



Uso de bloqueadores neuromusculares en la paciente obstétrica crítica

Use of neuromuscular blockade in the critical obstetric patient

Anuar Hurtado^{1,*}, Enrique Monares², Omar Quintero³, Annanda Márquez⁴

¹ Anestesiólogo, Residente de segundo año medicina crítica. UMAE T1, Centro Médico Nacional del Bajío. IMSS. León. Guanajuato, México.

² Médico Intensivista, Coordinador de la terapia intensiva obstétrica. Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga. Ciudad de México, México.

³ Anestesiólogo, Residente de segundo año medicina crítica. Centro Médico Nacional de Occidente IMSS. Guadalajara. Jalisco, México.

⁴ Médico Intensivista, Adscrita terapia intensiva obstétrica Hospital General de México, Dr. Eduardo Liceaga. Ciudad de México, México.

Fecha de recepción: 23 de junio de 2022 / Fecha de aceptación: 01 de julio de 2022

ABSTRACT

The use of neuromuscular blockers has spread over the last decade, reaching different scenarios such is the case of the obstetric patient, in whom their use both in the operating room and in the intensive care unit is considered one of the main challenges for the treating physician. As there is no recent bibliography on their correct use or their penetration through the placental barrier and the effect that these could have on the binomial. The analysis of the clinical situation, the choice and the correct use of these drugs is of vital importance to ensure maternal and fetal well-being. Therefore, an attempt will be made to answer the most frequent questions that could rise in these critical scenarios.

Key words: Neuromuscular block, pregnancy.

RESUMEN

El uso de los bloqueadores neuromusculares se ha extendido durante la última década alcanzando distintos escenarios como es el caso de la paciente obstétrica, en quien su uso tanto en el quirófano como en la unidad de cuidados intensivos se considera uno de los principales retos para el médico tratante, al no contar con bibliografía reciente sobre el uso correcto de los mismos o su penetración a través de la barrera placentaria y el efecto que estos podrían tener sobre el binomio. El análisis de la situación clínica, la elección y el correcto uso de estos fármacos es de vital importancia para asegurar el bienestar materno y fetal. Por lo que, se intentara dar respuesta a las incógnitas más frecuentes que se podrían tener en estos escenarios críticos.

Palabras clave: Bloqueo neuromuscular, embarazo.

Introducción

El uso de fármacos bloqueadores neuromusculares encuentra su cenit en el quirófano, principal bastión donde se utiliza esta familia farmacológica, como parte esencial de la anestesia general de los pacientes, facilitando el procedimiento quirúrgico al inmovilizar completamente al paciente y evitar las

contracciones musculares involuntarias durante dicho acto. Sin embargo, en los últimos años hemos visto incrementado su uso fuera del quirófano; principalmente en las unidades de cuidados intensivos como parte del manejo de algunas patologías del paciente crítico.

Particularmente, desafiante se ha convertido el uso de bloqueadores neuromusculares (BNM) en el contexto de la pa-

anuar.hurtado@hotmail.com

*ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2097-3128>

cienta obstétrica debido la falta de bibliografía actualizada que illustre sobre las alteraciones fisiológicas que podrían alterar su farmacocinética y farmacodinamia, así como la capacidad de atravesar la barrera placentaria y producir algún efecto no deseado en el feto.

El objetivo principal de esta revisión será responder en base a la evidencia actual a algunas de las interrogantes más comunes sobre el uso de BNM en la paciente obstétrica: ¿cuál es el BNM ideal para cada caso? ¿cuál es la dosis correcta de BNM? ¿el cálculo de la dosis se debe realizar en base al peso actual del paciente? ¿qué fármaco cuenta con mayor permeabilidad placentaria? ¿qué es el radio veno umbilical/materno (UV/MV)? entre otras y de esta manera contar con la información necesaria para determinar su correcto uso en este grupo particular por parte del médico anestesiólogo o intensivista en turno.

