

Reporte de un caso: Relajación neuromuscular prolongada con la administración de Mivacurio en infusión continua

María Elena Mariona Ferrera*, Delwyn Cordero Luna**, Marco Antonio Chávez Ramírez**

*Residente de Anestesiología. **Anestesiólogo Adscrito. ***Anestesiólogo Adscrito. Departamento de Anestesiología. Centro Médico ABC

RESUMEN	ABSTRACT
<p>Se presenta el caso clínico de una paciente femenina, 63 años, sometida a laparatomía exploradora, sin antecedentes quirúrgicos-patológicos importantes, la cual recibió inducción anestésica con Propofol, fentanilo y mivacurio. Mantenimiento anestésico con O2/Sevoflurano, además de infusión de fentanil y mivacurio. Después de 1hr y habiendo disminuido la concentración de la infusión del relajante, no se percibe respuesta en el neuroestimulador (TOF), suspendiendo la infusión, pero permanece de la misma forma al terminar la cirugía 4hrs después. Se traslada a la Unidad de terapia Intensiva para asistencia mecánica ventilatoria, en espera de recuperación neuromuscular. Se extuba a las 20 hrs, después de haber suspendido la infusión de mivacurio. Se tomaron exámenes de laboratorio encontrando una colinesterasa plasmática y un % de inhibición de dibucaína disminuidos. La paciente egresó a los 12 días de su cirugía sin problemas, dándose las recomendaciones pertinentes para futuros procedimientos anestésicos.</p> <p>Palabras claves: relajantes neuromusculares, mivacurio, relajación prolongada, colinesterasa plasmática.</p>	<p>Prolonged mivacurium-induced neuromuscular blockade after infusion. A case report. The choice of neuromuscular relaxant is a matter of importance during a surgical event. A 63 year old woman, with no surgical or pathological antecedents, was programmed for laparotomy, and received anesthetic induction with propofol, fentanyl, and mivacurium. Maintenance was obtained with O2/Sevoflurane and an infusion of fentanyl and mivacurium. After 1 hr of the neuromuscular relaxant infusion there were no respons at the train-of-four stimulus, so it was discontinued. The surgery ended and the patient showed no change, so she was transfered to the intensive unit care for mechanical ventilatory assistance. She was extubated 20hrs after the neuromuscular relaxant infusion was stopped. Laboratory tests were obtained and a diminished plasmatic cholinesterase and % dibucaine-inhibition were found. The patient went home after 12 days of hospital care with no consequences, and pertinent recommendations were given about future anesthetic proccedures.</p> <p>Key words: Neuromuscular relaxants, mivacurium, prolonged neuromuscular block, plasmatic cholinesterase.</p>

Introducción

La elección de un relajante neuromuscular es muy importante durante un acto quirúrgico, y son muy conocidos los problemas de relajación residual con relajantes de larga acción, o con algunos otros de acción intermedia, sobre todo al utilizarlos en procedimientos prolongados y con dosis subsecuentes.

El siguiente, es el reporte de un caso de relajación prolongada ocurrido al utilizar mivacurio, un relajante de acción corta en infusión.

Caso Clínico

Paciente femenina de 63 años, que ingresa al servicio de urgencias con historia de dolor abdominal de 12 hrs de evolución, difuso de moderada intensidad, localizado en hemiabdomen izquierdo acompañado de náusea y febrícula, manejado con tratamiento conser-vador, persistiendo la sintomatología anteriormente referida, agregándose signos de irritación peritoneal por lo que se programa para laparotomía exploradora.

La paciente cuenta con antecedentes de importancia: Migra-ña desde los 5 años de edad, manejada con Ergotamina,

asintomática desde hace 5 meses; transfusión en una ocasión hace 25 años en su postparto inmediato; histerectomía secundaria a miomatosis uterina, 18 años previos sin complicaciones transoperatorias, recibió anestesia general sin ningún problema; antecedentes alérgicos a aspirina, contando con 12 hrs de ayuno.

Al examen físico, se encuentra paciente orientada, consciente, hidratada, con adecuada coloración, con obesidad, signos vitales con temperatura 36.5 C, TA 110/70, FC 80 x', peso 78 Kg, Talla 1.57 mts.

Mallampati grado II con adecuada apertura oral, prótesis no removible en maxilar superior, cuello con tráquea central con adecuada extensión, distancia mentohioidea normal, tórax con ruidos cardiacos rítmicos sin fenómenos agregados, con campos pulmonares con aereación bilateral normal.

