

Rocuronium infusion as part of the medical management of tetanus in a dog

Iff I, Leschnik M, Mosing M, Moens Y

VRA 2009; 7(1):15-22

Isabel Iff, DVM, Dipl.ECVA, MRCVS: Assistant; Martina Mosing DVM, Dipl.ECVA, MRCVS: Assistant; Yves Moens, DVM, PhD, Dipl.ECVA: Head of Clinic; Clinic for Anaesthesiology and perioperative Intensive Care, Veterinary Teaching Hospital, University of Vienna, Vienna, Austria. Michael Leschnik, DVM: Assistant, 1st Clinic of Internal Medicine, Veterinary Teaching Hospital, University of Vienna, Vienna, Austria.

Received from Clinic for Anaesthesiology and perioperative Intensive Care, Veterinary Teaching Hospital, University of Vienna, Vienna, Austria. Submitted for publication May 3, 2009. Accepted for publication November 9, 2009.

Address correspondence to Miss Iff: Veterinary Anaesthesia, the University of Liverpool, Leahurst Campus, Neston, UK CH64 7TE. E-mail: i.iff@liv.ac.uk

Aknowledgements

The authors would like to thank the whole staff of the Clinic for Anaesthesiology for the support given throughout the day and the night duty clinician for his help during the night.

Abstract

Objective – To describe the use of a constant rate infusion of the non-depolarizing neuromuscular blocking agent (NMBA) rocuronium bromide, as a part of the symptomatic treatment in a dog with severe tetanus.

Animal – A 7.5-year-old, 35 kg, female spayed, German shepherd dog.

Methods – The dog was referred to the University Clinic because of deterioration of the general condition and uncontrollable muscle spasms, despite treatment. During daytime the dog was deeply sedated with propofol, and rocuronium infusion was administered to prevent contractions and opisthotonus. Neuromuscular blockade was monitored at regular intervals using the Train-Of-Four and accelerometry. Due to logistical and economical limitations, during nighttime rocuronium infusion was stopped, and sedation was maintained with acepromazine, pentobarbitone and midazolam infusion.

Results – The dog required increasing dosages of rocuronium to maintain a stable level of neuromuscular blockade during the 3-day treatment, as documented by the Train-Of-Four and accelerometry. Four days later severity of symptoms decreased, and propofol and rocuronium infusions were stopped. Midazolam infusion was stopped the following day, however the dog suddenly died two nights later.

Conclusions – The most likely reason for the decreased sensitivity to rocuronium is the upregulation of the acetylcholine-receptor numbers due to effects of tetanospasmin, although other mechanisms related to rocuronium pharmacodynamics and pharmacokinetics are discussed.

Clinical relevance – The addition of a NMBA to conventional therapy might be useful in dogs with severe tetanus, although proper monitoring of blockade should be used to guide NMBA administration.

Introduction

Clostridium tetani infection is uncommon in dogs and cats. The clinical signs occur within five to ten days after infection and include increased muscle tone. Prognosis in dogs and cats with tetanus has been described as good, unless respiratory complications occur.¹ Nevertheless in a recent retrospective study from

a veterinary teaching hospital eight of 13 animals died or were euthanized.² The predominant symptom of tetanus is the occurrence of severe muscle spasms. This is generally treated with centrally acting muscle relaxants like benzodiazepines.¹ Symptomatic treatment of the muscle spasms with peripherally acting neuromuscular blocking agents (NMBA) has been described in the medical literature. We report the use of a constant rate infusion of a non-depolarizing neuromuscular blocking agent – rocuronium-bromide – as a part of the symptomatic treatment in a dog with severe tetanus.

Clinical report

A 7.5 year old German shepherd was referred to the Small Animal Centre of the Veterinary University of Vienna. The dog underwent ovariohysterectomy 14 days before and was presented with clinical signs indicative of tetanus. The dog was referred because of deterioration of the general condition and uncontrollable muscle spasms, despite treatment with acepromazine and diazepam. In a first attempt to provide sedation and muscle relaxation, acepromazine (Vanastress, Vana GmbH, Vienna, Austria) 0.01 mg kg⁻¹ every 8 hours and an intravenous (IV) midazolam (Midazolam, Mayrhofer Pharmazeutika, Linz, Austria) constant rate infusion (CRI) 1 mg kg⁻¹ h⁻¹ was started. Spastic contractions of the extremities and opisthotonus reoccurred seven hours later. A protocol providing deep sedation and control of muscle spasms using a NMBA and intermittent positive pressure ventilation was considered. However due to logistical and economical limitations such an approach was only feasible during daytime. Therefore the dog was to be recovered in the evening and a change to an appropriate night-protocol was necessary. The latter protocol consisted of acepromazine 0.01 mg kg⁻¹ IV every eight hours, midazolam constant rate infusion 0.5 mg kg⁻¹ h⁻¹ combined with pentobarbitone (Vetanarcol, Intervet GmbH, Vienna, Austria) to effect (total dose given: 6.2 to 9.8 mg kg⁻¹ over 14 hours).

The day-protocol was used on three days. Anaesthesia was induced with intravenous propofol to effect (3–3.5 mg kg⁻¹) and the trachea was intubated with an 11 mm endotracheal tube (ETT). Intermittent positive pressure ventilation was started with a pressure controlled intensive care ventilator (Evita, Dräger, Lübeck, Germany). Peak inspiratory pressure and respiratory rate were modified to maintain end-tidal CO₂ between 35 and 45 mmHg. The ETT was regularly cleaned with a suction device. Deep sedation was maintained with a propofol CRI (6–8 mg kg⁻¹ h⁻¹).

