

Parálisis respiratoria posterior a anestesia regional intravenosa.

Federico Santos Oehlert, Kenton de la Torre, Liesel Pérez

Por el Proyecto "Farmacovigilancia – Quito", CBM/UCE/CONESUP. Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador.

Dirección para correspondencia:

Dr. Federico Santos. Investigador asociado. Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina. Sodiro N14-121 e Iquique. Quito - Ecuador. POBox: 17-11-6120

e-mail: fedesantoso@yahoo.es

Resumen

Contexto: Las reacciones adversas relacionadas con medicaciones comúnmente utilizadas en anestesia son poco frecuentes, pero por su severidad pueden alcanzar una mortalidad cercana al 6%.

Caso: Una mujer de 41 años, con antecedente de hipertensión arterial (amlodipino 10 mg QD), fue intervenida bajo anestesia regional intravenosa (200 mg de lidocaína al 0.5% sin epinefrina). Al final del procedimiento presentó súbitamente dificultad para deglutir y apnea, requiriendo intubación endotraqueal (tiopental sódico y sin relajante muscular). Ante la sospecha de un bloqueo neuromuscular, se administró neostigmina (2 mg), con lo cual el cuadro revirtió rápidamente. En la entrevista posterior se pudo determinar que no ocurrió una pérdida de la conciencia durante el fenómeno.

Conclusión: El análisis de causalidad fue dudoso para los dos fármacos implicados (amlodipina y lidocaína). Por el tipo de cuadro y la reversibilidad con la neostigmina, se postuló como causa alternativa una reacción adversa por administración inadvertida de relajante muscular (relación causal probable). Los efectos sobre la sinapsis neuromuscular de los otros dos fármacos habrían contribuido en el proceso.

Palabras Clave

Reacción adversa a medicamentos, Bloqueadores neuromusculares, Anestésicos locales, Calcio antagonistas, Interacción farmacodinámica, Administración inadvertida.

Introducción

Se define como reacción adversa producida por un medicamento (RAM), a cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad.¹ Las RAM son causa de aproximadamente el 6.5% de los ingresos hospitalarios² y según un metanálisis sobre el tema, la incidencia de RAM graves a nivel intrahospitalario se encuentra entre el 5.2% y 8.2%.³ Las RAM de tipo A (dependientes del mecanismo de acción del fármaco) son las más frecuentes, pero las de tipo B (efectos anormales y sin relación con las características farmacológicas del medicamento) suelen ser las más identificadas por los médicos.⁴

Dentro de la práctica médica se espera que los procedimientos anestésicos aplicados a los pacientes tengan un desarrollo y recuperación predecibles. Sin embargo, en ocasiones ocurren acontecimientos no esperados (incidentes anestésicos) que obligan a adoptar medidas emergentes con la finali-

dad de prevenir lesiones temporales o definitivas (accidentes anestésicos). Además del estado físico de los pacientes que puede predisponer a los mismos, en anestesia el uso simultáneo de medicaciones que producen rápidas respuestas farmacodinámicas se presta para que en los incidentes se vean también involucrados los medicamentos.

Las RAM relacionadas con medicaciones comúnmente utilizadas en anestesia (relajantes neuromusculares, anestésicos generales y opioides), aunque son poco frecuentes (1 por cada 6000 pacientes que reciben anestesia), pueden alcanzar una mortalidad cercana al 6%.⁵ El uso de los relajantes musculares durante la cirugía y anestesia general data de 1942^{6,7} y con los distintos fármacos los efectos adversos principalmente descritos son cardiovasculares. Solamente unos pocos casos de parálisis prolongada y debilidad muscular severa persistente han sido reportados.^{8,9}

Durante las actividades piloto de un proyecto destinado a evaluar las reacciones adversas a medicamentos que ocurren en nuestro medio,¹⁰ se identificó un caso de interés clínico y docente motivo por el cual se ha considerado oportuno presentarlo en este reporte.

