010. El recientemente publicado estudio ROSE (Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade) pone en evidencia esta práctica.

**Introducción**

El uso precoz de bloqueantes neuromusculares (BNM) en el síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA) moderado-severo se había asociado a una disminución de la mortalidad en el ensayo ACURASYS en 2010.

El recientemente publicado estudio ROSE (Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade) pone en evidencia esta práctica.

**Material y Métodos**

El ensayo ROSE es un estudio randomizado en el que se asignan al azar pacientes con SDRA moderado-grave (definido como una presión parcial de oxígeno arterial/fracción inspirada de oxígeno ( $PaO_2/FiO_2$ ) < 150 mmHg), a un grupo con perfusión continua intravenosa de cisatracurio (BNM) durante 48 horas bajo sedación profunda (grupo de intervención) o a un grupo sin BNM bajo sedación ligera (grupo control). Se utilizó la misma estrategia de ventilación mecánica (VM) en ambos grupos, incluida una PEEP alta (PEEP > 0 = 8 cm H<sub>2</sub>O) y fluidoterapia conservadora.

Este ensayo pretende ser una reevaluación del uso precoz de BNM en SDRA; se diseñó para que fuera consistente con ciertos elementos del ensayo ACURASYS, con similitudes como el uso del mismo BNM, misma pauta y duración del tratamiento, y diferencias como el uso de sedación ligera en el grupo control.

El objetivo principal del estudio fue determinar la muerte intrahospitalaria por cualquier causa a los 90 días. Los items secundarios estudiados fueron la disfunción orgánica, muerte intrahospitalaria hasta el día 28, los días libres de disfunción orgánica, días fuera de la unidad de cuidados intensivos (UCI), días libres de VM y días fuera del hospital hasta el día 28. Las variables estudiadas a los 3, 6 y 12 meses fueron supervivencia, discapacidad, calidad de vida, percepción de salud por parte del paciente, dolor, estrés postraumático, función cognitiva y reincorporación al trabajo.

## Resultados

En un periodo de aproximadamente 2 años se seleccionaron 4848 pacientes en 48 hospitales de EEUU y se incluyeron 1006 pacientes en el análisis primario, 501 asignados aleatoriamente al grupo de intervención y 506 al grupo control. La razón más común para la exclusión fue la mejoría en la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>. Las características basales fueron similares en ambos grupos.

En el grupo de intervención, 488 pacientes (97,4%) recibieron perfusión intravenosa de cisatracurio con una mediana de tiempo de infusión de 47.8 horas. La infusión se detuvo temprano en 74 pacientes (14,8%) debido a la mejoría clínica. En el grupo control, 86 pacientes (17%) recibieron BNM durante las primeras 48 horas.

Los pacientes en el grupo de intervención estaban sometidos a sedación más profunda que en el grupo control. Durante las primeras 24 horas, los pacientes en el grupo de intervención tuvieron menores requerimientos de PEEP que los del grupo control, una ventilación minuto menor, menor FiO<sub>2</sub> y presiones más altas. Sin embargo, no hubo diferencias

entre grupos en la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> desde el primer día hasta el séptimo. La mejoría en la oxigenación fue similar en los pacientes que se incluyeron temprano y los que se incluyeron tarde después del inicio del SDRA.

Respecto a la variable principal, a los 90 días se produjo la muerte hospitalaria por cualquier causa en 213 pacientes (42,5%) en el grupo de la intervención y en 216 pacientes (42,8%) en el grupo control. Por lo tanto, no se encontraron diferencias en la mortalidad entre los pacientes con SDRA moderado-grave que recibieron una perfusión continua intravenosa de BNM y los que no la recibieron. El ensayo fue diseñado para detenerse si se establecía la superioridad de cualquiera de los grupos en los análisis simultáneos en ambos, pero finalmente se detuvo en el segundo análisis intermedio por futilidad.

A los 28 días no hubo diferencias entre los grupos en mortalidad hospitalaria, días sin ventilación, días fuera de la UCI o días fuera del hospital.

Se utilizó la posición prono en 159 pacientes (15,8%) con uso similar en ambos grupos. Se informaron eventos cardiovasculares más graves en el grupo de intervención que en el grupo control (14 frente a 4 eventos,  $p = 0,02$ ), aunque las tasas de fibrilación auricular y taquicardia supraventricular no difirieron entre los grupos.

## Discusión

La práctica actual sobre BNM en SDRA está basada en los resultados del ensayo ACURASYS; publicado en 2010, sobre 340 pacientes de 20 unidades de cuidados intensivos (UCI) de Francia, en pacientes con SDRA moderado-grave (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 150), se evaluó el uso de cisatracurio y se encontró una reducción del 9,1% en mortalidad a los 90 días (no estadísticamente

significativo,  $p= 0.08$ ) y reducción del daño pulmonar en pacientes con  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120$ . La razón para el descenso de mortalidad no fue clara, pero se pensó que el cisatracurio disminuía el daño asociado a la VM.