Neuromuscular monitoring, consisting of a train of four (TOF) stimulation and registration of the muscular response using acceleromyography (TOF-Guard, Organon Teknika NV, Turnhout, Belgium) was started. The stimulating electrode was placed on the lateral aspect of the stifle on either side, to stimulate the peroneal nerve and the acceleration transducer was positioned on the dorsal tip of the middle digit. The train of four (TOF) records four twitch responses evoked in a muscle by supramaximal stimulation of its motor nerve at a rate of 2 Hz. The TOF ratio is the ratio between the strength of the fourth twitch and the first twitch. The TOF was recorded every 15 seconds during the first five minutes, and every five minutes thereafter. Rocuroni-

um bromide (Esmeron, Organon, BH Oss, Netherlands) 0.6 mg kg⁻¹ was given as a bolus, and caused a 100 % block within 45 seconds. Subsequently, a CRI of rocuronium was started. If more than one twitch was visible after a TOF stimulation, an additional bolus was given and the CRI titrated as necessary. On the evening of day one rocuronium CRI was progressively increased from 0.28 to 1 mg kg⁻¹ h⁻¹. On day two rocuronium CRI was started at a rate of 0.9 mg kg⁻¹ h⁻¹, and progressively increased to 1.2 mg kg⁻¹ h⁻¹. On the third day the rocuronium CRI was started at 1 mg kg⁻¹ h⁻¹ and had to be progressively increased over time to 1.6 mg kg⁻¹ h⁻¹. The average use, accounting for bolus administration as well as for the increase in CRI, of rocuronium was 1 mg kg⁻¹ h⁻¹, 1.2 mg kg⁻¹ h⁻¹ and 1.6 mg kg⁻¹ h⁻¹ for the first, second and third day, respectively. In the evening of the first day the rocuronium CRI was stopped. When two twitches were recordable the neuromuscular block was reversed with slow IV injection of neostigmine (Normastigmin, Sigmapharm, Vienna, Austria) 0.02 mg kg⁻¹, while closely observing heart rate. Reversal was unnecessary in the evening of day two and three, as judged by a TOF ratio of 0.9 and maintenance of normocapnia with spontaneous ventilation.

In humans tetanus has been described as a very painful disorder,³ therefore the dog received fentanyl (Fentanyl-Janssen, Janssen-Cilag Pharma, Vienna, Austria) at a rate of 3 mcg kg⁻¹ h⁻¹ continuously during both the day and the night protocol.

Intravenous fluid therapy was administered using crystalloid solutions: rate and composition were chosen according to acid base, electrolyte status as well as blood glucose levels, which were assessed at regular intervals. Nutritional support was provided through an oesophageal tube, and the feeding daily caloric requirements split into six administrations per 24 hours. Additional supportive care was provided by turning the animal every 4 hours, antibiotic therapy, eye ointment and oral hygiene. Monitoring consisted of electrocardiogram, plethysmography, capnography, spirometry and invasive arterial blood pressure measured through a vascular catheter placed in the dorsal pedal artery. Monitoring of adequate depth of unconsciousness was assessed before rocuronium administration by use of reflexes and during the rocuronium administration by increases of heart rate and/or blood pressure. A urinary catheter was placed, and 'ins' and 'outs' were monitored. On day four severity of the muscle spasms decreased and the night protocol was continued throughout the day. On the fifth day the benzodiazepine CRI was stopped, and the dog was treated with acepromazine only. The dog suddenly died two nights later, and the owner unfortunately did not sign the consent to autopsy.

Discussion

Tetanus is caused by the toxin tetanospasmin (TS) produced by *Clostridium tetani*. Tetanospasmin binds to the nerve terminal, and is internalized into a vesicle and transported to the central nervous system (CNS) by retrograde axonal transport.⁴ Tetanospasmin acts on four areas of the nervous system: the motor end plates of the skeletal muscle; the spinal cord; the central nervous system; and the sympathetic nervous system.⁵

In the motor end plates the accumulation of toxin inhibits the release of acetylcholine (ACh) following normal stimuli, with

increased rhythmic release to specific stimuli resulting in sustained muscle contraction.⁵

In the spinal cord it is internalized into the inhibitory interneuron (Renshaw cell) in the dorsal horn where it inhibits the release of gamma-amino-butyric acid (GABA) and Glycine.⁴ This inhibition of inhibitory neurotransmitters results in firing of the alpha-motoneurons resulting in the clinical signs of tetany.¹

Overt seizure activity may occur related to the effects of TS on the central nervous system in humans.⁵ The signs are enhanced by stimulation. If affecting the autonomous nervous system, excessive parasympathetic or sympathetic activity may occur,¹ and may have caused the sudden death of this dog.

In humans it has been described the use of rocuronium to treat tetanus if muscular spasms cannot be controlled by conventional treatment,⁶ however to our knowledge there are no reports available in veterinary medicine. If muscle spasms are not controlled, airway or respiratory compromise, pathologic fractures and/or renal failure due to rhabdomyolysis may occur.⁵ Furthermore, in the medical literature the use of ventilatory support is emphasized, which may necessitate the use of neuromuscular blocking agents along with appropriate sedation.³

Modern neuromuscular blocking agents have little or no significant action in the body other than at the neuromuscular junction, namely at the acetylcholine receptor (AChR). It is possible to produce quickly and with certainty any degree of muscle relaxation without influencing the excitability and functioning of the central nervous and cardiovascular systems.⁷ The AChR is a receptor ion-channel complex which, when in the open state, gives rise to the end-plate potential. Competitive neuromuscular blocking agents bind on the alpha-subunits of the acetylcholine receptor and ACh has less chance of binding and opening the channel.⁷