Presentación del caso

Una mujer de 41 años con antecedente de hipertensión arterial (tratada con 10 mg al día de amlodipino), en el mes de mayo del 2006 fue intervenida quirúrgicamente para liberación de una vaina de tendón en su mano izquierda. El procedimiento se realizó sin complicaciones bajo anestesia regional intravenosa (200 mg de lidocaína al 0.5% sin epinefrina). Durante el proceso de desinflado del torniquete proximal utilizado para producir isquemia (exsanguinación) en la extremidad, la paciente presentó de forma súbita mareo, disartria, dificultad para deglutir y apnea, junto con una elevación de la presión arterial hasta 180/130 mmHg (presión al ingreso: 170/90 mmHg). La respiración fue asistida inicialmente mediante ventilación manual y luego se realizó intubación endotraqueal tras la administración intravenosa de tiopental sódico (125 mg). No se utilizaron relajantes musculares para este procedimiento debido a que el monitor de relajación neuromuscular mostró un bloqueo neuromuscular del 100%.

Con un puntaje de 3T en la escala de Glasgow (O:1, V:1T, M:1), la paciente ingresó al centro de recuperación post-anestésica bajo un diagnóstico de crisis hipertensiva más enfermedad vascular cerebral y fue colocada en ventilación mecánica. La evaluación determinó ausencia de autonomía respiratoria, pupilas isocóricas y reactivas normalmente a la luz. No se evidenciaron signos de lesión o focalización neurológica, ni de toxicidad a anestésicos locales. A los 15 minutos del ingreso la paciente mostró un cambio en su condición,

con apertura espontánea de ojos y movimiento limitado de la cabeza bajo órdenes verbales, pero con persistencia de la parálisis respiratoria y falta de movimientos en extremidades.

La compatibilidad del cuadro con los efectos producidos por un bloqueo neuromuscular, motivó que se administrara neostigmina (2 mg) y atropina (1 mg) intravenosas, luego de lo cual la paciente recuperó rápidamente el movimiento de manos y cuerpo, logrando levantar la cabeza y mantenerla en su posición por 5 segundos. La valoración mediante el monitor de relajación neuromuscular señaló un 0% de relajación. La paciente fue retirada el tubo endotraqueal y mantuvo autonomía ventilatoria. En la entrevista posterior con la paciente, se pudo determinar que no ocurrió una pérdida de la conciencia durante el fenómeno. La paciente fue dada de alta del centro de recuperación post-anestésica sin déficit neurológico (Glasgow 15/15) y con un puntaje de 10/10 en la escala de Aldrete.

Discusión

Las RAM pueden manifestarse con características similares a cualquier patología.¹¹ De ahí que siempre es relevante considerarlas dentro de un diagnóstico diferencial. Uno de los aspectos más importantes cuando se trata de establecer la presencia de una RAM, es la determinación de la posible relación causal entre el fármaco y el efecto indeseado. Además de la secuencia temporal, la plausibilidad biológica de los fármacos implicados debe ser revisada.^{1,12}

La paciente consumía de forma crónica amlodipina, un calcio-antagonista que por su mecanismo de acción puede disminuir la actividad del calcio necesaria para provocar la salida del neurotransmisor desde la vesícula hacia la brecha sináptica en el músculo esquelético. Esto predispone a que ocurran interacciones farmacodinámicas con fármacos tales como los anestésicos locales y los relajantes neuromusculares.¹³ Sin embargo, por sí mismo no explicaría la RAM bajo análisis (parálisis respiratoria).

