

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Linee guida pratiche della società americana di Anestesia del 2023 per il monitoraggio e l'Antagonismo del Blocco Neuromuscolare

Scopo

Questa linea guida pratica fornisce raccomandazioni basate sull'evidenza per quanto riguarda la gestione appropriata del monitoraggio neuromuscolare e l'antagonismo dei farmaci bloccanti neuromuscolari durante e dopo l'anestesia generale. La guida si concentra principalmente sul processo di antagonizzazione del blocco neuromuscolare per ridurre il blocco neuromuscolare residuo (rapporto treno di quattro inferiore a 0,9), affrontando il tipo e il sito di monitoraggio appropriato e l'uso e il dosaggio di diversi farmaci antagonisti a seconda della profondità del blocco neuromuscolare. Sono inclusi suggerimenti per l'attuazione del monitoraggio quantitativo.

Considerazioni generali

I farmaci bloccanti neuromuscolari, sia depolarizzanti (ad es. succinilcolina) che non depolarizzanti (ad es. rocuronio, vecuronio, pancuronio, cisatracurio, atracurio), sono tra i farmaci più comunemente usati in anestesia. Sono utilizzati per facilitare la gestione delle vie aeree, per migliorare le condizioni chirurgiche e, in alcuni casi, per assicurare l'immobilità durante i punti critici di un'operazione. Tuttavia, il loro uso può essere associato a complicanze talvolta gravi, soprattutto quando i loro effetti paralitici non sono scomparsi o non sono stati adeguatamente antagonizzati al termine dell'intervento chirurgico. Un recupero inadeguato dagli effetti dei farmaci bloccanti neuromuscolari è associato a esiti avversi tra cui ostruzione delle vie aeree superiori, reintubazione, atelettasia, polmonite, permanenza prolungata nell'unità di cura post-anestesia (PACU) e diminuzione della soddisfazione del paziente. Mentre il blocco neuromuscolare residuo è comunemente non riconosciuto, ci sono prove convincenti che prevenirne l'insorgenza porta a migliori risultati per i pazienti.

Sebbene gli stimolatori dei nervi periferici (in grado di fornire un singolo stimolo e talvolta uno stimolo tetanico) siano stati introdotti negli anni '50, l'era moderna della valutazione del blocco neuromuscolare è iniziata con l'introduzione del treno dei quattro da parte di Ali et al. nel 1970. Il treno dei quattro comporta l'erogazione di quattro brevi impulsi elettrici a un nervo periferico alla frequenza di 2 Hz e la valutazione delle "scosse" che ne derivano. Con l'aumentare della paralisi, le contrazioni sequenziali nel treno diminuiscono di ampiezza con la progressiva scomparsa della quarta, poi della terza, poi della seconda e infine della prima contrazione. L'ampiezza delle contrazioni può essere misurata quantitativamente per consentire il calcolo del rapporto del treno di quattro: l'ampiezza della quarta contrazione divisa per quella del primo. Un rapporto di treno di quattro decrescente indica gradi maggiori di paralisi.

Tali misurazioni quantitative consentivano un mezzo oggettivo per determinare la presenza di blocco neuromuscolare residuo dopo l'intervento chirurgico. Un rapporto fondamentale di Viby-Mogensen et al. pubblicato su *Anesthesiology* nel 1979 riportava un'incidenza del 42% all'arrivo al PACU in una coorte di 72 pazienti. Questi autori hanno definito il blocco neuromuscolare residuo come un rapporto treno-di-quattro inferiore a 0,7, sulla base di lavori precedenti che

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Raccomandazioni

Raccomandazioni	Forza raccomandazione	Forza dell'evidenza
1. Quando vengono somministrati farmaci bloccanti neuromuscolari, si sconsiglia la sola valutazione clinica per evitare un blocco neuromuscolare residuo, a causa dell'insensibilità della valutazione	Forte	Moderata
2. Raccomandiamo il monitoraggio quantitativo rispetto alla valutazione qualitativa per evitare un blocco neuromuscolare residuo	Forte	Moderata
3. Quando si utilizza il monitoraggio quantitativo, si consiglia di confermare un rapporto treno di quattro maggiore o uguale a 0,9 prima dell'estubazione prima dell'estubazione.	Forte	Moderata
4. Si consiglia di utilizzare il muscolo adduttore del pollice per il monitoraggio neuromuscolare.	Forte	Moderata
5. Si sconsiglia l'utilizzo dei muscoli oculari per il monitoraggio neuromuscolare.	Forte	Moderata
6. Raccomandiamo sugammadex rispetto alla neostigmina a profondità profonde, moderate e basse del blocco neuromuscolare indotto da rocuronio o vecuronio, per evitare un blocco neuromuscolare residuo*	Forte	Moderata
7. Sugeriamo la neostigmina come una ragionevole alternativa al sugammadex alla profondità minima del blocco neuromuscolare	Condizionale	Bassa
8. Per evitare residui neuromuscolari. Quando si somministra atracurio o cisatracurio e si utilizza una valutazione qualitativa, suggeriamo l'antagonismo con la neostigmina alla profondità minima del blocco neuromuscolare. In assenza di monitoraggio quantitativo, devono trascorrere almeno 10 minuti dall'antagonismo all'estubazione. Quando si utilizza il monitoraggio quantitativo, l'estubazione può essere eseguita non appena viene confermato un rapporto treno-di-quattro maggiore o uguale a 0,9 prima dell'estubazione	Condizionale	Molto bassa

*Profondo: conteggio posttetanico maggiore o uguale a 1 e conteggio treno-di-quattro 0; moderato: treno di quattro contare da 1 a 3; poco profondo: conteggio del treno di quattro 4 e rapporto del treno di quattro inferiore a 0,4; minimo: rapporto del treno dei quattro da 0,4 a meno di 0,9.