Since succinylcholine induced hyperkalemia and cardiac arrest in two human patients with tetanus,⁸ non-depolarizing muscle relaxants are the agents of choice. In the case described here rocuronium has been used as a NMBA. Rocuronium is an aminosteroid with an intermediate duration of action. It has been used in a clinical setting with bolus administration and constant rate infusions in the dog. Different dosages of rocuronium CRI have been used in dogs in combination with inhalants or propofol CRI. Initial bolus administration of 0.5 or 0.6 mg kg⁻¹ were followed by CRI of 0.2 mg kg⁻¹ h⁻¹ or 0.6 mg kg⁻¹ h⁻¹ to maintain a neuromuscular block with only one twitch (TOF) for 1.5 to 2 hours.^{9,10}

A particular feature of the case described here is the increased requirement of rocuronium as documented by neuromuscular monitoring with the TOF during three days. Despite general dosage recommendations, it is well known that a great inter-individual variability in response to NMBA is described, and monitoring of neuromuscular blockade is deemed necessary.⁷ Increased requirements for muscle relaxants during the treatment of tetanus have been documented in the medical literature.^{6,11} Several pharmacodynamic and pharmacokinetic mechanisms could explain decreased sensitivity, and hence increased requirement of rocuronium in our dog. Altered pharmacodynamics may be caused by altered number or sensitivity of AChR on one hand, as well as altered release or degradation of ACh on

the other hand. An increase in the number of receptors present on a cell membrane is referred to as up-regulation. This typically occurs when there is chronic exposure to an antagonist or conditions that decrease transmitter concentrations. In a typical receptor system, an increase in receptor number is usually associated with increased sensitivity to agonists and resistance to competitive antagonists (in this case rocuronium). Additionally the muscles affected by TS become functionally denervated and a receptor up-regulation occurs,¹² and favour resistance to NMBA. Immobilisation results in receptor proliferation as well. In dogs resistance to NMBA can be seen as early as four days after immobilisation.¹² Since the dog was under sedative drugs resulting in recumbency for four days prior to presentation this could have played a role in the developing resistance to rocuronium.

Another cause for receptor up-regulation may be chronic administration of a competitive antagonist. Chronic subparalytic administration of competitive NMBA induces a proliferation of AChR in rats.¹³ There are several reports about resistance to the effects of NMBA in critically ill intensive care patients or after prolonged use.^{14,15} Theoretically the infusion of rocuronium could have caused a receptor up-regulation in this dog. Although the rats in the aforementioned study were infused for a two week period,¹³ whereas the dog in this case report showed increased sensitivity after the first day.

Additionally an increased sensitivity of the AChR may play a role in the resistance to NMBA. Sensitivity of AChR is related to the 'maturity' of the receptor. The innervated postjunctional cell synthesizes a mature type of AChR but the muscle nuclei have the genes for synthesis of another 'immature' AChR receptor. These genes are only activated if there is no muscle activity or no active contact with the nerve as resulting from the peripheral effects of TS, following immobility or chronic exposure to NMBA.^{12,13} Additionally the receptors are not only inserted at the neuromuscular junction, but also in the extrajunctional area and are less sensitive to NMBA.¹²

The release and degradation of ACh may be affected by humoral mechanisms, namely the formation of mediators like catecholamines, prostaglandins and hydrolytic enzymes, which cause hyposensitivity to NMBA in burn patients.¹² Severe tetanus with ongoing muscle spasms may lead to muscular trauma. Animals suffering from severe muscle trauma are likely to show resistance to the non-depolarizing neuromuscular blocking agents,¹⁶ which may be related to the aforementioned mechanisms.

Pharmacokinetic reasons for the resistance to NMBA could be due to increased metabolism or excretion of rocuronium. Rocuronium is deacetylated in the liver and excreted almost exclusively in the bile in humans, whereas in cats more than 50% of the injected dose is eliminated unchanged in the bile.⁷ Clinically, resistance to NMBA during tetanus has been observed in human patients treated with pancuronium and high plasma concentrations of the NMBA were measured,¹⁷ but this has not been documented by pharmacodynamic data in veterinary patients.

Ensuring unconsciousness in patients when using a neuromuscular blocking agent is important. Common signs of inadequate depth of anaesthesia are increased pulse rate and arterial blood pressure, salivation, lacrimation and isolated muscle twitches,

especially around the head.¹⁸ Detecting a sympathetic response using invasive monitoring as well as ensuring adequate level of unconsciousness before administration of the NMBA are the main methods to ensure unconsciousness.¹⁸ Facilities to provide constant monitoring during the time of the NMBA administration as well as equipment to monitor neuromuscular blockade are necessary for case management. Acepromazine has been used clinically in dogs to reduce anxiety, and aids with control of muscular spasms.^{19,20}

Conclusions

The addition of a neuromuscular blocking agent to conventional therapy might be useful in dogs with severe tetanus. To the authors knowledge this is the first case report in animals to describe decreased sensitivity to NMBA in tetanus patients. We showed an increasing resistance to rocuronium to maintain the desired level of neuromuscular blockade. The most likely reason for this resistance is an increase of acetylcholine receptor numbers due to the peripheral effects of TS, although other reasons like immobilisation or pharmacokinetic alterations may have played a role as well. Monitoring of neuromuscular blockade allowed to titrate and document NMBA administration in this case.

