

Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Artículo de reflexión

Estrategias para disminuir los eventos adversos más frecuentes relacionados con bloqueadores neuromusculares

Fredy Ariza Cadena*

Anestesiólogo de trasplantes y epidemiólogo, Fundación Valle de Lili, Cali, Colombia

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de noviembre de 2011

Aceptado el 16 de febrero de 2012

Palabras clave:

Bloqueadores neuromusculares
Farmacocinética
Bloqueo neuromuscular
Procedimientos quirúrgicos ambulatorios

Keywords:

Neuromuscular blocking agents
Pharmacokinetics
Neuromuscular blockade
Ambulatory surgical procedures

R E S U M E N

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) son, sin duda, los medicamentos más asociados a los eventos adversos perioperatorios con que debe lidiar el anestesiólogo. Reconocer y tratar a los pacientes con alto riesgo de eventos inesperados relacionados con la aplicación de estos medicamentos debe convertirse en una rutina para el especialista en medicina perioperatoria. Este artículo de reflexión plantea sencillos conceptos de farmacocinética y farmacodinámica que permiten al anestesiólogo hacer más segura la administración de BNM. La preservación de la homeostasis interna, la termoprotección y asegurar la microcirculación son estrategias básicas para disminuir eventos como la curarización residual postoperatoria. Por otra parte, un adecuado enfoque clínico para pacientes en riesgo de reacciones de hipersensibilidad a BNM permite brindarles un manejo seguro e integral, previniendo posteriores eventos de mayor severidad o incluso fatales.

© 2011 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier.

Todos los derechos reservados.

Strategies to Reduce the Most Frequent Adverse Events of Neuromuscular Blocking Agents

A B S T R A C T

Neuromuscular blocking agents are without doubt the drugs most frequently associated with perioperative adverse events in anesthesia. Acknowledging and treating those patients at high risk of developing unexpected events caused by the administration of these agents should become a routine for the perioperative medicine specialist. This article is a reflection on simple pharmacokinetics and pharmacodynamics for improved safety in the administration of NMBs by the anesthesiologist. Preserving internal homeostasis, thermoprotection and securing microcirculation are key strategies for reducing events such as postoperative residual curarization. Furthermore, a right clinical approach to patients at high risk of developing NMB-related hypersensitivity reactions enables a safe and comprehensive management of the patient, avoiding subsequent and more severe or even fatal events.

© 2011 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier.

All rights reserved.

*Autor para correspondencia: Fundación Valle del Lili, Avda. Simón Bolívar, Cra 98 # 18-49, Cali, Colombia.
Correo electrónico: fredyariza@hotmail.com (F. Ariza Cadena).

Los bloqueadores neuromusculares (BNM) han sido parte frecuente de nuestra práctica clínica desde comienzos de los años cuarenta^{1,2}. Desde esa época se reconoce que, paralelamente a sus beneficios clínicos, estas sustancias pueden tener severas implicaciones en el desenlace postoperatorio, especialmente en el ámbito de cirugía ambulatoria. Aunque no son los únicos, la curarización residual postoperatoria (CRP) y las reacciones alérgicas ocupan los dos eventos más importantes relacionados con la utilización de estos medicamentos.

Prevención de la prolongación del bloqueo neuromuscular

La CRP es sin duda la complicación más frecuentemente relacionada con el uso de BNM. Se puede distinguir diversos estados clínicos que en conjunto establecen una sumatoria del riesgo de presentar CRP. La hipotermia, en primer lugar, está relacionada con disminución de la producción de calor en la célula muscular y alteraciones en la conductancia iónica. Su asociación con estados de hipoperfusión y acidosis tisular lo hacen un marcador independiente de CRP en pacientes críticos³.