mostravano che la capacità vitale e la forza inspiratoria erano tornate quasi normali a questo valore. Tuttavia, negli anni successivi, questa definizione è stata rivista verso l'alto, poiché altri hanno dimostrato che un rapporto misurato del treno dei quattro inferiore a 0,9 era associato a sintomi clinici di debolezza, ridotta risposta ventilatoria ipossica, aumento del rischio di ostruzione delle vie aeree superiori, compromissione dei riflessi protettivi delle vie aeree, aumento del rischio di aspirazione, esperienza di sintomi spiacevoli di debolezza muscolare, e una

prolungata permanenza in PACU. La funzione neuromuscolare normale è definita come un rapporto del treno di quattro maggiore o uguale a 0,9, tipicamente misurato a livello del muscolo adduttore del pollice dopo la stimolazione del nervo ulnare. Dal lavoro di Viby-Mogensen et al. diversi rapporti pubblicati, utilizzando l'attuale definizione, hanno confermato che il blocco neuromuscolare residuo alla fine dell'intervento chirurgico e/o nella PACU rimane un evento frequente dopo l'uso di agenti bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, con un'incidenza pari al 64% dei pazienti.

Numerosi fattori contribuiscono a questa elevata incidenza di blocco neuromuscolare residuo. Ancora più importante, c'è la generale mancanza di riconoscimento della straordinaria variabilità nella durata d'azione degli agenti bloccanti neuromuscolari.

Questa variabilità significa che nessun periodo di tempo specifico (ad esempio, "sono trascorse 2 ore dall'ultima dose di un farmaco bloccante neuromuscolare non depolarizzante") garantirà un adeguato recupero spontaneo. Allo stesso modo, non esiste un periodo di tempo che assicurerà che la somministrazione di qualsiasi farmaco antagonista si tradurrà in un recupero completo della funzione neuromuscolare.

Un secondo fattore è l'uso frequente di valutazioni "cliniche" della paralisi. Generazioni di anestesisti e altri anestesisti hanno utilizzato il sollevamento prolungato della testa o la forza di presa o le misurazioni respiratorie (ad es., volume corrente, forza inspiratoria) come indicatori

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

di recupero adeguato. Tuttavia, un corposo lavoro ha dimostrato che queste misure sono insensibili a gradi importanti di paralisi. Ad esempio, Debaene et al. hanno scoperto che la sensibilità di un sollevamento della testa di 5 secondi per rilevare un blocco neuromuscolare residuo era solo dell'11% nei pazienti con un rapporto treno-di-quattro inferiore a 0,9 e del 19% nei pazienti con un rapporto treno-di quattro inferiore a 0,7. Kopman et al. hanno scoperto che i volontari sani potevano sostenere un sollevamento della testa con un rapporto treno-di-quattro di appena 0,45.

In terzo luogo, c'è l'uso diffuso di stimolatori dei nervi periferici per valutare il blocco con l'errata convinzione che "quattro contrazioni visibilmente uguali" alla stimolazione del treno di quattro o un "tetano sostenuto" indichino il pieno recupero. Diversi studi hanno stabilito che una debolezza clinicamente significativa non può essere identificata con una valutazione soggettiva della risposta a uno stimolatore del nervo periferico. Utilizzando la valutazione soggettiva del treno dei quattro, la differenza non può essere apprezzata in modo affidabile fino a di 0,4. Di conseguenza, la mancanza di differenza soggettiva nella risposta del treno dei quattro rappresenta l'ampia gamma di rapporti del treno dei quattro da 0,4 a 1.

Sebbene la valutazione quantitativa del blocco e il valore riconosciuto del rapporto del treno dei quattro esistano da oltre 50 anni, non ha ottenuto un uso clinico diffuso, in gran parte a causa dei limiti della tecnologia di misurazione. Alcuni monitor erano complessi da utilizzare, avevano interfacce utente scadenti o richiedevano tempi di avvio/calibrazione non coerenti con un programma clinico intenso. Alcuni erano limitati nel momento in cui possono essere utilizzati (ad esempio, se il pollice non può muoversi, i metodi che dipendono dalla misurazione dell'accelerazione o della forza di tale movimento sono imprecisi). Fortunatamente, questa situazione sta gradualmente cambiando con la recente introduzione di una tecnologia quantitativa notevolmente migliorata.

Infine, come i problemi associati alla variabilità dei rilassanti, la relazione tra la profondità del blocco e l'antagonismo farmacologico non è ben compresa da molti.

L'uso appropriato di un agente antagonista (sia il farmaco scelto che la dose somministrata) dipende da un'accurata valutazione della profondità del blocco neuromuscolare. Il risultato sono frequenti regimi di antagonismo a "dose fissa e in cieco" (ad es. 5 mg di neostigmina o 200 mg di sugammadex, somministrati senza precedenti valutazioni di blocco), che potrebbero non portare a un recupero completo o l'antagonismo può richiedere molto più tempo del previsto. Sebbene l'introduzione del sugammadex abbia chiaramente ridotto l'incidenza del blocco neuromuscolare residuo rispetto alla neostigmina, il problema non è stato eliminato e il blocco neuromuscolare residuo rimane un importante problema clinico.

Monitoraggio neuromuscolare: risultati del paziente

Domanda chiave

Quali sono gli effetti comparativi della valutazione clinica (ad es., sollevamento della testa), della valutazione qualitativa (ad es., stimolatore dei nervi periferici) e del monitoraggio quantitativo (misurazione dei rapporti del treno di quattro) sul blocco neuromuscolare residuo, sulle complicanze polmonari e su altri eventi avversi?

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Raccomandazioni

Quando vengono somministrati farmaci bloccanti neuromuscolari, si sconsiglia la sola valutazione clinica per evitare il blocco neuromuscolare residuo, a causa dell'insensibilità della valutazione.

- Forza della raccomandazione: Forte
- Forza dell'evidenza: Moderata

Si raccomanda il monitoraggio quantitativo rispetto alla valutazione qualitativa per evitare un blocco neuromuscolare residuo.