References

1. Oliver J, Lorenz M, Kornegay J. Handbook of Veterinary Neurology. 3rd ed. 1997, Philadelphia: WB Saunders
2. Bandt C, Steinberg T, Shaw S. Clostridium tetanus infection in 13 dogs and one cat (abstr). J Vet Emerg Crit Care 2004; 14:S1-S17
3. Donta S. Tetanus. In: Irwin R, Cerra F, and Rippe J. (Eds), Intensive Care Medicine. 1998, Lippincott, Williams & Wilkins. p.1187-1188
4. Coleman E. Clostridial neurotoxins: tetanus and botulism. Comp Cont Edu 1998; 20:4-10
5. Tobias JD. Anesthetic implications of tetanus. South Med J 1998; 91:384-387
6. Anandaciva S, Koay CW. Tetanus and rocuronium in the intensive care unit. Anaesthesia 1996; 51:505-506
7. Hall L, Clarke C, Trim C. Relaxation of skeletal muscles. In: Hall L, Clarke C, and Trim C (Eds), Veterinary anaesthesia. 2001, W.B. Saunders: London. p.149-178
8. Roth F, Wuthrich H. The clinical importance of hyperkalaemia following suxamethonium administration. Br J Anaesth 1969; 41:311-316
9. Hagmüller K. Das Muskelrelaxans Rocuroniumbromid als Dauertropfinfusion in der Kombinationsanästhesie beim Hund und dessen Antagonisierung mit Neostigmin und Atropin - eine klinische Studie, in Klinik für Chirurgie und Augenheilkunde. Thesis, 2002, Veterinärmedizinische Universität Wien. p.76
10. Alderson B, Senior MJ, Jones RS, et al. The use of the non-depolarizing neuromuscular blocking drug rocuronium administered by continuous infusion in dogs. In: AVA Spring Meeting. 2005. Rimini, Italy
11. Chiu JW, Tsou CH, Liou JT, et al. Transient cross-resistance to neuromuscular blocking agents in a patient with tetanus. Anesthesiology 2003; 98:579-581
12. Martyn JA, White DA, Gromert GA, et al. Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. Anesthesiology 1992; 76:822-843.
13. Hogue CW Jr, Ward JM, Itani MS, Martyn JA. Tolerance and upregulation of acetylcholine receptors follow chronic infusion of d-tubocurarine. J Appl Physiol 1992; 72:1326-1331
14. Coursin DB, Klasek G, Goelzer SL. Increased requirements for continuously infused vecuronium in critically ill patients. Anesth Analg 1989; 69:518-521
15. Dodson BA, Kelly BJ, Braswell LM, Cohen NH. Changes in acetylcholine receptor number in muscle from critically ill patients receiving muscle relaxants: an investigation of the molecular mechanism of prolonged paralysis. Crit Care Med 1995; 23:815-821
16. Jones, R., Neuromuscular Blockade. In: Seymour C and Gleed R (Eds), Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia. 1999, BSAVA: Shurdington. p.109-117.
17. Duvaldestin, P., Gibert C, Henzel D, et al. Pancuronium blood level monitoring in patients with tetanus. Intensive Care Med 1979; 5:111-114
18. Flaherty D, Auckburally A. Muscle relaxants. In: Seymour C, Duke-Novakovski T (Eds), BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia. 2007, BSAVA: Quedgeley. p.156-165
19. Linnenbrink T, McMichael M. Tetanus: pathophysiology, clinical signs, diagnosis and update on new treatment modalities. J Vet Emerg Crit Care 2006; 16:199-207
20. Low RM, Lambert RJ, Pesillo SA. Successful management of severe generalised tetanus in two dogs. J Vet Emerg Crit Care 2006; 16:120-127

Infusione continua di rocuronio nella gestione medica di un cane affetto da tetano

Iff I, Leschnik M, Mosing M, Moens Y

Riassunto

Obiettivi – Descrivere l'utilizzo un'infusione di Rocuronio, un bloccante muscolare non-depolarizzante, come parte del trattamento sintomatico di un cane affetto da una forma grave di tetano.

Animale – Un cane Pastore tedesco, SESSO, di 7 anni e mezzo di età e XX kg di peso.

Metodi – Il cane, affetto da tetano, viene riferito alla Clinica dell'Università per il peggioramento delle condizioni generali, con contrazioni muscolari incontrollabili nonostante il trattamento farmacologico. Durante il giorno il cane viene sedato con propofol e le contrazioni vengono controllate mediante un'infusione di rocuronio. L'entità del blocco neuromuscolare viene monitorato con il Train-Of-Four e l'accelerometria. Per problemi logistici ed economici durante la notte l'infusione di rocuronio viene interrotta e la sedazione viene mantenuta somministrando

acepromazina, pentobarbitone e midazolam in infusione.

Risultati – Nell’arco dei tre giorni di terapia il cane ha richiesto dosi crescenti di rocuronio, come testimoniato dal monitoraggio con Train-Of-Four e accelerometria. Quattro giorni più tardi l’intensità dei sintomi diminuisce e le infusioni di propofol e rocuronio vengono interrotte. L’infusione di midazolam viene interrotta il giorno successivo, ma il paziente muore improvvisamente due notti più tardi.

Conclusioni – La spiegazione più probabile per questa diminuzione nel tempo della risposta al rocuronio è una upregulation dei recettori dell’acetilcolina dovuta alla tossina tetanica, anche se altre possibili cause sia farmacocinetiche che farmacodinamiche vengono discusse.

Clinical relevance – Nei cani affetti da forme gravi di tetano l’aggiunta di un bloccante neuromuscolare alla terapia convenzionale potrebbe rivelarsi utile, anche se il farmaco dovrebbe sempre essere somministrato in base alla risposta individuale misurata con un monitor specifico.

Introduzione

In cani e gatti l’infezione da *Clostridium tetani* non è frequente e i sintomi, che sono caratterizzati da un aumento del tono muscolare, insorgono a distanza di cinque/dieci giorni dal contagio. Sebbene venga di solito riportato che la prognosi è generalmente fausta, malgrado le possibili complicanze respiratorie,¹ un recente studio retrospettivo condotto in un ospedale veterinario universitario riporta che 8 animali affetti da tetano su 13 sono morti o sono stati sottoposti ad eutanasia.² Il sintomo predominante del tetano è rappresentato da gravi contrazioni muscolari, le quali vengono generalmente trattate con farmaci ad azione centrale che rilassano la muscolatura, di solito benzodiazepine.¹ Tuttavia in letteratura è stato descritto anche il trattamento sintomatico con farmaci che bloccano la giunzione neuromuscolare (cioè bloccanti neuromuscolari, il cui acronimo inglese è NMBA). In questo lavoro descriviamo l’uso di un’infusione continua di un bloccante neuromuscolare non depolarizzante, il bromuro di rocuronio (d’ora in poi chiamato solo rocuronio) per il trattamento sintomatico di un cane affetto da una grave forma di tetano.