La edad se encuentra asociada con pérdida de la masa muscular y, con ella, la masa total de receptores nicotínicos disponibles, lo cual cambia en mayor o en menor medida la farmacodinámica de los BNM, especialmente los de tipo esteroideo. Junto con las condiciones relacionadas con la afinidad de estos amonios cuaternarios, los cambios en la proporción de receptores disponibles/concentración del fármaco en la biofase afectan ostensiblemente al resultado clínico. Por otro lado, la disminución progresiva que ocurre en los volúmenes de distribución alteran notablemente la farmacocinética de los BNM, especialmente cuando estos se combinan con condiciones que disminuyen la capacidad de metabolismo y excreción hepática y renal que ocurren con la edad. Al respecto, un estudio realizado por Kocabas et al⁴ encontró que la combinación de edad avanzada e insuficiencia renal se comportaba como un factor de impacto severo sobre la prolongación del efecto de un BNM frecuentemente usado en nuestra práctica clínica.

Podemos citar varios factores de riesgo de CRP, como los directamente relacionados con el BNM, relacionados con la reversión farmacológica, interacciones farmacodinámicas con otros medicamentos como los calcioantagonistas y aminoglicósidos, condiciones clínicas como la insuficiencia renal y enfermedades sistémicas crónicas, así como ciertas condiciones biométricas del sujeto (tabla 1).

Los trabajos de Debaene et al han sido reveladores al alertar sobre la alta incidencia de índices de TOF por debajo de 0,9 en pacientes en quienes se utilizaba una dosis única correspondiente a $2 \times DE_{95}$ de un BNM no despolarizante considerado como de "acción intermedia" incluso a los 100 min luego de su aplicación⁵. Aún más interesante es que las valoraciones clínicas, como la elevación de la cabeza y la prueba del "bajalenguas", presentaban una similitud en términos de sensibilidad con pruebas más objetivas como la respuesta a los estímulos de TOF y DBS, pero baja especificidad (el 87 frente al 99%), que en este caso es la característica más importante de una prueba en la que no nos podemos dar el lujo

de fallar. Estudios posteriores demostraron que no solamente la CRP era un evento frecuente que influía directamente en la estancia de los pacientes en recuperación⁶, sino que faltaba percepción del peligro de este fenómeno dentro de la comunidad médica^{7,8}.

El momento de la aplicación y la dosis empleadas para reversión del BNM con neostigmina son un punto frecuente de controversia; sin embargo, los reportes iniciales de efectos secundarios relacionados con su uso han limitado tradicionalmente su utilización sistemática. El metaanálisis de Tramèr y Fuchs-Buder demostró una relación lineal entre las dosis de neostigmina y la incidencia de náuseas y vómitos postoperatorios cuando las dosis aplicadas eran superiores a los 2,5 mg, pero no cuando se administró a dosis menores (1,5-2 mg). Por otra parte, recientemente se ha hecho énfasis en que el comportamiento de la aplicación de neostigmina es diferente para pacientes que reciben TIVA, a diferencia de los pacientes que reciben halogenados. Los grupos de estudio recomiendan que deben estar presentes las cuatro respuestas al estímulo de TOF en presencia de anestésicos halogenados, contrariamente a lo que se suele manejar (> 2 respuestas).

Si neostigmina es la respuesta incompleta al problema, ¿qué más podemos hacer para tratar de prevenir la CRP? Tratar de medir la recuperación de la función de la placa neuromuscular suena interesante, mas la evidencia a este respecto ha sido desalentadora. El metaanálisis de Naguib et al¹⁰ no pudo encontrar una diferencia significativa monitorizando el bloqueo neuromuscular; sin embargo, esta observación puede ser difícil de interpretar si tenemos en cuenta la gran heterogeneidad de los estudios que se incluyeron en esta reflexión. El advenimiento de las ciclodextrinas abrió una amplia puerta en pro de la seguridad y el mecanismo de antagonismo de los BNM, ya que no solamente han demostrado su eficacia como alternativa a la terapia de reversión en condiciones usuales, sino que ha sido útil en la recuperación del bloqueo neuromuscular profundo¹¹, y ya comienzan a aparecer publicaciones sobre su uso durante el manejo de shock anafiláctico severo por rocuronio^{12,13}.