- Forza della raccomandazione: Forte
- Forza dell'evidenza: Moderata

Sintesi delle evidenze

I pazienti monitorati quantitativamente avevano un blocco neuromuscolare residuo inferiore rispetto ai pazienti valutati qualitativamente o clinicamente.

Valutazione clinica o valutazione qualitativa contro monitoraggio quantitativo

Blocco neuromuscolare residuo. Cinque studi controllati randomizzati e tre studi osservazionali hanno riportato minori incidenze di blocco neuromuscolare residuo con monitoraggio quantitativo rispetto alla valutazione qualitativa o alla valutazione clinica

Sebbene sia le soglie del rapporto del treno dei quattro sia il luogo (sala operatoria o PACU) in cui il blocco neuromuscolare residuo sono stati valutati in modo diverso tra gli studi, vi è una coerenza generale nei rapporti di rischio stimati. Uno studio prospettico e uno studio di coorte retrospettivo hanno incluso confronti di monitoraggio con la sola valutazione clinica; un progetto prima-dopo ha confrontato il monitoraggio quantitativo con lo stimolatore dei nervi periferici o la valutazione clinica: tutti hanno definito il blocco neuromuscolare residuo come un rapporto treno-di-quattro inferiore a 0,9 valutato nel PACU. Riconoscendo la diversità clinica e metodologica tra gli studi, dati gli effetti coerenti riportati, i risultati sono stati raggruppati sia per i soli studi randomizzati controllati (a coppie) che in una metanalisi di rete. Questo approccio ha prodotto risultati simili (moderata forza dell'evidenza per minore blocco neuromuscolare residuo); solo nello studio di coorte retrospettivo ad alcuni pazienti è stato somministrato sugammadex.

Complicazioni polmonari. Un ampio studio multinazionale prospettico di coorte non ha rilevato una differenza nell'esito di una complicanza polmonare composita (insufficienza respiratoria, ipossia, infezione o infiltrati polmonari, atelettasia, polmonite ab ingestis, broncospasmo o edema polmonare) nei pazienti con valutazione quantitativa rispetto a quella qualitativa (forza molto bassa delle evidenze per complicanze polmonari). Uno studio di miglioramento della qualità prima-dopo condotto da un singolo istituto ha riportato meno complicanze polmonari utilizzando il monitoraggio quantitativo rispetto alla valutazione qualitativa. Tre studi controllati randomizzati, hanno riportato l'incidenza di ipossia (due dei tre hanno riportato un'incidenza inferiore con il monitoraggio nessun evento; scarsa forza di evidenza). Un singolo studio ha riportato episodi di broncospasmo (1 evento, 72 partecipanti) e uno studio prospettico di coorte ha riportato polmonite (2 eventi, 155 partecipanti; entrambi con forza di evidenza molto bassa). Gli eventi erano rari e non è stata eseguita una sintesi di prove quantitative. Va notato che non esiste una definizione universalmente accettata di complicanze polmonari postoperatorie.

Da: *Anesthesiology* 2023; 138:13–41

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Commento. Esistono evidenze convincenti che il monitoraggio neuromuscolare quantitativo riduce il rischio di blocco neuromuscolare residuo. Le riduzioni relative appaiono consistenti e sostanziali rispetto alla valutazione qualitativa o alla valutazione clinica. Le limitazioni delle evidenze includono aspetti clinici e metodologici della condotta dello studio (ad esempio, soglia del rapporto treno-di-quattro utilizzata per definire il blocco neuromuscolare residuo, mancanza di uso di sugammadex, tipo di dispositivo, modalità di valutazione qualitativa e valutazione clinica) che si riflettono nella moderata forza dell'evidenza.

Un problema importante con l'acceleromiografia è che le misurazioni del rapporto del treno dei quattro di base (chiamato anche controllo) (cioè prima del rilassamento muscolare) spesso superano 1,0. È comune con valori basali compresi tra 1,1 e 1,15, ma sono stati riportati valori basali significativamente più alti. Pertanto, la definizione clinica di recupero adeguato della funzione neuromuscolare può variare quando i risultati del monitoraggio con l'acceleromiografia non sono normalizzati, e il rapporto treno-di-quattro può recuperare a valori superiori a 1,0. La normalizzazione dei rapporti treno di quattro rispetto al valore basale (controllo) ottenuto prima del blocco neuromuscolare si ottiene dividendo le misurazioni postoperatorie per il valore basale. Ad esempio, se il rapporto del treno dei quattro di base è 1,15 e il rapporto del treno dei quattro postoperatorio grezzo è 0,95, il rapporto del treno dei quattro normalizzato è $0,95/1,15 = 0,83$. La normalizzazione di solito produce rapporti del treno di quattro inferiori, e quindi è più probabile che le osservazioni normalizzate rispetto alle osservazioni non normalizzate vengano classificate come positive per il blocco neuromuscolare residuo. Quando il blocco neuromuscolare viene misurato con l'elettromiografia o con l'acceleromiografia normalizzata, un recupero adeguato della funzione neuromuscolare è un rapporto del treno di quattro maggiore o uguale a 0,9.

Blocco depolarizzante. La succinilcolina è l'unico agente bloccante neuromuscolare depolarizzante utilizzato clinicamente. Viene rapidamente metabolizzato nel flusso sanguigno dalla pseudocolinesterasi. Data l'assenza di un farmaco antagonista, il blocco della succinilcolina deve risolversi spontaneamente. L'emivita funzionale è tipicamente breve (meno di 10 minuti) ma può essere prolungata nei pazienti con variazioni genetiche o correlate a patologie nell'attività della pseudocolinesterasi. Il monitoraggio del blocco dopo succinilcolina rivela un diverso modello di recupero rispetto a un agente non depolarizzante, con ritorno graduale ma uguale dell'altezza della contrazione man mano che il blocco si risolve in pazienti con normale attività pseudocolinesterasica. Tuttavia, con varianti genetiche come la pseudocolinesterasi atipica omozigote, è comune che la riduzione d'intensità di risposta al treno di quattro appaia al recupero dell'attività muscolare mimando un blocco depolarizzante di fase 2. Il blocco consiste nel misurare l'altezza della linea di base di una singola contrazione e utilizzare la percentuale di quella singola contrazione per valutare il ritorno della forza. Quando il tasso di regressione del blocco non rientra nell'intervallo normale, indicherà al medico della presenza di un'attività pseudocolinesterasica anomala. Poiché questo è spesso impraticabile per i medici che somministrano solo una singola dose di succinilcolina senza il successivo uso di bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti, la task force suggerisce di utilizzare il monitoraggio neuromuscolare per guidare l'estubazione quando vi sono segni clinici di recupero ritardato dalla succinilcolina.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Monitoraggio neuromuscolare: conferma del rapporto del treno dei quattro maggiore o uguale a 0,9 prima dell'estubazione

