

Relajantes neuromusculares y quemaduras

Dr. Miguel Ángel García-Lara*

* Jefe de Anestesiología, Centro Nacional de Investigación y Atención de Quemados. INRLGII.

INTRODUCCIÓN

La tormenta farmacológica que vive un paciente posterior a una quemadura severa se ve reflejada a corto y largo plazo. Existen múltiples variables a tomar en cuenta antes de considerar administrar una dosis de cualquier medicamento, tanto por cambios farmacocinéticos como por farmacodinámicos. Por ello, todos los medicamentos que se apliquen a los pacientes gran quemados (extensión de superficie corporal mayor de 20%, quemaduras de segundo y tercer grado) deberían tener algún tipo de ajuste a su dosificación, siendo muy variable dicha acción, incluso hablando del mismo fármaco, en el mismo paciente, sólo variando el día o el tipo de evento quirúrgico⁽¹⁾.

Los pacientes con quemaduras han demostrado una respuesta anormal al uso de los relajantes neuromusculares (RNM) despolarizantes y no despolarizantes⁽²⁾. Tomando en cuenta que el mayor número de procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de las quemaduras se realiza bajo anestesia general, es necesario hacer uso rutinario de RNM (intubación, manejo ventilatorio, mejorar las condiciones clínicas

para la realización de la cirugía, etc.), y ya que hay cambios importantes a nivel de receptores de acetilcolina (AChR), el monitoreo de la relajación neuromuscular debería ser considerado, siempre que el contexto clínico del paciente lo permita.

CAMBIOS FARMACOLÓGICOS

Existe una lista amplia de factores relacionados al paciente, así como de las modificaciones farmacológicas que alteran el comportamiento de los RNM⁽¹⁾ (Cuadro I).

Son los cambios farmacodinámicos los principales hablando de RNM, por los que se necesita rectificar la posología. Después de una quemadura, la placa neuromuscular queda dañada⁽²⁾. La ausencia de la placa genera la creación de nuevos receptores AChR con la conformación de cinco subunidades $\alpha 7$ (receptor denervado), los cuales son muy afines por los RNM despolarizantes y son muy resistentes a la acción de los RNM no despolarizantes^(2,3). Estos receptores se expresan a partir de las 24 horas posteriores a la lesión y son un número considerablemente importante a las 48 horas,

Cuadro I. Variables que afectan la farmacología en pacientes con quemaduras^(1,3-5).

| Farmacocinéticos | Farmacodinámicos | Propios del paciente |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cambios en el volumen de distribución • Hipoproteïnemia • Alteraciones en el metabolismo (a nivel renal y hepático, disminución de la pseudocolinesterasa en plasma) • Nuevas vías de eliminación (sangrado masivo a través de las zonas quemadas por pérdida de la barrera o piel) | <ul style="list-style-type: none"> • Coexistencia de AChR con dos o más tipos de conformación • 24 a 48 horas posteriores a la lesión: AChR con cinco subunidades $\alpha 7$ (denervados) y AChR maduros • Estado hipermetabólico, hay AChR, denervados, inmaduros y maduros • Dos años después de la lesión: AChR maduros y algunos inmaduros | <ul style="list-style-type: none"> • Tipo de quemadura • Hipermetabolismo y gasto cardíaco aumentado • Sepsis • SCQ% y profundidad • Tiempo desde la lesión • Comorbilidades • Estado nutricional del paciente • Tratamiento quirúrgico (sangrado, tipo de procedimiento y tiempo de duración) • Inmovilización prolongada • Polifarmacia y drogadicción |

a demás de que siguen generando hasta que la lesión por quemadura sana. Debido a esto, se han encontrado hasta dos o tres años posteriores al accidente⁽³⁻⁵⁾. Los factores como sepsis e inmovilidad participan activamente en la generación de más receptores denervados, y el número total de AChR anormales será directamente proporcional a la magnitud de la lesión^(6,7). Con el paso del tiempo se modifican los receptores, pasando por la fase de inmaduros ($2\alpha 1, \beta 1, \delta, \gamma$) hasta llegar a maduros ($2\alpha 1, \beta 1, \delta, \epsilon$), una vez que el nervio y el músculo están nuevamente regenerados y la palca neuromuscular se restablece^(1,2).

CONSIDERACIONES CLÍNICAS DE LOS RNM

El uso de succinilcolina durante una quemadura incrementa la presencia de hiperkalemia, debido a su alta afinidad por los receptores denervados, generando un aumento de potasio extracelular, a demás de tener un tiempo de acción irregular en el receptor. Por lo que se sugiere omitir el uso de succinilcolina posterior a las 24 horas de la lesión en pacientes gran quemado, ya que aumenta el riesgo de paro cardíaco. Para el caso de los RNM no despolarizantes, la situación es diferente: existe evidencia para considerar que su tiempo de inicio de acción se ve modificado, así como su duración, por lo que es común tener que incrementar la dosis entre tres a cinco veces la dosis efectiva 95 (DE95), así como hacer de uso de más dosis subsecuentes. Pero hacer esto, junto a los cambios farmacológicos, implica mayor dificultad para determinar el tiempo preciso de eliminación, con un mayor riesgo de observar relajación residual clínica o subclínica. Por lo tanto, para los pacientes con este tipo de patología, es necesario considerar el monitoreo de la relajación neuromuscular (TNM)^(8,9), medida que, debido a la distribución del trauma, en ocasiones es algo compleja, incluso imposible (sin olvidar las variaciones del número de receptores según el área anatómica a monitorizar). Por ello, al finalizar la cirugía, se deberá interpretar cuidadosamente el valor que indique el TNM, antes de realizar una intervención⁽⁹⁾ (Figuras 1 y 2).