Caso clinico

Un Pastore Tedesco di 7 anni e mezzo viene riferito al Centro Veterinario per Piccoli Animali dell’Università di Vienna. Il cane, sottoposto ad ovarioisterectomia 14 giorni prima, dopo l’intervento chirurgico aveva sviluppato sintomatologia riconducibile ad una infezione da *Clostridium tetani*. Il peggioramento delle condizioni generali, con contrazioni muscolari incontrollabili nonostante il trattamento con acepromazina e diazepam, aveva indotto il veterinario curante all’invio all’ospedale veterinario universitario.

Nel tentativo di ridurre le contrazioni, vengono inizialmente somministrati acepromazina (Vanastress, Vana GmbH, Vienna, Austria) 0,01 mg kg⁻¹ ogni 8 ore e un’infusione continua (CRI) endovenosa di midazolam (Midazolam, Mayrhofer Pharmazeutika, Linz, Austria) alla dose di 1 mg kg⁻¹ h⁻¹. Dal momento che sette ore più tardi, nonostante la terapia, il cane ripresenta contrazioni spastiche delle estremità ed opistotono si opta per una

sedazione profonda associata alla somministrazione di un bloccante neuromuscolare che, pur richiedendo la ventilazione meccanica del soggetto, permetta di controllare la sintomatologia. Tuttavia a causa di limitazioni economiche del proprietario e di problemi di personale della struttura questo protocollo viene applicato solamente durante il turno diurno, mentre durante il turno notturno viene interrotto per essere ripreso il giorno successivo. Per tale ragione al termine del turno diurno la somministrazione di bloccante muscolare, la ventilazione meccanica e la sedazione profonda vengono interrotte, e vengono somministrati al loro posto acepromazina 0,01 mg kg⁻¹ IV ogni otto ore e un’infusione continua di midazolam alla dose di 0,5 mg kg⁻¹ h⁻¹ in combinazione con pentobarbitone (Vetanarcol, Intervet GmbH, Vienna, Austria) ad effetto (nell’arco delle 14 ore di turno notturno viene somministrata una dose totale di circa 6,2-9,8 mg kg⁻¹).

Il protocollo diurno, utilizzato per tre giorni consecutivi, prevede l’induzione con propofol ad effetto (3–3,5 mg kg⁻¹) e l’intubazione tracheale con un tubo endotracheale cuffiato da 11 mm di diametro interno. La sedazione profonda viene mantenuta mediante infusione costante di Propofol alla dose di 6-8 mg kg⁻¹ h⁻¹. Per la ventilazione meccanica viene utilizzato un ventilatore da terapia intensiva (Evita, Dräger, Lübeck, Germany) in modalità a controllo di pressione. La pressione inspiratoria di picco e la frequenza respiratoria vengono modificate in base all’andamento clinico con l’obiettivo di mantenere la CO₂ di fine espirazione tra 35 e 45 mmHg. Il tubo endotracheale viene pulito ad intervalli regolari con un aspiratore. Per il monitoraggio del blocco neuromuscolare si utilizza la stimolazione Train-Of-Four (TOF) abbinata all’accelerometria (TOF-Guard, Organon Teknica NV, Turnhout, Belgium). Viene stimolato il nervo peroneo posizionando gli elettrodi a cavallo del nervo peroneo sulla faccia laterale del ginocchio e la risposta muscolare viene misurata posizionando trasduttore di accelerazione sull’estremità dorsale del dito mediano. L’apparecchio così registra le contrazioni che seguono a 4 stimolazioni sopramassimali consecutive ad una frequenza di 2 Hz. Il TOF ratio è il rapporto tra la risposta alla quarta e alla prima contrazione. Il TOF viene registrato ogni 15 secondi per i primi cinque minuti, poi ogni cinque minuti. Inizialmente vengono somministrati 0,6 mg kg⁻¹ di rocuronio (Esmeron, Organon, BH Oss, Netherlands) in bolo, che dopo circa 45 secondi determinano un blocco del 100%, seguiti da un’infusione a velocità costante. Successivamente vengono somministrati boli aggiuntivi oppure viene modificata la velocità di infusione con l’obiettivo di mantenere sempre una contrazione su quattro in risposta alla stimolazione TOF. Nel corso del primo giorno l’infusione di rocuronio viene progressivamente aumentata da 0,28 mg kg⁻¹ h⁻¹ fino a 1 mg kg⁻¹ h⁻¹. Il secondo giorno l’infusione viene iniziata a 0,9 mg kg⁻¹ h⁻¹ e progressivamente aumentata fino a 1,2 mg kg⁻¹ h⁻¹. Il terzo giorno l’infusione varia da 1 mg kg⁻¹ h⁻¹ a 1,6 mg kg⁻¹ h⁻¹. La quantità media utilizzata per il primo, secondo e terzo giorno, calcolando sia il bolo che l’infusione, risulta essere rispettivamente di 1 mg kg⁻¹ h⁻¹, 1,2 mg kg⁻¹ h⁻¹ e 1,6 mg kg⁻¹ h⁻¹. Il primo giorno, al momento del passaggio dal protocollo diurno a quello notturno, l’infusione di rocuronio viene interrotta e il blocco neuromuscolare viene antagonizzato somministrando un’iniezione lenta

di 0,02 mg kg⁻¹ di neostigmina (Normastigmin, Sigmapharm, Vienna, Austria) alla ricomparsa di due contrazioni al TOF e monitorando successivamente la frequenza cardiaca. Il secondo e terzo giorno non si ritiene necessario antagonizzare il blocco dal momento che il rapporto TOF è 0,9 e il paziente respira spontaneamente ed è in grado di mantenere la normocapnia.