Domanda chiave

Quando si utilizza il monitoraggio quantitativo, la conferma di un rapporto treno-di-quattro maggiore o uguale a 0,9 diminuisce il rischio di blocco neuromuscolare residuo?

Raccomandazioni

Quando si utilizza il monitoraggio quantitativo, si consiglia di confermare un rapporto treno di quattro maggiore o uguale a 0,9 prima dell'estubazione.

- Forza della raccomandazione: Forte
- Forza dell'evidenza: Moderata

Sintesi delle evidenze

I pazienti il cui rapporto treno di quattro è stato confermato prima dell'estubazione hanno sperimentato un blocco neuromuscolare residuo inferiore rispetto a quando il rapporto treno di quattro non è stato confermato dopo neostigmina o sugammadex.

Rapporto del treno dei quattro Confermato rispetto a Non confermato

Blocco neuromuscolare residuo. Quando è stato utilizzato sugammadex ed è stato confermato un rapporto treno-di-quattro maggiore o uguale a 0,9 prima dell'estubazione, la percentuale di incidenza del blocco neuromuscolare residuo (rapporto treno-di-quattro inferiore a 0,9) è stata dello 0,5%. Se un rapporto treno-di-quattro maggiore o uguale a 0,9 non è stato confermato prima dell'estubazione, sebbene sia stato utilizzato il monitoraggio quantitativo, la percentuale di incidenza è stata del 2,2%. Con la neostigmina, le percentuali di incidenza raggruppate erano rispettivamente del 5,3% e del 44,9%, con e senza conferma (moderata forza dell'evidenza per il rapporto del treno dei quattro superiore o uguale a 0,9 conferma prima dell'estubazione).

Commento. Questi risultati sono coerenti con un minore blocco neuromuscolare residuo quando un rapporto treno di quattro maggiore o uguale a 0,9 è confermato prima dell'estubazione, ma è importante notare le limitazioni in queste analisi. Mancano evidenze dirette da studi randomizzati che confrontano la conferma o la non conferma dei rapporti treno-di-quattro prima dell'estubazione. L'analisi è un confronto indiretto che non include potenziali fattori di confusione tra studi come la profondità del blocco all'antagonismo. Tuttavia, gli effetti sono sostanziali e clinicamente significativi per entrambi i farmaci, difficilmente spiegati da un residuo confondente.

Monitoraggio neuromuscolare: Performance tecnica

Domanda chiave

Quali fattori influenzano le prestazioni del monitoraggio quantitativo?

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Raccomandazioni

Si consiglia di utilizzare il muscolo adduttore del pollice per il monitoraggio neuromuscolare.

- Forza della raccomandazione: Forte
- Forza dell'evidenza: Moderata

Raccomandiamo di non utilizzare i muscoli oculari per il monitoraggio neuromuscolare.

- Forza della raccomandazione: Forte
- Forza dell'evidenza: Moderata

Sintesi delle evidenze

Il tempo per raggiungere un rapporto del treno dei quattro maggiore o uguale a 0,9 al muscolo adduttore del pollice era più lungo rispetto ai muscoli oculari e al flessore breve dell'alluce. C'era un blocco neuromuscolare residuo minore quando i pazienti venivano monitorati al muscolo adduttore del pollice rispetto al il corrugatore sopraciliare.

Adduttore Pollice confronto con altri muscoli altri muscoli

Rapporto del tempo per ottenere un treno di quattro maggiore o uguale a 0,8, 0,9 o 1,0. Il tempo del rapporto del treno di quattro maggiore o uguale a 0,8, 0,9 o 1,0 era più lungo nei pazienti monitorati con i muscoli adduttori del pollice rispetto al corrugatore sopraciliare (moderata forza dell'evidenza), orbicolare dell'occhio (bassa forza delle prove) e dei muscoli flessori brevi dell'alluce (forza delle prove molto bassa). Nessuna differenza è stata rilevata nel rapporto tempo-treno superiore o uguale a 0,9 durante il monitoraggio del muscolo adduttore del pollice rispetto al massetere (forza delle prove molto bassa).

Blocco neuromuscolare residuo. Uno studio prospettico di coorte ha riportato un blocco neuromuscolare residuo minore durante il monitoraggio del muscolo adduttore del pollice rispetto al corrugatore sopraciliare (forza di evidenza molto bassa).

Nessuna normalizzazione rispetto alla normalizzazione con i monitor per acceleromiografia

Blocco neuromuscolare residuo. Uno studio ha rilevato un blocco neuromuscolare residuo inferiore quando è stato monitorato il muscolo adduttore del pollice rispetto con il muscolo corrugatore sopraciliare (forza dell'evidenza molto bassa).

Lo stesso studio non ha rilevato una differenza nel blocco neuromuscolare residuo (rapporto treno di quattro inferiore a 0,7) tra misure non normalizzate e normalizzate.

Confronti aggiuntivi delle prestazioni tecniche. Diversi studi hanno confrontato nessuna calibrazione con calibrazione, varie tecniche di stabilizzazione del braccio e nessun precarico contro precarico. La sintesi delle evidenze non è stata eseguita a causa della diversità dei risultati riportati negli studi.

