

Experiencia clínica con los relajantes neuromusculares en el Hospital Infantil de México «Federico Gómez»

Dr. Juan Carlos Ramírez-Mora,* Dra. Diana Moyao-García*

* Médico adscrito al Departamento de Anestesia del Hospital Infantil de México «Federico Gómez». México, D.F.

INTRODUCCIÓN

El bloqueo neuromuscular es uno de los objetivos y componentes de la anestesia general, permitiendo realizar una intubación endotraqueal atraumática, además de facilitar al cirujano la exposición del campo quirúrgico.

Los fármacos bloqueadores neuromusculares o relajantes neuromusculares (RNM), se han clasificado como despolarizantes o no despolarizantes según su mecanismo de acción sobre los receptores colinérgicos nicotínicos a nivel de la unión neuromuscular, como se muestra en el siguiente cuadro.

Relajantes neuromusculares

I. Despolarizantes

Succinilcolina
Decametonio

II. No despolarizantes

Duración prolongada	d-tubocuramina
	Metocurina
	Pancuronio
	Pipecuronio
	Doxacurio
Duración intermedia	Atracurio
	Vecuronio
	Cisatracurio
	Rocuronio
Corta duración	Mivacurio
	Rapacuronio

Los relajantes neuromusculares despolarizantes, como la succinilcolina, imitan la acción de la acetilcolina (Ach); producen una despolarización inicial de las terminaciones nerviosas previas a la unión y a la membrana muscular que se encuentra después de la unión (placa motora terminal). La despolarización persiste y se continúa con un período de insensibilización posterior que se manifiesta clínicamente como parálisis o debilidad muscular.

Los RNM no despolarizantes compiten con la Ach por los receptores, carecen de actividad agonista sobre los receptores a nivel de la unión neuromuscular, e impiden la despolarización fisiológica que se requiere para la contracción muscular. El bloqueo neuromuscular no despolarizante implica un bloqueo competitivo de los receptores. Los RNM no despolarizantes son de mayor utilidad que los despolarizantes en la práctica clínica debido a sus escasos efectos adversos.

La seguridad de los RNM puede evaluarse considerando los siguientes factores: Liberación de histamina, efectos cardiovasculares, respuestas a las colinesterasas, tendencia a provocar reacciones alérgicas o anafilácticas, acumulación y la presencia de metabolitos activos.

Los RNM pueden producir efectos cardiovasculares por bloqueo de receptores muscarínicos, bloqueo ganglionar, aumento de la liberación de noradrenalina (y bloqueo de su recaptación) y por liberación de histamina.

La frecuencia de reacciones anafilácticas o anafilactoides ocurren en 1/3,500 a 1/20,000 anestias. Un 59-70% de estos casos son causados por relajantes neuromusculares, y esta variabilidad depende del fármaco usado, la dosis administrada y la velocidad de inyección, resultando difícil determinar si estas reacciones son inmunológicas o no. Estudios epidemiológicos sugieren que de 30 a 50% de los casos graves corresponden a reacción inmune, en cambio se

supone que la mayoría de las reacciones leves ocurren por estímulo químico directo. En una reacción alérgica a RNM, son más frecuentes los síntomas cutáneos que los pulmonares, ya que los mastocitos de tipo serosos (cutáneos) son más sensibles al estímulo químico directo de estos fármacos que los de tipo mucoso (alveolares). Los problemas relacionados con los efectos acumulativos y de reversibilidad se dan fundamentalmente cuando se usan dosis subsiguientes. Los metabolitos de los RNM en general causan pocos problemas durante el uso clínico rutinario a menos que sean usados por tiempo prolongado⁽¹⁾.

RELAJANTES NEUROMUSCULARES EN EL PACIENTE PEDIÁTRICO

El uso de RNM en el niño ha resultado un tema controversial por las diferencias entre el niño y el adulto. Estas condiciones plantean dificultades para realizar estudios de la farmacocinética y farmacodinamia, por cuestiones éticas y técnicas, dando como resultado que en ciertos grupos de edad las publicaciones sean escasas o inexistentes⁽²⁾.