Metodología

La obtención de artículos a revisar se realizó utilizando la información publicada en NLM (National Library of Medicine) mediante su plataforma de motor de búsqueda ubicada en <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> con bibliografía publicada en fechas dentro del período comprendido de 1985 al 2022 en revistas cuyo factor de impacto superara >1 utilizando Pubmed Clinical Queries™ con las siguientes palabras clave: "neuromuscular" "blockade" "pregnancy" "physiological" "changes" "rocuronium" "cisatracurium" "general" "anesthesia" "curarization" "neonate" "cesarean" "section" "block" "pharmacokinetics" "pharmacodynamics". Siguiendo una correcta ejecución de revisiones basado en Cochran Handbook for Systematic Reviews of Interventions y el checklist otorgado en: <http://www.prisma-statement.org/>

Bloqueadores neuromusculares no despolarizantes

Los bloqueadores neuromusculares no despolarizantes fueron introducidos en la anestesia en el año de 1942[1]. Estos se encargan de bloquear de manera selectiva la transmisión neuromuscular a nivel de los receptores nicotínicos de acetilcolina resultando en una parálisis temporal, reversible del músculo esquelético, esta relajación muscular disminuye la necesidad del uso de fármacos sedantes o analgésicos y con ello una disminución de los efectos secundarios de estos, con lo que se mejora la tolerancia a la anestesia general[2],[3] (Tabla 1).

Hoy en día el principal uso de los bloqueadores neuromusculares se amplía cada vez más, de a facilitar la intubación endotraqueal y mejorar las condiciones quirúrgicas en general, a

tratar enfermedades críticas[4]. Los bloqueadores musculares no despolarizantes no son inocuos y cuentan con efectos secundarios serios como son la duración residual de su acción posterior al evento quirúrgico; problema referido como "recurarización", lo que conlleva un riesgo de pérdida de la función de la vía aérea superior y la posibilidad de apnea, por lo que es absolutamente esencial el monitoreo cuantitativo de este mediante "tren de cuatro" (TOF) train of four < 0,9 y en caso de ser necesario la reversión del efecto farmacológico mediante su antídoto específico. Es de vital importancia para el médico quien los usa colocar en balanza sus beneficios respecto a sus probables efectos adversos[1]-[4].

Bloqueadores neuromusculares despolarizantes (succinilcolina)

Dentro de los bloqueadores musculares sobresale particularmente la succinilcolina por su rápido inicio de acción y corta duración de efecto clínico, lo que lo convierte en el fármaco ideal para los escenarios de estómago lleno donde se requiera realizar una secuencia de intubación rápida, alcanzando condiciones óptimas de intubación en apnea a los 60 segundos de aplicación sin detectar efectos en los neonatos nacidos de madres con niveles normales de pseudo colinesterasas[5].

En el contexto de la paciente crítica se debe evitar la curarización, debido a que, si bien ha sido demostrada su inocuidad en el neonato con el uso a corto plazo, el uso prolongado de este tipo de relajantes se encuentra asociado a la aparición de artrogriposis múltiple congénita[6].

Cambios fisiológicos en el embarazo

Dentro de los principales cambios fisiológicos que afectan la dinámica y la cinética de los BNM dentro del organismo de la paciente obstétrica se encuentra el aumento de peso corporal modificando la distribución farmacológica y aumentando la vida media de acuerdo a sus propiedades lipofílicas, el aumento del volumen plasmático, el cual llega a alcanzar elevaciones de hasta 45%, así también el aumento de la volemia en hasta 35% afectaría directamente el volumen de distribución (Vd) y el volumen farmacológico en compartimiento central (Vc) en el teorema de los 3 compartimentos. El aumento del gasto cardíaco en aproximadamente 40% que incrementaría el metabolismo farmacológico de primer paso, el aumento de la tasa de filtración glomerular de entre 50% y 60% que disminuiría el tiempo de acción clínica farmacología y vida media de eliminación. Por último los niveles totales de proteínas, así como