Por su parte, los anestésicos locales (lidocaína en este caso), interfieren con la liberación presináptica de acetilcolina, estabilizan la membrana postsináptica y deprimen directamente la fibra muscular esquelética. Aún en pequeñas dosis pueden incrementar el bloqueo neuromuscular producido por relajantes neuromusculares. Estos fármacos en bajas concentraciones producen entumecimiento de la lengua y de los tejidos circundantes. Cuando aumenta su concentración plasmática, alcanzan fácilmente el sistema nervioso central (por su farmacocinética y gran liposolubilidad) y la toxicidad se caracteriza por una depresión secuencial y progresiva del mismo.¹⁴ Los efectos tienen un patrón predecible en el cual inicialmente aparecen cansancio, vértigo, tinitus y dificultad para fijar la mirada. Si la concentración del anestésico local aumenta en el sistema nervioso central, se desarrolla un lenguaje lento y farfullante, acompañado de contracturas musculares (primero en la cara y extremidades) que son signos de una inminente convulsión tónico clónica. Las convulsiones clásicamente son seguidas por depresión del sistema nervioso central, hipotensión y apnea.¹⁴ Por lo tanto, aunque la lidocaína podría relacionarse con la condición de apnea que desarrolló la paciente, por el resto de características clínicas no resulta suficiente para explicar la parálisis motora generalizada, esta última responsable final del evento.

El cuadro que presentó la paciente fue muy llamativo e inicialmente condujo a la sospecha de que el acontecimiento adverso se tratara de una RAM. Sin embargo, en el análisis de causalidad¹² los dos fármacos implicados (amlodipina y lidocaína) tuvieron una relación causal dudosa. A pesar de lo anterior, debido a la similitud de las manifestaciones clínicas con un cuadro de bloqueo neuromuscular, los hallazgos del monitor para relajación muscular y la reversibilidad mostrada con el uso de un antagonista específico, se consideró como causa alternativa la posibilidad de una RAM de tipo A por administración inadvertida de algún relajante muscular. Asumiendo esto último, el análisis de causalidad efectuado para este tipo de fármacos alcanzó una relación de tipo probable.

Aquí vale la pena mencionar que los relajantes musculares ejercen su acción por un mecanismo antagonista competitivo de los receptores colinérgicos y nicotínicos, específicamente a nivel de la membrana postsináptica de la placa terminal; esto quiere decir, que compiten con la acetilcolina por la unión a su receptor.^{15,16} Como se produce un bloqueo competitivo, éste cesa cuando las concentraciones de acetilcolina en la brecha sináptica superan a las del relajante. La administración de neostigmina, un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa, favorece que se recupere la concentración de acetilcolina.

Los relajantes neuromusculares no despolarizantes fundamentalmente producen parálisis motora, aunque algunos de ellos también desencadenan efectos neurovegetativos clínicamente significativos.^{7,15} Típicamente, los primeros músculos afectados son los extrínsecos del ojo (provocando visión doble) y los pequeños de la cara, luego se afectan las extremidades y la faringe (lo que dificulta la deglución). Los músculos respiratorios son los últimos en afectarse y los primeros en recuperarse. Este tipo de progresión en la paralización fue descrito inicialmente en un experimento de 1947 conducido sobre un voluntario sano, al cual se curarizó y ventiló artificialmente. De la experiencia se conoció también que la conciencia y la percepción del dolor se mantuvieron bastantes normales, incluso cuando la parálisis fue absoluta.¹⁶ Las características anteriores resultan similares al cuadro presentado por la paciente.

Adicionalmente, la falta de evidencia respecto a otros factores que pueden guardar relación directa con la falta de recuperación de la suficiencia respiratoria durante el período postoperatorio, tales como alteraciones en la temperatura corporal, en el equilibrio electrolítico (especialmente del potasio), antecedentes de Miastenia gravis, Síndrome miasténico y disminución de flujo sanguíneo al músculo estriado, va a favor de la teoría respecto a la participación causal de un relajante neuromuscular.

Por el razonamiento anterior y el análisis de causalidad efectuado, es factible postular que la RAM respondería a una administración inadvertida de un relajante, incluso en pequeñas cantidades, porque las otras dos medicaciones (con actividad a diferentes niveles de la sinapsis neuromuscular) podían predisponer a que los efectos del primero sean mayores: por interferencia con la liberación presináptica de acetilcolina (amlodipino y lidocaína) y por alteración de la despolarización muscular esquelética (lidocaína).