Abdomen con dolor a la palpación superficial y profunda en cuadrante inferior izquierdo, rebote positivo, ruidos peristálticos disminuidos.

Laboratorio: Hb 16.1 g/dl, Hto 47.3%, plaquetas 226,000, leucocitos 10.7, neutrófilos 64.3%, glucosa 90 mg/dl, BUN 14, creatinina 1 mg/dl, amilasa 45 U, lipasa 14U, Na 138, K 3, Cl 102, coagulograma TP 12" 88%, INR 1.1, TTP 29", fibrinógeno 380, ECG normal, Rx de tórax normal, Rx simple de abdomen con distribución de asas a expensas de colon no aire libre sin borramiento del psoas ni línea preperitoneal.

Catalogándose como estado físico ASA I U. Se decidió por una técnica de anestesia general balanceada.

Monitorización se realizó con presión arterial no invasiva, electrocardiograma de superficie en DII continuo, oximetría de pulso, capnografía, presión venosa central (a través de catéter central en yugular interna derecha, colocado una vez que la paciente estaba anestesiada), neuroestimulador (TOF) para relajación neuromuscular transoperatoria.

Inducción se llevó a cabo con Fentanilo 2mcg/Kg, Propofol 2mg/Kg, y Mivacurio a 2 ED95 160mcg/Kg, se realizó laringoscopia e intubación orotraqueal en excelentes condiciones. Mantenimiento anestésico se decidió con O2 + Sevoflurano, con una infusión de fentanilo a 3 mcg/Kg/hr y de Mivacurio a 2-3mcg/Kg/min.

A la media hora de haber comenzado la cirugía y la infusión de mivacurio, se decidió disminuir la concentración al no encontrar respuesta con el neuroestimulador. Persistiendo de igual forma a la hora de su inicio, por lo que se decidió suspender la infusión. Se tomaron laboratorios, electrolitos y colinesterasa sérica, obteniendo resultados de electrolitos normales, y de colinesterasa sérica de 0.4 UI/ml (valores de referencia 2 a 6-7UI/ml).

Después de 3 horas de haber discontinuado la infusión de relajante, y habiendo terminado la cirugía, se decide trasladar a Unidad de terapia intensiva, intubada para asistencia mecánica ventilatoria. Aún permanecía sin respuesta al neuroestimulador, por lo que tampoco se utilizaron anticolinérgicos. Durante la cirugía se encontró una perforación de colon por cuerpo extraño (palillo de dientes).

En UTI presenta problemas de hipotensión arterial, asociados con sepsis abdominal por lo que recibe manejo con vasoactivos. Se mantiene con asistencia ventilatoria y sedación ligera, en espera de su recuperación de función neuromuscular. Comienza a mover extremidades en forma torpe a las 6 hrs de suspendida la infusión, y hay apertura de ojos a las 8 hrs, por protocolos de la UTI se extuba a las 20 hrs después de haber discontinuado la infusión.

Egresó sin ningún problema a los 12 días de su operación. Durante su estancia en la terapia intensiva se realizaron estudios de laboratorio, 2 días después de su cirugía, en un laboratorio del extranjero, cuyos resultados se recibieron después de su egreso. Colinesterasa de 1721 UI/ml (valor de referencia de 4600 a 11800 UI/ml, reportando fenotipo asociado con apnea prolongada), y un índice de dibucaína de 81.3% (valores de referencia de % de inhibición de 85 a 93%), encontrando una explicación científica al cuadro de relajación prolongada, de lo cual se le informó a la paciente después.

Discusión

El mivacurio es un relajante no despolarizante de acción corta, del grupo de las benzilisoquinolinas, que consiste en la combinación de 3 estereoisómeros, que además de su acción corta es un sustrato para la colinesterasa plasmática.

Los 3 estereoisómeros son: el trans-trans, cis-trans y el cis-cis, que conforman el 55, 40 y 5% de la mezcla respectivamente. Los primeros dos isómeros son 13 veces más potentes que el isómero cis-cis. En el plasma humano, la vida media de eliminación de los primeros dos es de 0.83 – 1.30 minutos, mientras que el cis-cis, en contraste tiene una vida media de eliminación de 276 minutos. La tasa de aclaramiento del cis-cis es de 4-6ml/Kg/min, similar a los relajantes no despolarizantes de acción intermedia, pero el aclaramiento de los isómeros más potentes que son el trans-trans y el cis-trans es más rápida, de 60 a 100ml/Kg/min respectivamente, debido a su extenso metabolismo plasmático. La presencia del isómero cis-cis, aun a pesar de su aclaramiento lento y prolongada vida media de eliminación, éste como tal, tiene un poder