Commento

Il recupero completo di tutti i muscoli dal blocco neuromuscolare ottimizza la sicurezza del paziente; pertanto, le misurazioni dovrebbero essere ottenute in siti con tempi di ripristino più lunghi. Quando si monitora un muscolo con relativa resistenza ai farmaci bloccanti neuromuscolari come i muscoli oculari, c'è un rischio per overdose di farmaci bloccanti neuromuscolari e per concludere che un paziente è adeguatamente antagonizzato quando, in realtà, non lo è.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Antagonismo del blocco neuromuscolare

Domanda chiave

Quali sono l'efficacia e la sicurezza comparativa dei farmaci antagonisti tra i pazienti trattati con farmaci bloccanti neuromuscolari non depolarizzanti?

Raccomandazioni

Raccomandiamo sugammadex rispetto alla neostigmina con blocchi neuromuscolare di profondità forte, moderati e superficiali indotto da rocuronio o vecuronio, per evitare il blocco neuromuscolare residuo.

- Forza della raccomandazione: Forte
- Forza dell'evidenza: Moderata

Suggeriamo la neostigmina come ragionevole alternativa al sugammadex alla profondità minima del blocco neuromuscolare.

- Forza della raccomandazione: forte
- Forza dell'evidenza: Bassa

Sintesi delle evidenze

L'incidenza del blocco neuromuscolare residuo è stata inferiore e il tempo di recupero è stato più breve con sugammadex rispetto alla neostigmina (tabella 6). Tuttavia, non vi erano differenze nei tassi di ricurarizzazione e reintubazione

Sugammadex contro Neostigmina

Blocco neuromuscolare residuo. Dieci studi controllati randomizzati hanno riportato una minore incidenza di blocco neuromuscolare residuo nei pazienti antagonizzati con sugammadex rispetto alla neostigmina (moderata forza dell'evidenza).

Rapporto del tempo per treno di quattro maggiore o uguale a 0,9. Il rapporto del tempo del treno di quattro maggiore o uguale a 0,9 era più breve nei pazienti antagonizzati con sugammadex rispetto a neostigmina da blocco profondo a moderato (moderata forza dell'evidenza) e da poco profondo a blocco minimo (forza dell'evidenza molto bassa).

Complicanze. L'anafilassi è stata segnalata con la neostigmina in uno studio su cinque. Tra i pazienti trattati con sugammadex, il tasso di incidenza aggregato di anafilassi era 1,6 per 10.000 (bassa forza di evidenza). Le differenze nella frequenza di bradicardia o tachicardia non sono state evidenti tra i pazienti che hanno ricevuto il sugammadex rispetto a quelli trattati con neostigmina.

Non sono state rilevate differenze anche per le aritmie indipendentemente di antimuscarinici usati (bassa forza di evidenza).

Complicazioni polmonari. Un risultato aggregato da sei randomizzati non hanno rilevato una differenza nelle complicanze polmonari (un composito di insufficienza respiratoria, ipossia, infezione o infiltrati polmonari, atelettasia, aspirazione polmonite, broncospasmo o edema polmonare) nei pazienti trattati con neostigmina o sugammadex (bassa forza di evidenza). Una valutazione aggregata di sette studi randomizzati non hanno rilevato una differenza nelle complicanze polmonari (forza delle prove molto bassa).

Da: *Anesthesiology* 2023; 138:13–41

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Cinque studi controllati randomizzati e quattro studi di coorte hanno riportato un minor numero di episodi di polmonite con sugammadex rispetto alla neostigmina (evidenza da basso a molto basso). Non è stata rilevata una differenza nell'ipossia tra sugammadex e neostigmina in sei studi controllati e randomizzati.

La reintubazione postoperatoria non è stata segnalata in cinque studi randomizzati per sugammadex e neostigmina (bassa forza di evidenza). Un singolo studio ha riportato la reintubazione postoperatoria con neostigmina solo. Quattro studi hanno riportato tassi inferiori di reintubazione con sugammadex (forza di evidenza molto bassa).

Come notato in precedenza, non esiste una definizione universalmente accettata di complicanze polmonari postoperatorie.

Riparalisi. L'incidenza della riparalisi è stata variabile tra gli studi e non si è manifestata in 10 su 13 studi randomizzati.

Nausea e vomito postoperatori. L'incidenza di nausea e vomito postoperatori è stata riportata in 16 studi randomizzati controllati, 1 studio non randomizzato e 4 studi di coorte, l'incidenza è apparsa inferiore con sugammadex ma con scarsa confidenza nella stima (bassa forza dell'evidenza).

La nausea postoperatoria è stata segnalata in 31 studi (26 studi controllati randomizzati, 1 studio non randomizzato, e 3 studi di coorte). Nessuna differenza era evidente tra sugammadex e neostigmina (forza di evidenza molto bassa).

È stato riportato vomito postoperatorio in 24 studi (21 studi controllati randomizzati, 1 studio non randomizzato, e 2 studi di coorte). Non è stata rilevata alcuna differenza tra sugammadex e neostigmina (bassa forza di evidenza).

Commento

I farmaci antagonisti attualmente disponibili includono gli anticolinesterasici e il sugammadex, un farmaco selettivo che lega i rilassanti. La neostigmina è l'anticolinesterasico più comunemente usato e l'unico farmaco in questa classe di farmaci che è stato valutato per questa linea guida.

L'uso selettivo di neostigmina o sugammadex si basa sull'identificazione di pazienti con elevata probabilità di ottenere un efficace antagonismo con neostigmina.

Il grado di recupero spontaneo al momento dell'antagonismo ha dimostrato di essere il principale determinante del successo e del tempestivo antagonismo con la neostigmina. Diversi studi hanno dimostrato che la somministrazione di neostigmina a un conteggio del treno di quattro pari a 4 è molto più probabile che produca un antagonismo soddisfacente e tempestivo rispetto alla somministrazione di neostigmina a un conteggio del treno di quattro inferiore. Tuttavia, è chiaro anche da diversi studi che un effettivo antagonismo non è garantito anche quando il recupero spontaneo è progredito fino a un conteggio del treno di quattro pari a 4 se la quarta contrazione è ancora molto debole.