Las diferencias entre el niño y el adulto pueden resumirse en tres tipos:

- a) De tipo anatómico
- b) De tipo fisiológico
- c) De tipo farmacológico

Las características de la placa neuromuscular afectan particularmente el comportamiento de estos fármacos, esta estructura alcanza su madurez alrededor de los 2 años de edad, presentando antes de esta edad las siguientes diferencias con respecto a la del adulto⁽²⁾:

- a) Las unidades motoras son más grandes y difusas
- b) Las unidades neuromusculares son pequeñas y difusas
- c) Un solo nervio motor inerva múltiples fibras musculares
- d) Las reservas de acetilcolina son menores (incrementándose paulatinamente a los 2 ó 3 meses)
- e) La hendidura sináptica es más amplia
- f) Los canales iónicos son inmaduros
- g) La transmisión está disminuida en velocidad

EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO «FEDERICO GÓMEZ»

Uno de los primeros estudios publicados fue un ensayo clínico controlado, doble ciego, utilizando 3 dosis diferentes de rocuronio en 45 pacientes ASA I, con edades entre 2 y 14 años, bajo anestesia general con isoflurano monitorizados con TOF-guard, en el cual se obtuvieron los siguientes resultados:

Rocuronio

Dosis	400 µg/kg	600 µg/kg	800 µg/kg
Inicio	59 ± 40	49 ± 29	45 ± 27
de acción	segundos	segundos	segundos

Los tiempos de inicio de acción se acortaron en las dosis de 600 µg/kg y 800 µg/kg, no así en los de 400 µg/kg; sin embargo, clínicamente no existió una diferencia significativa. El tiempo de recuperación fue mayor con las dosis de 600 y 800 µg/kg, pero sin diferencias significativas, concluyendo que la dosis de 600 µg/kg proporciona las condiciones adecuadas de intubación en tiempo menor de 1 minuto sin efectos adversos y sin prolongación del tiempo de recuperación⁽³⁾.

Con el objetivo de tener una panorámica general sobre el uso de RNM, realizamos una encuesta en el Curso Anual (año 2000), del Colegio Mexicano de Anestesiología sobre el uso de vecuronio y rocuronio. De los 282 encuestados 244 eran anestesiólogos generales (86.5%), el 81.9% tenía más de 10 años de práctica, el 56% tenía práctica clínica y privada y el 78% tenía práctica con niños. Se les interrogó acerca de sus preferencias en ciertas condiciones clínicas encontrando que: el vecuronio era elegido en el 94% de los casos para cirugía ambulatoria, y en más del 50% de los casos para cirugías electivas tanto en niños como en adultos. Sin embargo, en casos de estómago lleno para cirugías de urgencia el rocuronio era el relajante de elección en el 57% de los casos. Es importante considerar que el 98% no usaban monitorización de la relajación neuromuscular⁽⁴⁾.

Tomando en consideración nuestro interés por niños menores de 2 años en los cuales aún no se ha completado la maduración de la placa neuromuscular, se realizaron estudios con RNM de corta duración. Se compararon dos dosis de mivacurio 200 µg/kg, vs 250 µg/kg, en un ensayo clínico controlado doble ciego, en 24 pacientes ASA I, con edades de 6 a 24 meses bajo anestesia general con isoflurano y monitorizados con TOF-guard encontrándose los siguientes datos significativos.

Mivacurio

Dosis	200 µg kg	250 µg kg
Tiempo de inicio	3.5 ± 1.1 minuto	2.4 ± 1.1 minuto

Si bien la dosis de 250 µg/kg tuvo un tiempo de inicio más rápido, también tuvo mayor repercusión cardiovascular. Ambas dosis tuvieron parámetros de recuperación similares⁽⁵⁾.

Con cisatracurio se realizó un ensayo clínico doble ciego, comparando 2 vs 3 DE95 (dosis efectiva 95), en niños de 5 a 12 años ASA I y II. Encontramos que en nuestros grupos

no existían diferencias, ni clínicas ni estadísticas en el inicio de acción, en la recuperación, o en el tiempo total de acción. Los efectos secundarios no fueron clínicamente significativos ni diferentes en relación con los otros RNM⁽⁶⁾.

Posteriormente tomando en consideración la vía de eliminación de este grupo de relajantes (Vía de Hoffman), y el beneficio reportado en la literatura mundial en cuanto a su empleo en pacientes con insuficiencia renal; se realizó un ensayo clínico doble ciego en niños de 2 a 12 años de edad sometidos a anestesia general con sevoflurano, comparando 2 y 3 DE95, obteniéndose los siguientes resultados:

	Cisatracurio	
Dosis	100 µg kg	150 µg kg
Tiempo de inicio	4.1 ± 1.13 minutos	3.05 ± minutos
Tiempo de extubación*	5.95 ± 4.4	5.7 ± 3.61

* Se le llamó tiempo de extubación desde el momento de término de la cirugía hasta el retiro de la cánula orotraqueal.