El presente estudio ROSE reevalúa el uso de cisatracurio en SDRA precoz moderado-grave y no encuentra diferencias en mortalidad ni en incidencia de daño pulmonar, de hecho, el estudio se finaliza por futilidad cuando era obvio que no habría beneficio en los pacientes con BNM.

Los resultados contradictorios de ambos estudios podrían ser explicados por varios factores:

- La definición de SDRA en ambos estudios es distinta: en el ensayo ACURASYS se usó la definición de la conferencia de consenso americana-europea y en el ROSE, la definición de Berlín.
- El reclutamiento en ROSE fue más precoz (8 horas) frente a ACURASYS (16 horas): los pacientes que mejoraron rápidamente antes de la randomización, fueron excluidos en ACURASYS pero incluidos en ROSE; y a la inversa, el reclutamiento más precoz en ROSE pudo hacer que se reclutara a pacientes que hubieran muerto antes de ser reclutados en ACURASYS.
- El manejo no farmacológico y farmacológico fue distinto: en ACURASYS ambas ramas tuvieron sedación profunda, mientras que en ROSE, solo los que recibían BNM estaban sedados profundamente. La sedación profunda especialmente en SDRA precoz está asociado a trigger inverso<sup>4</sup> (esto es que el ciclo

mecánico del respirador puede inducir esfuerzos respiratorios del paciente), lo que puede provocar sobredistensión y barotrauma y podría aumentar la mortalidad en el grupo control (no relajado) de ACURASYS, comparado con el grupo control no relajado y con sedación ligera de ROSE.

- Ambos estudios usan estrategias de ventilación distintas: en la primera semana, los niveles de PEEP fueron más altos en ROSE (2-3 cm H<sub>2</sub>O) y reciben menos FiO<sub>2</sub> y menos volumen tidal en ambos grupos, probablemente mejorando el reclutamiento y disminuyendo el atelectrauma (estrategias acordes con el manejo actual del SDRA). El manejo ventilatorio ha cambiado en el intervalo de tiempo entre ambos estudios (en ACURASYS se reclutó entre marzo de 2000 y marzo de 2008; y en ROSE se reclutaron pacientes entre enero de 2016 y abril de 2018).
- Es de destacar el poco uso de decúbito prono en el estudio ROSE (solo en el 15,8% de pacientes, con uso similar en ambos grupos), frente al ACURASYS, en el que casi la mitad se pronaron. Y ello a pesar de que ROSE es posterior a la publicación del estudio PROSEVA<sup>5</sup>, donde se demostró que el prono precoz estaba asociado a menor mortalidad;
- El tamaño muestral es más pequeño en ACURASYS y aumenta más de tres veces en ROSE.

## Conclusión

El estudio ROSE pone en cuestión la eficacia de la práctica generalizada del uso de BNM en SDRA moderado-

grave. Los BNM pueden tener un papel en el manejo del SDRA en el contexto clínico correcto (hipoxemia refractaria y asincronía con el ventilador), pero la ventilación, la sedación y la relajación deben ser individualizadas.

Hasta ahora, la única terapia farmacológica que había demostrado beneficio en mortalidad en el SDRA eran los BNM. A partir de este estudio ROSE, queda en evidencia su uso generalizado, por lo que las maniobras no farmacológicas centradas en la ventilación protectora y la optimización de la PEEP deberían seguir siendo la piedra angular del manejo del SDRA.

## Bibliografía

1. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al. N Engl J Med 2010; 363(12): 1107-16. ([NEJM](#))
2. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. Moss M et al. The National Heart, Lung and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network. N Engl J Med 2019; 380: 1997-2008. ([NEJM](#))
3. Neuromuscular blocking agents for acute respiratory distress syndrome: how did we get conflicting results? Torbic H, Krishnan S, Duggal A. Crit Care 2019; 23 (1): 305. ([PubMed](#))
4. Akoumianaki E, Lyazidi A, Rey N, Matamis D, Perez-Martinez N, Giraud R, et al. Mechanical ventilation-induced reverse-triggered breaths: a frequently unrecognized form of neuromechanical coupling. Chest 2013;143:927-938. ([PubMed](#))
5. Guerin C, Reignier J, Richard JC et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med 2013; 368: 2159-68. ([NEJM](#))

---

### Correspondencia al autor

*María González Cofrade*  
[mariagoncof@gmail.com](mailto:mariagoncof@gmail.com)  
Médico Residente. Unidad de Cuidados Intensivos de Anestesia. Servicio de Anestesiología y Reanimación.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

*Raquel García Álvarez*  
[raquelgarciaalvarez@gmail.com](mailto:raquelgarciaalvarez@gmail.com)  
Médico Adjunto. Unidad de Cuidados Intensivos de Anestesia. Servicio de Anestesiología y Reanimación.  
Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Aceptado para el blog en febrero de 2020