In uno studio, una coorte di pazienti era stata antagonizzata in contrasto quando il rapporto treno di quattro era pari a 0,4 e tutti i pazienti presentavano un antagonismo tempestivo, definito da un rapporto treno su quattro maggiore o uguale a 0,9 entro 10 minuti dalla somministrazione di neostigmina.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Un altro studio ha confrontato sugammadex con neostigmina a un rapporto del treno di quattro di 0,5 rilevando che entrambi erano ugualmente efficaci a questa profondità di blocco. Ulteriori studi hanno confermato che la probabilità di un antagonismo efficace con la neostigmina è molto migliorata quando il blocco neuromuscolare è minimo (il *blocco minimo* e un termine di consenso proposto per un blocco misurato quantitativamente con un rapporto treno di quattro da 0,4 a 0,9, o blocco valutato qualitativamente senza riduzione di risposta (fade) soggettiva con una stimolazione treno di quattro.

La sintesi delle evidenze non ha affrontato i dosaggi dei farmaci antagonisti. Tuttavia, per la neostigmina e il sugammadex presentano entrambi raccomandazioni sulla dose approvate dalla Food and Drug Administration (FDA). Le raccomandazioni sulla dose approvate dalla FDA per l'antagonizzazione di rocuronio o vecuronio con sugammadex sono 2 mg/kg per un rapporto treno-di-quattro di 2 fino a un treno-di-quattro inferiore a 0,9, e di 4 mg/kg per conteggio post-tetanico da 1 e una conta di un treno-di-quattro di 1 e 16 mg/kg di antagonismo immediato dopo la somministrazione di una singola dose di rocuronio 1,2 mg/kg. Una dose di neostigmina di 30 µg/kg con un blocco neuromuscolare minimo è coerente con le raccomandazioni sul dosaggio approvate dalla FDA.

L'effetto antagonista della neostigmina è massimo entro circa 10 minuti, e pertanto non vi è alcun beneficio nella somministrazione di neostigmina molto più di 10 minuti prima del risveglio e dell'estubazione. Se il tempo di recupero supera i 10 minuti (cioè, un rapporto treno-di-quattro maggiore o uguale a 0,9 non è stato raggiunto entro 10 minuti dopo la somministrazione della neostigmina), è improbabile che sia il risultato di un'attività ritardata della neostigmina. Piuttosto, è più probabile che la spiegazione sia che non è stato raggiunto un recupero spontaneo sufficiente prima della somministrazione di neostigmina. Quando la neostigmina ha raggiunto il picco ma il rapporto del treno dei quattro è inferiore a 0,9, rimangono tre opzioni per ottenere un antagonismo adeguato: (i) consentire il recupero spontaneo continuato; (ii) somministrare sugammadex, se appropriato, al rilassante somministrato; o (iii) se inizialmente è stata utilizzata una dose bassa di neostigmina, somministrare neostigmina aggiuntiva (ma non superare un totale di 50 µg/kg perché dosi più elevate non sono state segnalate come più efficaci).

Nella scelta del farmaco antagonista neuromuscolare devono essere considerati i seguenti fattori: il tipo di farmaco bloccante neuromuscolare utilizzato (ad es. steroideo, benzilisochinolinio), la profondità del blocco neuromuscolare, l'efficacia del farmaco antagonista per la classe dei farmaci bloccanti neuromuscolari, l'eventuale effetto tetto del farmaco antagonista e il tempo necessario per raggiungere l'antagonismo completo. L'insorgenza del blocco neuromuscolare residuo è influenzata in gran parte dall'uso appropriato del farmaco antagonista e dalle apparecchiature di monitoraggio. Infine, per le donne che usano contraccettivi ormonali (orali o non orali) che ricevono sugammadex, le indicazioni della FDA affermano che deve essere utilizzato un metodo contraccettivo diverso per 7 giorni.

Profondità del blocco neuromuscolare e scelta del farmaco antagonista.

Quando la neostigmina viene utilizzata con un blocco minimo (rapporto treno di quattro maggiore o uguale a 0,4 e inferiore a 0,9), la dose non deve superare i 40 µg/kg. Più basso è il blocco, minore è la dose di neostigmina richiesta: quando il rapporto del treno dei quattro supera 0,6, di solito sono adeguati 15-30 µg/kg. Dosi più elevate possono avere l'effetto paradossale di

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

causare debolezza con la neostigmina quando viene somministrata una dose superiore a 30 µg/kg dopo il recupero spontaneo rispetto a un rapporto del treno di quattro maggiore o uguale a 0,9. Ciò può essere evitato se si utilizza il monitoraggio quantitativo. Quando il monitoraggio quantitativo non è disponibile e il recupero spontaneo è progredito fino a un conteggio del treno di quattro di 4 senza fade, è consigliabile somministrare di routine una piccola dose da 15 a 30 µg/kg di neostigmina. La ragione è che, come discusso in precedenza, non è possibile escludere un blocco neuromuscolare residuo con l'uso di uno stimolatore dei nervi periferici. Quando il monitoraggio quantitativo non è disponibile, e per essere relativamente sicuri che il blocco sia adeguatamente devono trascorrere almeno 10 minuti dopo l'antagonismo indotto dalla neostigmina prima che venga eseguita l'estubazione. Con il monitoraggio quantitativo, l'estubazione può essere eseguita non appena il rapporto del treno dei quattro è maggiore o uguale a 0,9. A seconda del giudizio clinico e nel contesto del monitoraggio quantitativo, la neostigmina può essere presa in considerazione per una profondità del blocco più profonda del minimo (rapporto treno di quattro da 0,4 a 0,9), con la consapevolezza che i blocchi più profondi richiederanno più tempo per raggiungere un rapporto treno-di-quattro maggiore o uguale a 0,9.