Tabla 1 – Factores de riesgo para curarización residual postoperatoria

Tipos	Situaciones específicas
Relacionadas con el BNM	Dosis adicionales de BNM Dosificaciones altas
Relacionadas con la revisión farmacológica	Aplicación extremadamente cercana al despertar Dosificación inadecuada
Interacciones con medicamentos	Calcio-antagonistas aminoglicósidos, clindamicina
Condiciones clínicas	Cirrosis hepática Insuficiencia renal crónica Enfermedad sistémica crónica Estados de descondicionamiento muscular
Condiciones biométricas	Talla baja Ancianos Género femenino
Fuente: autores.	

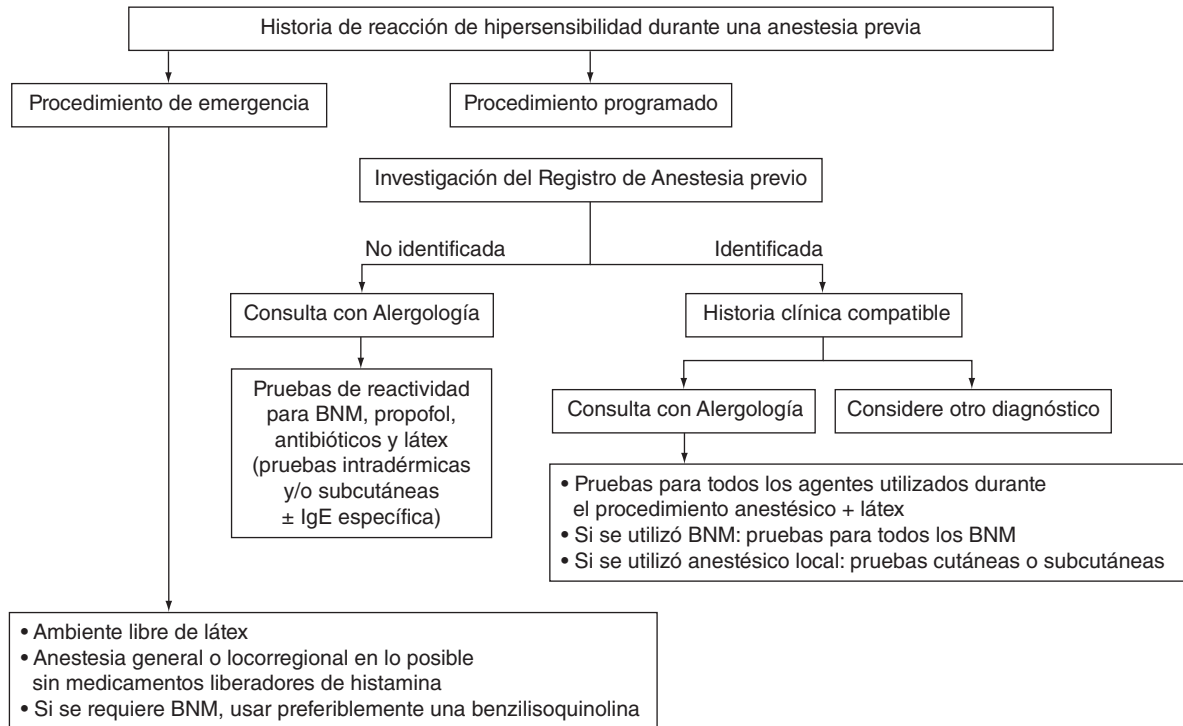


Figura 1 – Algoritmo de decisiones para pacientes con alto riesgo de eventos de hipersensibilidad a BNM y otros medicamentos comúnmente utilizados durante procedimientos quirúrgicos bajo anestesia. Tomado de Mertes et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. J Invest Allergol Clin Immunol JIACI 2005;15(2): 91-101. (Reproducido con permiso). BNM: bloqueadores neuromusculares.