Dal momento che nell'uomo è stato dimostrato che il tetano è doloroso,³ si decide di somministrare, sia di giorno che di notte, un'infusione continua di fentanyl (Fentanyl-Janssen, Janssen-Cilag Pharma, Vienna, Austria) alla dose di 3 mcg kg⁻¹ h⁻¹.

Vengono somministrate soluzioni di cristalloidi di varia composizione sulla base del monitoraggio dello stato acido-base, elettrolitico e glicemico del paziente, mentre il fabbisogno nutrizionale suddiviso in sei pasti nell'arco delle 24 ore viene somministrato tramite una sonda esofagostomica. Il decubito del paziente viene modificato ogni 4 ore, vengono somministrato un antibiotico, gli occhi vengono mantenuti umidi con un gel oftalmico, mentre il cavo orale viene aspirato e ripulito ad intervalli regolari. Vengono monitorati l'elettrocardiogramma, la pletismografia, la capnografia, la spirometria e la pressione arteriosa invasiva tramite un catetere vascolare posizionato nell'arteria metatarsale dorsale mentre lo stato di coscienza, inizialmente monitorato controllando i riflessi, dopo la somministrazione di rocuronio viene monitorato osservando l'aumento di frequenza cardiaca e pressione arteriosa. Inoltre, utilizzando un catetere urinario a permanenza che permette il confronto della produzione urinaria con la somministrazione di fluidi e soluzione nutrizionale, vengono monitorate "entrate" e "uscite". Il quarto giorno, la diminuzione della gravità delle contrazioni muscolari permette di continuare il protocollo notturno anche durante il giorno, mentre il quinto giorno l'infusione continua di benzodiazepine viene interrotta e si mantiene la sola terapia con acepromazina. L'improvviso ed inspiegabile decesso del cane avviene due notti più tardi e, sfortunatamente, il proprietario non acconsente ad eseguire l'esame autoptico.

Discussione

Il tetano è causato dalla tetanospasmina (TS), una tossina prodotta dal *Clostridium tetani*. La tetanospasmina si lega alle terminazioni nervose, viene trasportata all'interno inclusa in vescicole e così trasportata al sistema nervoso centrale (SNC) utilizzando un trasporto assonale retrogrado.⁴ La tetanospasmina agisce a livello di quattro aree del sistema nervoso: la placca motrice del muscolo scheletrico, il midollo spinale, il sistema nervoso centrale e il sistema nervoso simpatico.⁵

A livello di placca motrice l'accumulo di tossina inibisce il rilascio di acetilcolina (Ach) che segue un normale stimolo, mentre provoca un aumento del rilascio ritmico che segue a stimoli specifici risultando in una contrazione muscolare continua.⁵

A livello di midollo spinale la tossina viene trasportata all'interno degli interneuroni inibitori (cellule di Renshaw) che si trovano nel corno dorsale e a questo livello inibisce il rilascio di acido gamma-amino-butyrico (GABA) e glicina.⁴ Questa inibizione dei neurotrasmettitori inibitori esita in una attività dei motoneuroni alfa che determina l'insorgenza dei segni clinici del tetano.¹

Nell'uomo è descritta un'attività convulsiva evidente causata

dagli effetti diretti della tetanospasmina a livello di sistema nervoso centrale,⁵ la cui sintomatologia clinica viene accentuata dalla stimolazione del soggetto.

Se viene interessato il sistema nervoso autonomo, può verificarsi un'eccessiva attività dei sistemi parasimpatico o simpatico,¹ e questa potrebbe essere la causa della morte improvvisa del nostro cane.

L'uso del rocuronio per il trattamento del tetano è già stato descritto in pazienti umani nei quali non era possibile controllare gli spasmi muscolari con le terapie convenzionali.⁶ Gli autori non sono a conoscenza di segnalazioni cliniche al riguardo negli animali. Bisogna tuttavia considerare che il mancato controllo delle contrazioni muscolari può favorire il verificarsi di problemi respiratori, fratture patologiche e insufficienza renale da rhabdmiolisi.⁵ Inoltre, il supporto ventilatorio viene considerato in letteratura una misura terapeutica fondamentale e a tale scopo si consiglia l'utilizzo di un bloccante neuromuscolare previa adeguata sedazione del paziente.³

I bloccanti neuromuscolari moderni, agendo praticamente solo a livello di giunzione neuromuscolare, e precisamente a livello del recettore dell'acetilcolina (AchR), non presentano significativi effetti sistemici e pertanto è possibile ottenere con rapidità e ripetibilità il rilassamento muscolare senza influenzare l'eccitabilità ed il funzionamento del sistema nervoso e dell'apparato cardiocircolatorio.⁷ Il recettore per l'acetilcolina è un canale ionico complesso che, una volta aperto, determina l'aumento del potenziale d'azione della placca neuromuscolare. I bloccanti muscolari cosiddetti competitivi si legano alle subunità alfa del recettore cosicché l'acetilcolina ha meno possibilità di legarsi e provocare l'apertura del canale.⁷

Nell'uomo i miorilassanti non depolarizzanti sono diventati i farmaci di scelta dopo che la succinilcolina ha indotto un'iperkalemia e un conseguente arresto cardiaco in due pazienti affetti da tetano.⁸ Nel caso qui descritto è stato utilizzato come bloccante neuromuscolare il rocuronio, un aminosterioide con una durata d'azione intermedia che è già stato utilizzato clinicamente nel cane sia in bolo che in infusione continua a diversi dosaggi in combinazione con anestetici inalatori ed infusioni di propofol. Il mantenimento di un blocco neuromuscolare parziale (una sola risposta al TOF) per 1,5-2 ore è stato descritto mediante somministrazione di un bolo iniziale pari a 0,5-0,6 mg kg⁻¹ seguito da un'infusione continua pari a 0,2-0,6 mg kg⁻¹ h⁻¹.^{9,10}