Tabla 1. BNM dosis de intubación y mantenimiento

Bloqueador neuromuscular no despolarizante	Dosis para intubación	Dosis de mantenimiento
Rocuronio	0,45 - 0,90 mg/kg	0,15 - 0.4 mg/kg TOF > 25%
Vecuronio	0,08 - 0,12 mg/kg	0,01 mg/kg cada 15 a 20 min
Pancuronio	0,08 - 0,12 mg/kg	0,01 mg/kg cada 20 a 40 min
Atracurio	0,25 - 0,5 mg/kg	0,01 mg/kg cada 10 a 20 min
Cisatracurio	0,1 - 0,15 mg/kg	1 - 2 mcg/kg/min
Mivacurio	0,2 mg/kg	4 - 10 mcg/kg/min

el radio albumina/globulina resultarían en un aumento de la fracción libre del fármaco y umbral de acción[7].

En el caso del atracurio y el cisatracurio al mantener una vía de eliminación endovascular independiente de la función renal y hepática (vía de Hoffman por hidrólisis de esteres), su tiempo de aclaramiento y acción se mantienen intactos. Respecto al cisatracurio no se ha demostrado clínicamente su traspaso a nivel placentario[8].

La duración clínica del vecuronio ha sido reportada con un aumento de 53% a 78% respecto al tiempo normal en la paciente obstétrica, sin embargo, también se lleva a cabo un aclaramiento acelerado de 0,312 a 0,384 de dicho fármaco asociado levemente al aumento en la tasa de filtración glomerular. La discrepancia entre la eliminación acelerada y el aumento de la actividad clínica puede estar asociada a un aumento de la sensibilidad en la unión neuromuscular o al aumento de la fracción libre del fármaco secundario a la hipoalbuminemia fisiológica recordando que solo esta es la que cruza del espacio intravascular hacia la hendidura posináptica para hacer efecto[8].

El aumento en la duración clínica del rocuronio se ha reportado hasta en 400% en la paciente obstétrica. De acuerdo a Gin et al.[9], quien comparo la duración del bloqueo neuromuscular con rocuronio mediante TOF en pacientes posparto contra pacientes de cirugía ginecológica utilizando en la mitad de las pacientes para el cálculo de dosis el peso total y en la otra mitad el peso magro, determino que en las pacientes posparto, en quienes se utilizó el peso total, tuvieron un aumento en el tiempo de duración clínica, sin embargo, en las pacientes en quienes se utilizó el peso magro tuvieron una duración clínica similar a su contraparte no posparto con lo que se concluye una probable sobredosis al utilizar el peso real vs peso magro. Abouleish et al.[10], por su parte reportaron que durante cesárea de emergencia la duración clínica del rocuronio utilizando ED25 (dosis efectiva 25) de 0,6 mg/kg de peso ideal fue similar a la reportada para las pacientes no obstétricas.

La succinilcolina es rápidamente hidrolizada por las pseudo colinesterasas séricas y se estima que solo 10%-15% alcanza la unión neuromuscular. Durante el embarazo existe una disminución de aproximadamente 34% respecto a los niveles normales de pseudo colinesterasa, cayendo en el primer trimestre para alcanzar su nivel más bajo y de mantenimiento durante el segundo trimestre, sin embargo, a pesar de esto la duración clínica de la succinilcolina no se ve afectada en la paciente embarazada con una recuperación al 25% en TOF de 470 ± 56 segundos comparado con 501 ± 21 en la paciente no obstétrica[11].

Radio veno umbilical/materno y permeabilidad placentaria

El radio veno umbilical/materno (UV/MV) realiza una aproximación estimada de la cantidad de fármaco transmitida hacia el feto mediante el análisis de muestras sanguíneas obtenidas de la madre y de la vena del cordón umbilical al momento del nacimiento con esto planteando la existencia de permeabilidad placentaria a dichos fármacos, los BNM no despolarizantes se encuentran entre 7% y 26% por lo que dosis clínicas de estos fármacos podrían inducir una recurización parcial en los neonatos[12] (Tabla 2).