Con base en lo anterior, el mensaje es muy claro con respecto a ciertas recomendaciones para evitar CRP al momento de utilizar BNM:

- Utilice monitores cuantitativos de la función neuromuscular y sea lo más objetivo posible a la hora de evaluar la posibilidad de CRP.
- Valore la necesidad de reversión del BNM con neostigmina al menos 20 min antes del despertar. Se debe garantizar que haya transcurrido el tiempo de efecto máximo al momento de la extubación.
- Espere a que aparezcan las cuatro respuestas de TOF antes de revertir con neostigmina cuando su paciente esté recibiendo halogenados.
- Las dosis moderadas de neostigmina (20-35 $\mu\text{g}/\text{kg}$) no incrementan la incidencia de náuseas y vómitos. Incrementar la dosis por encima de 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ tampoco mejora el éxito de la reversión.
- Los BNM de larga acción tienen cada vez un uso más específico. Nos encontramos en una era de cirugías “fast-track” que se salen de los objetivos de estos medicamentos.
- Cuando utilice BNM esteroideos, evite el bloqueo neuromuscular profundo (< 1 respuesta al estímulo de TOF) y considere revertir si ha utilizado dosis consecutivas.
- Considere el uso de soluciones enriquecidas con aminoácidos o ciclodextrinas si el bloqueo neuromuscular al final de ciru-

gía es profundo y los beneficios de una extubación temprana superan los costos adicionales producidos por este evento.

Reacciones alérgicas relacionadas con bloqueadores neuromusculares: cómo preverlas y cómo enfrentarlas

A partir de los primeros reportes de reacciones alérgicas a los BNM en países como Francia, Nueva Zelanda y Reino Unido, se ha venido promoviendo el papel activo del anesthesiólogo en la identificación de sujetos con alto riesgo de sufrir este tipo de eventos adversos¹⁴. Las reacciones de hipersensibilidad a BNM pueden clasificarse en dos grandes grupos, las inmunitarias o anafilácticas (mediadas por IgE) y las relacionadas con liberación directa de histamina (anafylactoides). Las primeras suelen iniciarse clínicamente con broncospasmo asociado a hipotensión y shock, mientras que en las últimas suele predominar el componente cutáneo. A pesar de su baja incidencia (1 cada 10.000-20.000 casos), los BNM causan el 50-70% de los eventos anafilácticos durante la cirugía, por encima del látex, los antibióticos y los coloides (aproximadamente, un 10% de todas las complicaciones relacionadas con anestesia)¹⁵.

Es fundamental la detección de pacientes con eventos de hipersensibilidad durante cirugías previas en que existe aparente relación temporal con la aplicación de un BNM (fig. 1).

Ante nuevos procedimientos quirúrgicos bajo anestesia, todos estos pacientes deben ser valorados previamente por un alergólogo, quien determinará la necesidad de pruebas catalogadas como "tardías", entre las cuales encontramos algunas de tipo cutáneo (intradérmicas y de inoculación) o de detección específica para IgE (pruebas de radioinmunoabsorbancia [RIA], RAST, CAP-RAST) en búsqueda de la confirmación de hipersensibilidad específica a estos medicamentos pensando en exposiciones futuras a estos⁵. Para los casos *de novo* en pacientes que súbitamente sufren un episodio de broncospasmo, hipotensión sostenida de difícil manejo o reacciones cutáneas, la investigación de una posible relación del evento alérgico con un fármaco (como los BNM) incluye la medición de histamina durante la primera hora (sensibilidad, 75%; especificidad, 51%) y la medición de triptasas séricas (sensibilidad, 64%; especificidad, 89%) si ya ha transcurrido más de 1 h pero menos de 6 h. Fuera de este marco de tiempo, la investigación de un posible alérgeno relacionado deberá postergarse hasta semanas luego de la fase de estabilización mediante pruebas tardías.