Effetti avversi dell'antagonismo.

Gli effetti avversi del sugammadex e della neostigmina (somministrati insieme al glicopirrolato) non presentano vantaggi per nessuno dei due farmaci. Le valutazioni della forza dell'evidenza non supportano le differenze nei tassi di anafilassi, bradicardia o tachicardia quando il glicopirrolato è usato con neostigmina, nausea e vomito postoperatori, solo nausea postoperatoria e vomito postoperatorio.

Considerazioni economiche.

Sebbene al di fuori dello scopo di questa linea guida, molti sollevano preoccupazioni riguardo al costo del sugammadex. È importante notare che, indipendentemente dalla prospettiva, il calcolo decisionale per una valutazione economica di sugammadex è complesso. Fattori al di là dei costi del farmaco richiedono considerazione, ad esempio, tempo di recupero e costi della sala operatoria, blocco neuromuscolare residuo e riparalisi, così come i costi associati agli eventi avversi causati dal blocco neuromuscolare residuo. Infine, nelle discussioni sui costi durante lo sviluppo delle linee guida, il rappresentante dei pazienti ha notato al panel una percentuale piuttosto piccola aggiunta dal sugammadex alle spese operative complessive.

Pancuronio.

La revisione sistematica non ha identificato studi clinici pubblicati sull'antagonismo del pancuronio da parte di sugammadex. Inoltre, non ha identificato studi pubblicati che confrontassero l'antagonismo del blocco neuromuscolare indotto dal pancuronio da parte di sugammadex rispetto a neostigmina. Pertanto, non sono state sviluppate raccomandazioni. Sugammadex ha un'affinità inferiore per il pancuronio e possono essere necessarie dosi più elevate.

Domanda chiave

Quali sono le strategie di antagonismo per il blocco neuromuscolare da benzilisochinolinici (ad es. cisatracurio)?

Da: Anesthesiology 2023; 138:13–41

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

Raccomandazioni

Per evitare un blocco neuromuscolare residuo quando vengono somministrati atracurio o cisatracurio e viene utilizzata una valutazione qualitativa, suggeriamo l'antagonismo con la neostigmina alla profondità minima del blocco neuromuscolare. In assenza di monitoraggio quantitativo, almeno 10 min dovrebbero passare dall'antagonismo all'estubazione. Quando si utilizza il monitoraggio quantitativo, l'estubazione può essere eseguita non appena viene confermato un rapporto treno di quattro maggiore o uguale a 0,9 prima dell'estubazione.

Antagonismo del blocco neuromuscolare del benzilisochinolinici. Rapporto Time to treno di quattro maggiore o uguale a 0,9.

Il tempo del rapporto del treno di quattro maggiore o uguale a 0,9 dopo la somministrazione di neostigmina variava da 1 a 143 minuti riportati in sei studi.

Commento.

I farmaci bloccanti neuromuscolari benzilisochinolinici (cisatracurio e atracurio) possono essere antagonizzati solo con un inibitore dell'acetilcolinesterasi come la neostigmina: il sugammadex è inefficace. Tuttavia, la neostigmina può essere accompagnata da un tempo di recupero più lungo di quanto si possa riconoscere. Supponendo che (i) la neostigmina venga somministrata una volta che un miorellassante non è più necessario per l'intervento chirurgico, (ii) vi sia un certo recupero spontaneo dal blocco neuromuscolare e (iii) il risveglio dall'anestesia è prevista in circa 10 minuti, il successo dell'antagonismo dipende principalmente dalla profondità del blocco al momento della somministrazione. L'antagonismo completo entro 10 minuti è più probabile quando la neostigmina viene somministrata con quattro contrazioni e nessuna riduzione d'intensità della risposta visibile o tattile. Il successo è improbabile se somministrata con meno di quattro contrazioni. In queste circostanze prove limitate sono coerenti con un tempo mediano all'antagonismo inferiore a 10 minuti, ma con un ampio intervallo di tempo per il recupero da un rapporto treno-di-quattro inferiore a 0,4 a un conteggio treno-di-quattro da 2 a 3. Pertanto, la verifica di un recupero adeguato richiede la misurazione del rapporto treno-di-quattro con un monitor quantitativo.

Assenze di ricerche e grandi incertezze

- Il cutoff del rapporto treno di quattro per l'acceleromiografia rispetto all'elettromiografia nel contesto degli esiti dei pazienti. Ci sono ulteriori risultati migliori per i pazienti se viene utilizzato un rapporto di acceleromiografia del treno di quattro maggiore o uguale a 1,0 invece di 0,9? Sono necessari studi per confermare direttamente che un rapporto elettromiografia treno di quattro maggiore o uguale a 0,9 è associato a migliori risultati per i pazienti.
- Questa linea guida non ha preso in esame il dosaggio di sugammadex. Le dosi inferiori a quelle raccomandate sono potenzialmente associate a riparalisi. Il sugammadex ha maggiore affinità per il rocuronio rispetto al vecuronio. Pertanto, è necessaria una dose inferiore di sugammadex per rocuronio rispetto a vecuronio alle stesse profondità di blocco. Per rocuronio e vecuronio devono essere determinati la dose appropriata in mg/kg e l'uso del peso corporeo ideale rispetto a quello totale a varie profondità di blocc per assicurare un completo antagonismo senza riparalisi.