Los BNM no despolarizantes atraviesan la placenta por difusión simple. Con peso mayor a 500 Dalton estos realizan una

transferencia incompleta tipo III, donde la concentración materna siempre es superior a la concentración fetal. En difusión simple, la cantidad de fármaco que atraviesa la placenta siempre es proporcional a la diferencia de concentración de la fracción libre en la sangre materna y fetal (Cm-Cf), el área disponible para la difusión (A) y el grosor de la membrana (x) lo que puede ser representado por medio de la ecuación de Fick donde K es la difusión constante determinada por la solubilidad, el peso molecular y el grado de ionización del fármaco[13].

$$Q/t=K [A(Cm-Cf/x)]$$

Como es esperado las concentraciones fetales entonces son proporcionales a la dosis administrada a la madre. El aumento del radio (UV/MV) en el aumento en los intervalos de inyección del fármaco ha sido demostrado para fármacos con un peso molecular elevado como el atracurio, pero no para fármacos con peso molecular bajo como el vecuronio[14].

En el caso particular de la succinilcolina no se ha demostrado su permeabilidad placentaria, sin embargo, es de vital importancia considerar su uso en madres en quienes se sospechen niveles atípicos de pseudo colinesterasas y encontrarse preparado en todo momento para iniciar ventilación mecánica tanto a la madre como al neonato[15].

Efectos neonatales

Perreault et al.[16]. Llegaron a la conclusión luego de medir los niveles de vecuronio a nivel arterial y venoso en cordón umbilical que se mantiene en el neonato una concentración de aproximadamente 50% respecto a la materna, si bien es una cifra considerable, esta no alcanza la EC₅₀ (concentración efectiva 50) reportada para neonatos, por lo que debido a esto la difusión placentaria hacia el neonato se ha considerado clínicamente insignificante.

Algunos autores han reportado signos de recurización parcial en neonatos posterior al uso de BNM no despolarizantes en el contexto de anestesia general balanceada para cesárea de emergencia. En reportes previos de evaluación clínica neonatal para pacientes cuyas madres habían recibido BNM se utilizó tanto la escala de APGAR como la escala de NACS (Neurologic Adaptive Capacity Score) (Tabla 3) donde se encontró que luego de utilizar una dosis ED95 de atracurio solo 55% de los neo-

Tabla 2. Radio UV/MV para permeabilidad placentaria de los BNM

Bloqueador Neuromuscular	UV/MV
Suxametonio	0,30
Alcuronio	0,26
Atracurio	0,12
Cisatracurio	-
Metocurina	0,21
Pancuronio	0,21
Rocuronio	0,16
Vecuronio	0,11

Tabla 3. NACS (Neurologic Adaptive Capacity Score)

	0	1	2
Capacidad adaptativa			
Respuesta al sonido	Ausente	Leve	Vigorosa
Habitación al sonido	Ausente	7 - 12 estímulos	< 6 estímulos
Respuesta a la luz	Ausente	Leve	Parpadeo
Habitación a la luz	Ausente	7 - 12 estímulos	< 6 estímulos
Consolación	Imposible	Complicada	Sencilla
Tono pasivo			
Signo de la bufanda	Rodea el cuello con el brazo	El codo pasa la línea media	El codo no pasa la línea media
Flexión de miembros torácicos	Ausente	Débil	Reproducibile
Angulo poplíteo	> 110°	100°-110°	< 90°
Flexión de miembros pélvicos	Ausente	Débil	Reproducibile
Tono activo			
Contracción activa de los flexores cervicales	Ausente	Difícil	Adecuada
Contracción activa de los extensores cervicales	Ausente	Difícil	Adecuada
Agarre palmar	Ausente	Débil	Excelente
Respuesta a la tracción	Ausente	Levanta parte del peso corporal	Levanta todo el peso corporal
Reacción de soporte	Ausente	Incompleta	Fuerte
Reflejos primarios			
Automatismo de marcha	Ausente	Difícil de obtener	Adecuado
Reflejo de moro	Ausente	Débil	Adecuado
Chupeteo	Ausente	Débil	Adecuado
Abordaje general			
Estado de alerta	Coma	Letárgico	Normal
Llanto	Ausente	Débil	Normal
Actividad motora	Ausente	Disminuida	Normal

natos tenían NACS normal comparado con 83% para quienes se utilizó dosis ED95 de D-tubocurarina. Sin embargo, posteriormente en la reevaluación a las 2 y a las 24 h no se encontró diferencia significativa en los resultados.