de bloqueo neuromuscular bajo, y su concentración plasmática no se incrementa aun durante infusiones prolongadas.¹ La corta duración de su efecto, se debe a la hidrólisis rápida de sus potentes isómeros, por la colinesterasa plasmática. El mivacurio es metabolizado a un alcohol amino cuaternario, un ácido dicarboxílico y a un monoéster cuaternario por la misma colinesterasa plasmática. Estos metabolitos están libres de efectos sobre el Sistema Nervioso Central, y de propiedades de bloqueo neuromuscular. Esencialmente toda la droga es recuperada como metabolitos inactivos farmacológicamente.

En pacientes fenotípicamente normales, aquellos con mayor actividad de colinesterasa plasmática, tendrán un efecto más corto en cuanto a su tiempo de recuperación. Otra característica interesante del mivacurio es que la farmacocinética de sus potentes isómeros, es independiente de la dosis y el tiempo de infusión, cuando se administra a una concentración de 5 a 10mcg/Kg/min.²

Todas estas características del mivacurio, por su corta acción, sus propiedades farmacocinéticas al parecer lo hacen un relajante neuromuscular ideal, e incluso para infusión en casos prolongados, así como está reportado en la literatura, pero resumiendo que la duración de su efecto es directamente relacionado con la actividad de la colinesterasa plasmática, convendría tener en cuenta las situaciones en que ésta se ve afectada.³

Un apartado especial sería de considerar las situaciones en las que la actividad de la colinesterasa plasmática está disminuida como ser un estado fisiológico: el embarazo, o donde el requerimiento puede ser menor por un aclaramiento disminuido, como sucede en los pacientes ancianos. También hay estados patológicos donde la actividad de la colinesterasa se ve afectada, como la falla renal por la uremia, o la falla hepática, donde la síntesis de la enzima por los hepatocitos está disminuida, por lo tanto la duración del efecto del mivacurio se puede prolongar. Otros estados patológicos conocidos por tener un efecto potenciado de los relajantes no despolarizantes son: la Miastenia Gravis, el síndrome de Eaton-Lambert, la tirotoxicosis, la hipokalemia y la hipotermia. Hay también drogas o medicamentos conocidos por potenciar el efecto del bloqueo neuromuscular, como ser los agentes halogenados (>Halotano), los bloqueadores de los canales de calcio (por depleción del calcio intracelular en la terapia crónica), la lidocaína sobre todo en infusión (por bloquear la transmisión neuromuscular), los antibióticos aminoglucósidos, la anfotericina B (por la hipokalemia que produce), el litio, la quinidina, quinina, procainamida, o incluso el magnesio utilizado como protocolo en pacientes tóxicos, pueden exhibir un efecto potenciado del mivacurio.^{4,5}

Otra situación en la cual puede haber un efecto de relajación prolongada, es en aquellos casos de pacientes homocigotos para colinesterasa atípica, en los cuales una dosis de 30mcg/Kg causa el bloqueo neuromuscular al 100% en 5 minutos, y se puede llegar a obtener una primera respuesta en el tren de cuatro entre 26 a 128 minutos. La incidencia de esta población es de 1 en 3000, por lo cual la probabilidad de que alguien en su práctica pueda encontrar una persona con estas características existe.⁶

El manejo de una relajación prolongada, obliga a tener algún tipo de monitoreo neuromuscular, para observar la recuperación de esta función. La terapia puede ser un manejo conservador que consiste en apoyo mecánico ventilatorio y, sedación ligera para atenuar las molestias de la intubación consciente, esperando la recuperación espontánea. Al obtener una recuperación o respuesta de la función neuromuscular, se pueden utilizar drogas anticolinérgicas como la neostigmina, e incluso repetir una nueva dosis después de 30 minutos para completar la reversión.⁷

La transfusión de plasma ha sido utilizada en pacientes homocigotos, en espera de que la infusión de colinesterasa plasmática de un plasma fresco, pueda ejercer su función en estos pacientes con colinesterasa atípica, acortando la recuperación después de succinilcolina, pero habría que tomar en cuenta los riesgos de las enfermedades relacionadas a las transfusiones.⁸