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

- Sono necessari ulteriori studi che confrontino sugammadex e neostigmina a un livello di blocco minimo, compresa l'efficacia, la sicurezza e l'analisi farmacoeconomica.
- Vi è la necessità di valutare l'evitamento di routine dell'antagonismo farmacologico per i pazienti con recupero spontaneo a un rapporto treno-di-quattro maggiore o uguale a 0,9, compresi gli esiti clinici, la sicurezza, gli esiti avversi e le implicazioni economiche.
- La relazione tra blocco neuromuscolare residuo e complicanze polmonari postoperatorie richiede ulteriori indagini. Le comorbilità del paziente (ad es. obesità patologica, malattie polmonari croniche) e il sito di intervento chirurgico (addominale/toracico rispetto ad altri siti) influenzano fortemente le complicanze polmonari postoperatorie. Le strategie di ventilazione intraoperatoria che utilizzano la ventilazione polmonare protettiva, le strategie di estubazione che utilizzano la ventilazione di supporto pressorio con pressione di fine espirazione positiva e le procedure di emergenza sono tutte forti predittori di complicanze polmonari postoperatorie. Gli effetti del blocco neuromuscolare residuo devono essere ulteriormente studiati, concentrandosi su pazienti chirurgici ad alto rischio.

Implementazione

Il monitoraggio quantitativo di routine per i pazienti che ricevono agenti bloccanti neuromuscolari rappresenta un cambiamento nella pratica clinica. Come dimostrato in una recente indagine, i monitor quantitativi sono poco disponibili, la stimolazione nervosa periferica utilizzata in meno del 50% dagli anestesisti nei pazienti a cui si somministrano bloccanti neuromuscolari.

Molti medici continuano a utilizzare indicatori clinici come il sollevamento prolungato della testa per guidare la loro decisione su quando estubare i pazienti. Non esiste alcun test clinico predittivo di adeguato recupero neuromuscolare e i test clinici non sono sensibili alla presenza di blocco neuromuscolare residuo. Anche i test clinici non sono applicabili al paziente ancora sotto anestesia. Il medico necessita di informazioni attendibili sulla funzione neuromuscolare del paziente prima della fine dell'anestesia. Pertanto, è necessario identificare le opportunità per accelerare l'adozione del monitoraggio quantitativo e migliorare gli esiti dei pazienti.

I vantaggi del recupero completo includono una maggiore soddisfazione del paziente, una riduzione della durata della degenza in PACU, una riduzione delle complicanze polmonari postoperatorie, e una diminuzione della mortalità.

I fautori dell'adozione del monitoraggio quantitativo di routine devono educare i colleghi anestesisti sui vantaggi del monitoraggio: per una maggiore comprensione delle condizioni fisiologiche del paziente, antagonismo più efficace del blocco, minore necessità di interventi sulle vie aeree in PACU e minore morbilità. Aumentare l'accettazione locale dei monitor richiederà approcci multipli oltre a supervisione e feedback costanti.

Ci sono stati progetti di miglioramento della qualità volti a portare i vantaggi di questa tecnologia ai pazienti. Progetti strategie precedentemente descritte come il posizionamento di apparecchiature di monitoraggio neuromuscolare quantitativo in tutti i luoghi di anestesia, istruzione dipartimentale e feedback dipartimentale. Un progetto ha ridotto la paralisi residua nella PACU in 9 anni (dal 1995 al 2004) dal 62 al 3,5% dei pazienti come risultato dell'aumento del monitoraggio neuromuscolare quantitativo in sala operatoria dal 2 al 60% dei pazienti. Un altro progetto ha portato a una riduzione di paralisi residua nel PACU dal 31 al 15% dopo aver introdotto il monitoraggio quantitativo in tutte le sale operatorie. Ciò ha determinato un periodo di 2 anni senza alcuna reintubazione in PACU associata a paralisi residua (da due a quattro

LE PAGINE UTILI

rubrica mensile a cura di Cosimo Sibilla (cosimo.sibilla@gmail.com)

reintubazioni all'anno prima del progetto). Un progetto più recente ha beneficiato di una gamma più ampia di scelte di apparecchiature disponibili in commercio e ha sfruttato tale scelta coinvolgendo gli utenti finali del dipartimento nella decisione di acquisto delle apparecchiature. Questa decisione è stata integrata dalla comunicazione relativa all'acquisizione e alle proiezioni dei costi disponibili in corso. Gli sforzi educativi includevano video didattici sulle apparecchiature e gli avvisi sono stati incorporati nella cartella clinica elettronica per promemoria in tempo reale per registrare i rapporti del treno di quattro. Inoltre, il feedback sulle prestazioni è stato fornito a livello individuale. Questi sforzi hanno portato a un cambiamento culturale che ha visto il 93% dei pazienti con un rapporto del treno dei quattro documentato maggiore o uguale a 0,9 nel dicembre 2020, che è aumentato al 97% entro marzo 2022. Il semplice posizionamento di un monitor quantitativo in ogni postazione di anestesia non sarà di per sé capace di ridurre l'incidenza del blocco neuromuscolare residuo postoperatorio. È necessario anche uno sforzo educativo consistente e sostenuto.

Le strategie esatte impiegate da ogni pratica possono variare, ma un approccio sistematico può includere la ristrutturazione dell'ambiente clinico posizionando i monitor in tutte le postazioni di anestesia, sforzi educativi a livello dipartimentale e individuale utilizzando mezzi diversi e feedback sulle prestazioni a livello dipartimentale e individuale.

Conclusioni

Questa linea guida pratica fornisce raccomandazioni cliniche sul monitoraggio e l'antagonismo degli agenti bloccanti neuromuscolari allo scopo di prevenire il blocco neuromuscolare residuo. Si raccomanda di utilizzare il monitoraggio neuromuscolare quantitativo a livello dell'adduttore del pollice e di confermare il recupero di un rapporto treno-di-quattro maggiore o uguale a 0,9 prima dell'estubazione. Sugammadex è raccomandato per blocchi neuromuscolari profondi, moderati e poco profondi indotti da rocuronio o vecuronio. La neostigmina è un'alternativa ragionevole per il blocco minimo (rapporto treno di quattro che va da 0,4 a meno di 0,9). I pazienti con un adeguato recupero spontaneo rispetto al treno di quattro maggiore o uguale a 0,9 possono essere identificati solo con il monitoraggio quantitativo e questi pazienti non richiedono antagonismo farmacologico.