Abouleish et al.[10], encontraron que el rocuronio, uno de los más recientes fármacos BNM no despolarizante de duración de acción intermedia con un UV/MV de 16% parece no tener efecto clínico significativo en los neonatos, incluso después de utilizar dosis 2 veces mayores a su ED₉₅ manteniendo concentraciones umbilicales de 50-931 µg/L. los recién nacidos mantienen un NACS dentro de límites normales en los primeros 15 minutos de vida.

Interacciones farmacológicas

Existen varios fármacos utilizados durante el proceso obstétrico que pueden interactuar con los efectos de los BNM potencializando su efecto relajante o disminuyendo su tasa de aclaramiento. Los aminoglucósidos prolongan la duración clínica del vecuronio, sin embargo, no se ha demostrado que tengan efecto en el atracurio. El sulfato de magnesio frecuentemente

utilizado como tratamiento de la preeclampsia, trabajo de parto pre término o como protector neurológico, aumenta significativamente la duración de los BNM no despolarizantes, particularmente D-tubocurarina, mivacurio, vecuronio y rocuronio. Gaiser et al.[17], reportó que la administración de una dosis de rocuronio de 1 mg/kg (3xED₉₅) en una paciente quien previamente se encontraba recibiendo una infusión de 2 g/h de sulfato de magnesio desencadenó un aumento de la acción clínica del fármaco 4 veces mayor a lo esperado, pasando de 53 a 215 min. El uso de sulfato de magnesio no demostró modificar la acción clínica de la succinilcolina, pero si demostró amortiguar el aumento de los niveles de potasio a la despolarización por este fármaco. La metoclopramida ampliamente utilizada por su efecto en el aumento del vaciamiento gástrico en la paciente obstétrica se encuentra asociada a la prolongación del bloqueo neuromuscular por succinilcolina[18].

Conclusión

Debido a que hablamos de algunos de los fármacos más

usados en el medio intrahospitalario en la actualidad, es de gran importancia para el clínico conocer y determinar las situaciones particulares en las que debe ser usado cada uno de estos de acuerdo a sus particularidades y al objetivo deseado en el paciente. De acuerdo a la revisión que realizamos previamente, podríamos inferir que en el contexto de la paciente obstétrica el BNM más seguro para utilizar debido a su mecanismo de eliminación es sin lugar a duda el cisatracurio, aunque tomando en cuenta la poca permeabilidad placentaria que se demuestra ante el uso efectivo del rocuronio y la existencia de un antídoto específico para dicho fármaco, este podría considerarse como una alternativa segura para la paciente obstétrica y el neonato.

Sugerimos complementar la bibliografía y conocer ampliamente cualquier BNM previo a su uso, así como tomar en cuenta las interacciones no deseadas que pueden ocurrir con otros fármacos comúnmente utilizados en el contexto del binomio materno-fetal.