El manejo de las reacciones de hipersensibilidad a BNM no dista de lo usual para cualquier medicamento. Lamentablemente, estos episodios son súbitos e impredecibles y en muchos casos, lo suficientemente serios para comprometer la vida; el éxito del tratamiento está directamente relacionado con su diagnóstico precoz. En 2005, un consenso de expertos elaboró unas guías clínicas para pacientes con reacciones de hipersensibilidad inmediatas durante anestesia o con antecedentes de este tipo. En ella se destacan el valor de la investigación alergológica preanestésica en estos pacientes, la pobre evidencia en torno al valor de la premedicación con esteroides y/o antagonistas H₂, la utilidad de la epinefrina por distintas vías asociada a la reposición amplia del volumen circulatorio y la optimización de la dinámica ventilatoria mediante broncodilatadores en aerosol y corticoides en presencia de un episodio agudo¹⁶.

Existen otros eventos adversos relacionados con el uso de BNM, como la hipertermia maligna, el daño neuromuscular y las alteraciones del sistema nervioso autónomo, que se salen de los objetivos de esta reflexión y merecen discusiones futuras más amplias. Hemos tratado de revisar los principales conceptos para dos de los más frecuentes eventos adversos relacionados con BNM: la CRP y las reacciones de hipersensibilidad. El papel proactivo del anesthesiólogo en estos dos aspectos permite una práctica mucho más segura y confortable para los pacientes; sin embargo, requiere un notable conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos y las condiciones relacionadas para poder identificarlas y tratarlas tempranamente.

Financiación

Recursos propios del autor.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. Bevan DR. Anaesthesia research is important. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2001;23:16-20.
2. Raghavendra T. Neuromuscular blocking drugs: discovery and development. *J R Soc Med.* 2002;95:363-7.
3. Tortorici MA, Kochanek PM, Poloyac SM. Effects of hypothermia on drug disposition, metabolism, and response: A focus of hypothermia-mediated alterations on the cytochrome P450 enzyme system. *Crit Care Med.* 2007;35:2196-204.
4. Kocabas S, Yedicocuklu D, Askar FZ. The neuromuscular effects of 0.6 mg kg⁻¹ rocuronium in elderly and young adults with or without renal failure. *Eur J Anaesth.* 2008;25:940-6.
5. Debaene B, Plaud B, Dilly MP, Donati F. Residual paralysis in the PACU after a single intubating dose of nondepolarizing muscle relaxant with an intermediate duration of action. *Anesthesiology.* 2003;98:1042-8.
6. Butterly A, Bittner EA, George E, Sandberg WS, Eikermann M, Schmidt U. Postoperative residual curarization from intermediate-acting neuromuscular blocking agents delays recovery room discharge. *Br J Anaesth.* 2010;105:304-9.
7. Di Marco P, Della Rocca G, Iannucelli F, Pompei L, Reale C, Pietropaoli P. Knowledge of residual curarization: an Italian survey. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2010;54:307-12.
8. Naguib M, Kopman AF, Lien CA, Hunter JM, Lopez A, Brull SJ. A survey of current management of neuromuscular block in the United States and Europe. *Anesth Analg.* 2010;111:110-9.
9. Tramèr MR, Fuchs-Buder T. Omitting antagonism of neuromuscular block: effect on postoperative nausea and vomiting and risk of residual paralysis. A systematic review. *Br J Anaesth.* 1999;82:302-16.
10. Naguib M, Kopman AF, Ensor JE. Neuromuscular monitoring and postoperative residual curarization: a meta-analysis.
11. Alfille PH, Merritt C, Chamberlin NL, Eikermann M. Control of perioperative muscle strength during ambulatory surgery. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2009;22:730-7.
12. McDonnell NJ, Pavy TJ, Green LK, Platt PR. Sugammadex in the management of rocuronium-induced anaphylaxis. *Br J Anaesth.* 2011;106:199-201.
13. Baldo BA, McDonnell NJ, Pham NH. Drug-specific cyclodextrins with emphasis on sugammadex, the neuromuscular blocker rocuronium and perioperative anaphylaxis: implications for drug allergy. *Clin Exp Allergy.* 2011;7. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2011.03805.x.
14. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2002;19:240-62.
15. Mertes PM, Laxenaire MC. Adverse reactions to neuromuscular blocking agents. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4:7-16.
16. Mertes PM; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2005;15:91-101.