Un aspetto particolare del caso qui descritto è la necessità di aumentare il dosaggio di rocuronio nel corso dei 3 giorni di terapia per mantenere la stessa risposta al TOF. Malgrado la posologia sia ben standardizzata, la variabilità interindividuale è stata ben documentata in bibliografia e pertanto il monitoraggio strumentale del blocco viene considerato una necessità.⁷

L'aumento della dose richiesta per mantenere il blocco neuromuscolare nel tempo in pazienti affetti da tetano è già stato descritto nell'uomo. Numerosi sono i meccanismi farmacodinamici e farmacocinetici che possono spiegare la diminuzione di sensibilità al rocuronio nel nostro cane e quindi la necessità di aumentarne la dose nel tempo.

Un'alterazione farmacodinamica può essere causata da una modificazione nel numero o nella sensibilità dei recettori del-

l'acetilcolina, o in alternativa da un'alterazione nel suo rilascio o nella sua degradazione. Un aumento del numero dei recettori presenti sulla membrana cellulare viene definito come up-regulation. Questo avviene generalmente quando vi è un'esposizione cronica ad un antagonista o quando ci sono condizioni che diminuiscono la concentrazione di neurotrasmettitore. Generalmente un aumento nel numero dei recettori è solitamente associato ad un aumento della risposta all'agonista e ad una resistenza della risposta ad un antagonista competitivo (in questo caso il rocuronio). Oltre a ciò i muscoli colpiti dalla tetanospasmina diventano funzionalmente denervati e si assiste ad una up-regulation che favorisce la resistenza al farmaco bloccante neuromuscolare.¹²

Anche l'immobilità causa una proliferazione recettoriale. Nei cani la resistenza ai bloccanti neuromuscolari si può già presentare dopo soli quattro giorni di immobilizzazione.¹² Nel nostro caso il fatto che il cane fosse sedato e in decubito già da prima del ricovero presso la nostra struttura può aver giocato un ruolo nello sviluppo della resistenza al rocuronio.

Un'altra causa di up-regulation dei recettori può essere la somministrazione cronica di un antagonista competitivo. Nei ratti la somministrazione cronica di dosi non paralizzanti di un bloccante neuromuscolare competitivo induce la proliferazione dei recettori dell'acetilcolina.¹³ Sono stati descritti numerosi casi di resistenza agli effetti dei bloccanti neuromuscolari in pazienti ricoverati in terapia intensiva o dopo un loro uso prolungato.^{14,15}

In teoria in questo cane l'infusione di rocuronio potrebbe anche aver causato una up-regulation dei recettori, anche se nei ratti dello studio menzionato in precedenza l'infusione era durata due settimane,¹³ mentre nel nostro caso il cane ha mostrato un aumento della sensibilità già dopo il primo giorno.

Oltre a tutto ciò che è stato discusso in precedenza anche un aumento della sensibilità del recettore dell'acetilcolina può giocare un ruolo importante nella resistenza ai bloccanti neuromuscolari. La sensibilità del recettore è strettamente collegata alla sua "maturità". La cellula postgiunzionale innervata sintetizza un tipo di recettore dell'acetilcolina maturo, ma i nuclei del muscolo hanno dei geni per la sintesi di un altro recettore per l'acetilcolina definito "immaturo". Questi geni vengono attivati solamente se non c'è attività del muscolo o se non c'è un contatto attivo con il nervo come avviene a causa degli effetti periferici della tetanospasmina, in seguito all'immobilità o all'esposizione cronica ai bloccanti neuromuscolari.^{12,13} Inoltre, i recettori non si trovano solo a livello della giunzione neuromuscolare, ma anche in aree extragiunzionali dove sono meno sensibili ai bloccanti neuromuscolari.¹²

Il rilascio e la degradazione dell'acetilcolina possono essere influenzati da meccanismi umorali, in particolare dalla sintesi di mediatori come le catecolamine, le prostaglandine e gli enzimi idrolitici che causano una diminuita sensibilità ai bloccanti neuromuscolari nei pazienti ustionati.¹²

Il tetano in forma grave, come quando accompagnato da intensi spasmi muscolari, può causare traumi muscolari. Gli animali che presentano un grave trauma muscolare possono manifestare una resistenza ai bloccanti muscolari non-depolarizzanti,¹⁶ che può essere ricondotta ai meccanismi sopra citati.

Cause farmacocinetiche della resistenza ai bloccanti neuromu-

scolari possono essere legate ad un aumento del metabolismo od escrezione del rocuronio. Nell'uomo il rocuronio viene deacetilato a livello epatico ed escreto quasi esclusivamente attraverso la bile, mentre nei gatti più del 50% della dose somministrata viene eliminata immodificata con la bile.⁷ Clinicamente la resistenza ai bloccanti neuromuscolari durante il tetano è stata osservata in pazienti umani trattati con pancuronio ed in cui sono state documentate elevate concentrazioni plasmatiche del farmaco,¹⁷ ma in veterinaria non vi sono casi analoghi documentati da dati farmacocinetici.