Referencias

1. Sta CG, Blobner M. The future of neuromuscular blocking agents. 2020;33(4):490–8.
2. Guay J, Grenier Y, Varin F. Clinical pharmacokinetics of neuromuscular relaxants in pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jun;34(6):483–97. <https://doi.org/10.2165/00003088-199834060-00004> PMID:9646009
3. Jun JJ, Jun J, Kim EM, Lee KY, Kim N, Chung MH, et al. Comparison of rocuronium-induced neuromuscular blockade in second trimester pregnant women and non-pregnant women. *Int J Obstet Anesth*. 2018 May;34:10–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2018.01.005> PMID:29519667
4. Gin T, Chan MT, Chan KL, Yuen PM. Prolonged neuromuscular block after rocuronium in postpartum patients. *Anesth Analg*. 2002 Mar;94(3):686–9. <https://doi.org/10.1097/00000539-200203000-00038> PMID:11867398
5. Johnson EG, Meier A, Shirakbari A, Weant K, Baker Justice S. Impact of rocuronium and succinylcholine on sedation initiation after rapid sequence intubation. *J Emerg Med*. 2015 Jul;49(1):43–9. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.12.028> PMID:25797938
6. Edgar P. Some old truths are still true. succinylcholine in spinal cord injury. Vol. 106, *British Journal of Anaesthesia*. Oxford University Press; 2011. p. 417–8.
7. Kohlhepp LM, Hollerich G, Vo L, Hofmann-Kiefer K, Rehm M, Louwen F, et al. [Physiological changes during pregnancy]. *Anaesthesist*. 2018 May;67(5):383–96. <https://doi.org/10.1007/s00101-018-0437-2> PMID:29654495
8. Khuenl-Brady KS, Koller J, Mair P, Pühringer F, Mitterschiffthaler G. Comparison of vecuronium- and atracurium-induced neuromuscular blockade in postpartum and nonpregnant patients. *Anesth Analg*. 1991 Jan;72(1):110–3. <https://doi.org/10.1213/00000539-199101000-00020> PMID:1670597
9. Glosten B, Gin T, Derrick JL. Chan MT v, Chui T, Mak TWL. Postpartum Patients Have Slightly Prolonged Neuromuscular Block After Mivacurium. *Obstetric Anesthesia*; 1998. pp. 82–6.
10. Abouleish E, Abboud T, Lechevalier T, Zhu J, Chalian A, Alford K. Rocuronium (Org 9426) for Caesarean section. *Br J Anaesth*. 1994;73(3):336–41. <https://doi.org/10.1093/bja/73.3.336>.
11. Leighton BL, Cheek TG, Gross JB, Apfelbaum JL, Shantz BB, Gutsche BB, et al. Succinylcholine pharmacodynamics in peripartum patients. *Anesthesiology*. 1986 Feb;64(2):202–5. <https://doi.org/10.1097/00000542-198602000-00012> PMID:3946807
12. Pan PH, Moore C. Comparison of Cisatracurium-induced Neuromuscular Blockade Between Immediate Postpartum and Nonpregnant Patients. Vol. 13. *J Clin Anesth*. 2000.
13. Murray MJ, Deblock H, Erstad B, Gray A, Jacobi J, Jordan C, et al. Clinical Practice Guidelines for Sustained Neuromuscular Blockade in the Adult Critically Ill Patient. 2016;2079–103. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002027>.
14. Hawkins JL, Johnson TD, Kubicek MA, Skjonsby BS, Morrow DH, Joyce TH 3rd. Vecuronium for rapid-sequence intubation for cesarean section. *Anesth Analg*. 1990 Aug;71(2):185–90. <https://doi.org/10.1213/00000539-199008000-00012> PMID:1973881
15. Ring L, Landau R, Delgado C. The Current Role of General Anesthesia for Caesarean Delivery. *Obstetric Anesthesia*. 2021;27:11–8.
16. Perreault C, Guay J, Gaudreault P, Cyrenne L, Varin F. Residual curarization in the neonate after caesarean section. *Can J Anaesth*. 1991 Jul;38(5):587–91. <https://doi.org/10.1007/BF03008189> PMID:1934206
17. Gaiser RR, Seem EH. Use of rocuronium in a pregnant patient with an open eye injury, receiving magnesium medication, for preterm labour. *Br J Anaesth*. 1996 Nov;77(5):669–71. <https://doi.org/10.1093/bja/77.5.669> PMID:8957990
18. Turner DR, Kao YJ, Bivona C. Neuromuscular block by suxamethonium following treatment with histamine type 2 antagonists or metoclopramide. *Br J Anaesth*. 1989 Sep;63(3):348–50. <https://doi.org/10.1093/bja/63.3.348> PMID:2572248