Una colinesterasa plasmática humana altamente purificada ha sido utilizada, reduciendo el tiempo de recuperación en comparación con la recuperación espontánea,⁹ e incluso hay trabajos utilizando la butirilcolinesterasa, en los cuales han tenido resultados favorables.¹⁰

El antagonismo del bloqueo neuromuscular incluso en pacientes con genotipo normal para la colinesterasa plasmática, tiene también puntos interesantes que se deben de tener en cuenta. La neostigmina disminuye la actividad de la colinesterasa plasmática y puede disminuir el metabolismo del mivacurio, con un retardo en su aclaramiento, prolongando su efecto. El Edrofonio aunque no disminuye la actividad de la colinesterasa plasmática, puede aumentar la concentración del mivacurio, según estudios de Naguib y Hart.^{11,12} Por lo que el uso de las drogas anticolinérgicas debe de tomarse en cuenta una vez que la respuesta neuromuscular haya tenido lugar, para no incrementar el efecto del bloqueo neuromuscular.

El propósito de la revisión de este caso clínico y del mivacurio, es para tomar a consideración la importancia de la elección de un relajante neuromuscular en un acto quirúrgico. Las ventajas del mivacurio en cuanto a sus propiedades

farmacocinéticas son innegables, sobre todo en aquellos casos en que se deseé el utilizarlo en infusión, pero también se debe de tomar en cuenta el hecho de que su vía de metabolismo, depende de un factor: la colinesterasa plasmática, y que aun el valor normal de este estudio de laboratorio, no puede predecir la constitución genotípica de los pacientes, lo cual puede ser un factor en contra en un momento dado de decisión. También cabe puntualizar sobre las medidas de monitoreo neuromuscular, sobre todo en aquellos casos de infusiones, pues creemos que es de alto valor para detectar cambios en el comportamiento de estos fármacos, como ser una relajación residual o una relajación prolongada. Probablemente la incidencia no ten-ga que tenerse en cuenta, hablando de los pacientes homocigotos para colinesterasa plasmática atípica en la elección del mivacurio, pero creemos que sí es importante el conocer que existe la posibilidad y, sobre todo saber qué hacer en el momento que se presentará la situación de una relajación prolongada.

Bibliografía

1. White, P: Textbook of Endovenous Anesthesia. En Lien CA, Belmont MR, Rubin L, SavareseJJ: Benzylisoquinoline Compounds. 1era. ed. Williams & Wilkins. 1997. Pags: 319-343.
2. Lien CA, Schmith VD, Embree PB: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of the stereoisomers of mivacurium in patients receiving nitrous oxide/opioid/barbiturate anesthesia. *Anesthesiology* 1994;80:1296-1302.
3. Hart PS, McCarthy GJ, Brown R: The effect of plasma cholinesterase activity on mivacurium infusion rates. *Anaesth-Analg* 1995; 80: 760-763.
4. Ahn EK, Bai SJ, Cho BJ: The infusion rate of mivacurium and its spontaneous neuromuscular recovery in magnesium-treated parturients. *Anaesth- Analg* 2998 Mar; 86 (3): 523-526.
5. Stern, R: Drugs, Diseases & Anesthesia. 1era. Ed. Lippincott -Raven. 1997. Pags: 355-363.
6. Ostergaard D, Jensen FS, Jensen E: Mivacurium-induced neuromuscular blockade in patients with atypical plasma cholinesterase. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 314-318.
7. Bevan DR: Prolonged mivacurium-induced neuromuscular block. *Anaesth-Analg* 1993; 77: 4-6.
8. Petersen RS, Bailey PL, Kalameghan R: Prolonged neuromuscular block after mivacurium. *Anaesth- Analg* 1993;76: 194-196.
9. Lien CA, Belmont MR, Wray DL: Pharmacokinetics and dynamics of mivacurium during spontaneous and anticholinesterase-facilitated recovery. *Anesthesiology* 1995; 83: A896.
10. Bownes PB, Hartman GS, Chiscolm D: Antagonism of mivacurium blockade by purified human butyryl cholinesterase in cats. *Anesthesiology* 1992; 77: A909.
11. Naguib M, Abdulatif M, Al-Ghambdi A: Dose-response relationships for edrophonium and neostigmine antagonism of mivacurium-induced neuromuscular block. *Br J Anaesth* 1993; 71: 709-714.
12. Hart PS, Wright PMC, Brown R: Edrophonium increases mivacurium concentratiosn during constant mivacurium infusion, and large doses minimally antagonize paralysis. *Anesthesiology* 1995; 82: 912-918.