CONSIDERACIÓN DE LA REVERSIÓN FARMACOLÓGICA DEL RNM

Debido a las variables farmacológicas, al finalizar la cirugía no es fácil determinar la concentración plasmática de RNM, por lo que aun cuando no observe datos de relajación residual, recuerde que en pacientes quemados, algunos parámetros clínicos serán más difíciles de interpretar. El daño o falla renal, la disminución de pseudocolinesterasas, hipo-/hipertermia y cambios importantes del pH hacen la tarea del metabolismo y eliminación completamente impredecible^(1,3,4). Recuerde que no presentar datos clínicos de relajación residual no es garantía de no tener niveles de RNM suficientes como para ser causa de



Figura 1. Monitoreo de TNM para cirugía de paciente con quemaduras.



Figura 2. Monitoreo de TNM en paciente con quemadura en extremidades.



Figura 3.

Evalúe, interprete y tome una decisión para intervenir en el grado de relajación neuromuscular de un paciente quemado.

complicaciones a largo plazo (atelectasias, neumonías y mayor estancia intrahospitalaria)⁽⁸⁾. Por lo que debería considerar el uso de antagonistas a RNM.

Ya que la prostigmina tiene gran variedad de efectos adversos, quizá sea mejor optar por el camino del uso de RNM tipo aminoesteroideos como rocuronio⁽⁸⁾. Recuerde que antagonizar rocuronio con sugammadex en paciente con cambio en la depuración de creatinina también requiere ajustar la dosis, para evitar aumentar grado de daño renal o ineffectividad de rocuronio en cirugías subsecuentes⁽⁸⁾.

CONCLUSIONES

La acción irregular de los RNM implica la necesidad de hacer mayor uso de dosis, en el casos de los RNM no

despolarizantes deberá aumentar entre tres a cinco veces la DE95, y su eliminación variable genera alto riesgo de presentar algún tipo de relajación residual⁽¹⁾. Los RNM despolarizantes como succinilcolina están contraindicados de forma relativa a partir de las 24 horas o en presencia de rabdomiólisis, y de forma absoluta después de las 48 horas. Estos cambios pueden durar hasta dos años posteriores a la quemadura. Es indispensable el uso de RNM para dar un adecuado plano quirúrgico al tratamiento de pacientes con quemaduras, por lo que será necesario considerar, siempre que sea prudente, hacer uso de TNM durante la cirugía y aplicar reversión farmacología, aun cuando por clínica no existan datos de dificultad respiratoria⁽⁹⁾. Considerando que los antagonistas de RNM no despolarizante también requieren ajustar dosis⁽¹⁰⁾.

REFERENCIAS

1. Steele A, Grimsrud K, Sen S, Palmieri T, Greenhalgh D, Tran N. Gap analysis of pharmacokinetics and pharmacodynamics in burn patients: a review. *J Burn Care Res.* 2015;36:e194-e211.
2. Danl J. Neuronal nicotinic acetylcholine receptor structure and function and response to nicotine. *Int Rev Neurobiol.* 2015;124:3-19.
3. Osta W, El-Osta M, Pezhman E, Raad R, Ferguson K, McKelvey G, et al. Nicotinic acetylcholine receptor gene expression is altered in burn patients. *Anesth Analg.* 2010;110:1355-1359.
4. Han T, Martyn J. Neuromuscular pharmacodynamics of mivacurium in adults with major burns. *Br J Anaesth.* 2011;106:675-679.
5. Han T, Kim H, Bae J, Kim K, Jeevendra J. Neuromuscular pharmacodynamics of rocuronium in patients with major burns. *Anesth Analg.* 2004;99:386-392.
6. Liu L, Xie F, Wei K, Hao X, Li P, Cao J, et al. Sepsis induced denervation-like changes at the neuromuscular junction. *J Surg Res.* 2016;200:523-532.
7. Lee S, Yang H, Sasakawa T, Khan M, Khatri A, Keneki M, et al. Immobilization with atrophy induces de novo expression of neuronal nicotinic $\alpha 7$ acetylcholine receptors in muscle contributing to neurotransmission. *Anesthesiology.* 2014;120:76-85.
8. Huang Y, Xing Y, Wang H, Chen L, Li S. Differences in pharmacodynamic responses to rocuronium in normal or injured orbicularis oris are associated with expression of acetylcholine receptor subunits. *Sci Rep.* 2017;7:3238.
9. Murphy G. Neuromuscular monitoring in the perioperative period. *Anesth Analg.* 2018;126:464-468.
10. Unterbuchner C, Blobner M, Pühringer F, Janda M, Bischoff S, Bein B, et al. Development of an algorithm using clinical test to avoid post-operative residual neuromuscular block. *BMC Anesthesiol.* 2017;17:101-110.