En este estudio se concluyó que el tiempo de inicio de acción fue de 1 minuto que estadísticamente no tiene una diferencia significativa pero que clínicamente se puede favorecer unas condiciones de intubación más tempranas (este tiempo resultó similar al del vecuronio). No se presentaron efectos secundarios. El tiempo de recuperación fue similar en ambos grupos. Consideramos que 3DE 95 de cisatracurio proporcionan condiciones clínicas de intubación más tempranas sin alargar el tiempo de recuperación⁽⁷⁾.

Como resultado de la revisión exhaustiva de la literatura deseamos evaluar si los RNM eran comparados bajo condiciones homogéneas en los estudios publicados sobre vecuronio y rocuronio. Encontramos poca uniformidad en la metodología, ya que de 433 estudios publicados sólo 26 cumplieron criterios de inclusión, los ensayos clínicos controlados que comparan rocuronio vs vecuronio tienen una gran heterogeneidad en los protocolos (aleatorización, ceguedad, técnica anestésica, parámetros de relajación, etc). Los resultados que se reportan carecen de uniformidad tanto para la monitorización como para los parámetros de registro de la función neuromuscular. La electromiografía y la mecanomiografía fueron la monitorización más frecuente. Los parámetros más frecuentemente reportados fueron: a) Para inicio de acción: La respuesta máxima Emax (%) y el tiempo de máxima respuesta Tmax (min); b) Para recuperación fue el T25. En conclusión los ensayos clínicos sobre vecuronio y rocuronio fueron realizados en un amplio rango de variabilidad y sin seguir los lineamientos establecidos para las investigaciones sobre este grupo de fármacos⁽⁸⁾.

Utilizando parte de la información obtenida en el estudio anteriormente citado, se realizó un metaanálisis de las diferencias del inicio de acción entre el vecuronio y el rocuronio. Se analizaron artículos en donde se compararon de 2 a 3 ED 95 de rocuronio vs vecuronio. El inicio de acción del rocuronio fue de 20 a 70 segundos más rápido que el vecuronio, siendo en orden descendente: Adultos > Ancianos > Mujeres > Niños. Consideramos que resulta importante estimular la investigación en esta área tomando en cuenta las diferencias que se pueden encontrar sólo entre dos fármacos de este grupo⁽⁹⁾.

REFERENCIAS

1. Savarese JJ, Miller RD, Lien CA, Caldwell JE. Pharmacology of muscle relaxants and their antagonist. In: Miller RD (ed): Anesthesia. Churchill Livingstone. New York. 1994.
2. Brandom BW, Fine GF. Bloqueadores neuromusculares en anestesia pediátrica. Clin Anest NA 2002;1:43-55.
3. Villegas-Sánchez F, Charles-Torres JD, Moyao-García D, Nava-Ocampo AA, Velázquez-Armenta EY. Rocuronium in children during isoflurane anesthesia: neuromuscular effects. Archives of Medical Research 1999;30:307-314.
4. Nava-Ocampo AA, Ramírez-Mora JC, Moyao-García D, Garduño-Espinosa J, Salmerón J. Preferences of Mexican anesthesiologists for vecuronium, rocuronium, or other neuromuscular blocking agents: a survey. BioMedCentral Anesthesiology 2002;2:2. (<http://www.biomedcentral.com/1471-2253/2/2>)
5. Nava-Ocampo AA, Aguirre-Garay FT, Velázquez-Armenta EY, Moyao-García D. Effect of mivacurium 200 and 250 µg/kg in infants during isoflurane anesthesia: a randomized controlled trial [ISRCTN07742712]. BioMedCentral Anesthesiology 2001;1:1. (<http://www.biomedcentral.com/1471-2253/1/1>)
6. Hernández-González AJ, Ramírez-Mora JC, Moyao-García D, Comparación de dos dosis de cisatracurio, 2 y 3 dosis efectivas 95 en niños sometidos a anestesia general. Tesis de Anestesia Pediátrica. UNAM 2003.
7. Raudales S, Ramírez-Mora JC Comparación de 2 dosis de cisatracurio (2 y 3 dosis efectivas) en niños con insuficiencia renal sometidos a anestesia general. Tesis de Anestesia Pediátrica. UNAM 2003.
8. Nava-Ocampo AA, Velázquez-Armenta Y, Moyao-García D, Antonio-Ocampo A, Salmerón J. Variable designs of clinical trials of neuromuscular blocking agents: an example of studies comparing rocuronium and vecuronium. Medical Science Monitor 2005;11:PI22-30.
9. Nava-Ocampo AA, Velázquez-Armenta Y, Moyao-García D, Salmerón J. Meta-analysis of the differences in the time to onset of action between rocuronium and vecuronium. Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology 2006;33:125-130.