La posibilidad de una administración inadvertida puede reducirse con ciertas medidas. Entre otras se puede mencionar la necesidad de descartar todo envase de medicamentos previamente utilizados y la adecuada rotulación y etiquetado.

do. Incluso se ha recomendado asignar un color distinto a los grupos farmacológicos (gris para los anestésicos locales, rojo fluorescente para los relajantes neuromusculares y rojo fluorescente con una raya blanca diagonal para los antagonistas de los relajantes neuromusculares), con el fin de facilitar la identificación de los mismos.¹⁷

Como antes se mencionó, las RAM suelen ser muy frecuentes en el medio hospitalario. Su estudio puede contribuir a disminuir los costos socio-sanitarios relacionados.^{3,11} Distintas situaciones pueden conducir al apareamiento de efectos adversos. Como la mayor parte de las RAM de tipo A responden a variaciones en las condiciones de uso de los medicamentos, es factible prevenir su apareamiento. La detección de una RAM solamente puede ocurrir cuando se sospecha de su presencia, pero para evaluar su causalidad se requiere disponer de información respecto a las medicaciones implicadas y datos adicionales que resulten suficientes para descartar otros condicionantes.¹

Agradecimiento

El "Proyecto para la detección, evaluación y prevención de reacciones adversas causadas por medicamentos en pacientes hospitalizados en la ciudad de Quito" [Proyecto Farmacovigilancia - Quito] se ejecuta con un convenio de financiamiento entre la Universidad Central del Ecuador y el Consejo Nacional de Educación Superior (CONESUP). El reporte de caso presentado corresponde a una de las observaciones realizadas durante las actividades piloto del proyecto.

Referencias

1. Laporte JR, Capellá D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por medicamentos. En: Laporte JR, Tognoni G, eds. Principios de epidemiología del medicamento. Segunda edición. Barcelona: Ediciones Científicas y Técnicas, 1993: 95-109.

2. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18820 patients. *BMJ* 2004; 329: 15-19.
3. Lazarou J, Pomeranz B, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. A meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-05.
4. Laporte JR. Efectos adversos de los medicamentos: la parte oculta del témpano. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 101-02.
5. Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998; 316: 1511-14.
6. Taylor P. Agentes que actúan en la unión neuromuscular y en los ganglios autónomos. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A, eds. Goodman & Gilman - Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. Vol I. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003: 201-221.
7. Hunter JM. New neuromuscular blocking drugs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1691-99.
8. Gooch JL, Suchyta MR, Balbierz JM, Petajan JH, Clemmer TP. Prolonged paralysis after treatment with neuromuscular junction blocking agents. *Crit Care Med* 1991; 19: 1125-31.
9. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JF, Coursin DB. Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78: 772-74.
10. Maldonado JC, Santos F, Torres A, et al. "Proyecto para la detección, evaluación y prevención de reacciones adversas causadas por medicamentos en pacientes hospitalizados en la ciudad de Quito" [Proyecto Farmacovigilancia - Quito]. Centro de Biomedicina, Universidad Central del Ecuador, Consejo Nacional de Educación Superior. Protocolo General de Investigación. Quito: Unidad de Farmacología, Centro de Biomedicina, 2006.
11. Anónimo. Efectos indeseados: un coste no solo económico. *Butlletí groc* 1999; 12 (1): 1-4.
12. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-45.
13. Kerins DM, Robertson RM, Robertson D. Fármacos usados en el tratamiento de la isquemia miocárdica. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A, eds. Goodman & Gilman - Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. Vol I. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003: 853-880.
14. Catterall W, Mackie K. Anestésicos Locales. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A, eds. Goodman & Gilman - Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. Vol I. México: McGraw-Hill Interamericana, 2003: 375-392.
15. Stoelting RK. Neuromuscular Blocking Drugs. En: *Pharmacology and physiology in anaesthesia practice*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott Co., 1991: 172-225.
16. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Farmacología*. Quinta edición. Madrid: Elsevier, 2004.
17. ASA House of Delegates. Statement on the Labeling of Pharmaceuticals for Use in Anesthesiology. USA: American Society of Anesthesiologists, 2004. (Epub 2004 October 27) [Disponible en: www.asahq.org/publicationsAndServices/standards/38.pdf].