Nei pazienti nei quali si utilizzano i bloccanti neuromuscolari è importante assicurare l'incoscienza. Segni comuni di un piano di anestesia inadeguato sono l'aumento della frequenza cardiaca e della pressione arteriosa, la salivazione, la lacrimazione e contrazioni muscolari isolate, soprattutto nella regione della testa.¹⁸ Individuare una risposta simpatica usando un monitoraggio invasivo e verificare un adeguato stato di incoscienza prima della somministrazione di un bloccante sono le principali metodiche per garantire l'incoscienza.¹⁸ Per la gestione del caso sono quindi necessarie attrezzature adeguate per il monitoraggio sia del paziente che del blocco neuromuscolare. Nel cane l'acepromazina è già stata utilizzata clinicamente per ridurre l'ansia e facilitare il controllo delle contrazioni muscolari,^{19,20} e per questo motivo abbiamo deciso di utilizzarla anche nel nostro paziente.

Conclusioni

L'utilizzo di un bloccante neuromuscolare in aggiunta alla terapia convenzionale potrebbe rivelarsi utile nella terapia di cani affetti da una forma grave di tetano. A conoscenza degli Autori, questo è il primo caso in veterinaria che documenti una diminuita sensibilità ai bloccanti neuromuscolari in un animale affetto dal tetano. Abbiamo infatti descritto una crescente resistenza al rocuronio che si è tradotta in una difficoltà nel mantenere il livello desiderato di blocco neuromuscolare. La causa più probabile di questo fenomeno è un aumento del numero di recettori dell'Acetilcolina causato dagli effetti periferici della tetanospasmina, sebbene la presenza contemporanea di altre cause come l'immobilità o alterazioni farmacocinetiche non possa essere completamente esclusa.

Nel nostro caso, il monitoraggio del blocco neuromuscolare ha permesso di documentare l'insorgenza e l'evolversi della resistenza al bloccante neuromuscolare non depolarizzante, oltre che di modificarne la somministrazione in base alla risposta clinica.

Ringraziamenti

Gli autori desiderano ringraziare l'intero staff della Clinica di Anestesia per l'aiuto nella gestione diurna e notturna del caso in oggetto.

Bibliografia

1. Oliver J, Lorenz M, Kornegay J. Handbook of Veterinary Neurology. 3rd ed. 1997, Philadelphia: WB Saunders
2. Bandt C, Steinberg T, Shaw S. Clostridium tetanus infection in 13 dogs and one cat (abstr). J Vet Emerg Crit Care 2004; 14:S1-S17

3. Donta S. Tetanus. In: Irwin R, Cerra F, and Rippe J. (Eds), *Intensive Care Medicine*. 1998, Lippincott, Williams & Wilkins. p.1187-1188
4. Coleman E. Clostridial neurotoxins: tetanus and botulism. *Comp Cont Edu* 1998; 20:4-10
5. Tobias JD. Anesthetic implications of tetanus. *South Med J* 1998; 91:384-387
6. Anandaciva S, Koay CW. Tetanus and rocuronium in the intensive care unit. *Anaesthesia* 1996; 51:505-506
7. Hall L, Clarke C, Trim C. Relaxation of skeletal muscles. In: Hall L, Clarke C, and Trim C (Eds), *Veterinary anaesthesia*. 2001, W.B. Saunders: London. p.149-178
8. Roth F, Wuthrich H. The clinical importance of hyperkalaemia following suxamethonium administration. *Br J Anaesth* 1969; 41:311-316
9. Hagmüller K. Das Muskelrelaxans Rocuroniumbromid als Dauertropfinfusion in der Kombinationsanästhesie beim Hund und dessen Antagonisierung mit Neostigmin und Atropin - eine klinische Studie, in Klinik für Chirurgie und Augenheilkunde. Thesis, 2002, Veterinärmedizinische Universität Wien. p.76
10. Alderson B, Senior MJ, Jones RS, et al. The use of the non-depolarizing neuromuscular blocking drug rocuronium administered by continuous infusion in dogs. In: *AVA Spring Meeting*. 2005. Rimini, Italy
11. Chiu JW, Tsou CH, Liou JT, et al. Transient cross-resistance to neuromuscular blocking agents in a patient with tetanus. *Anesthesiology* 2003; 98:579-581
12. Martyn JA, White DA, Gromert GA, et al. Up-and-down regulation of skeletal muscle acetylcholine receptors. Effects on neuromuscular blockers. *Anesthesiology* 1992; 76:822-843.
13. Hogue CW Jr, Ward JM, Itani MS, Martyn JA. Tolerance and upregulation of acetylcholine receptors follow chronic infusion of d-tubocurarine. *J Appl Physiol* 1992; 72:1326-1331
14. Coursin DB, Klasek G, Goelzer SL. Increased requirements for continuously infused vecuronium in critically ill patients. *Anesth Analg* 1989; 69:518-521
15. Dodson BA, Kelly BJ, Braswell LM, Cohen NH. Changes in acetylcholine receptor number in muscle from critically ill patients receiving muscle relaxants: an investigation of the molecular mechanism of prolonged paralysis. *Crit Care Med* 1995; 23:815-821
16. Jones, R., Neuromuscular Blockade. In: Seymour C and Gleed R (Eds), *Manual of Small Animal Anaesthesia and Analgesia*. 1999, BSAVA: Shurdington. p.109-117.
17. Duvaldestin, P., Gibert C, Henzel D, et al. Pancuronium blood level monitoring in patients with tetanus. *Intensive Care Med* 1979; 5:111-114
18. Flaherty D, Auckburally A. Muscle relaxants. In: Seymour C, Duke-Novakowski T (Eds), *BSAVA Manual of Canine and Feline Anaesthesia and Analgesia*. 2007, BSAVA: Quedgeley. p.156-165
19. Linnenbrink T, McMichael M. Tetanus: pathophysiology, clinical signs, diagnosis and update on new treatment modalities. *J Vet Emerg Crit Care* 2006; 16:199-207
20. Low RM, Lambert RJ, Pesillo SA. Successful management of severe generalised tetanus in two dogs. *J Vet Emerg Crit Care* 2006; 16:120-127