

Fundamentos para la Elección de Drogas Anestésicas en el Niño

Dr. Miguel Angel Paladino

Buenos Aires, Argentina

Medico principal del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan

paladinomiguel@yahoo.com.ar

Resumen

Los cambios farmacocinéticos y farmacodinámicos son consecuencia de la maduración constante de los tejidos, y la solubilidad de las drogas en los distintos tejidos varía fundamentalmente con relación al agua, lípidos y proteínas. La unión a las proteínas es uno de los factores más importantes del volumen de distribución, es afectado por la edad y algunas enfermedades, a mayor unión a las proteínas, más importantes serán sus efectos. La función renal no funciona como en el adulto, su filtración glomerular está afectada en el menor de seis meses. Mientras que el hígado es el órgano más importante para el metabolismo de las drogas, la inmadurez enzimática hepática está presente con algunas drogas como los anestésicos locales, en donde el clearance es de solo una tercera parte que la del adulto, al mes de edad y dos terceras partes a los seis meses, pero hay otros factores como la disminución del flujo hepático que intervienen en el metabolismo de las drogas. El fentanil es otro ejemplo de metabolismo lento en los primeros meses de la vida. La inmadurez de la barrera hematoencefálica del recién nacido y lactante menor, permite el paso rápido principalmente de los opioides al sistema nervioso central. El desarrollo de los receptores varía importantemente con la edad y el pH sanguíneo altera la farmacocinética del paciente pediátrico, permitiendo más droga libre no ionizada. Existe una mayor incidencia de efectos depresores por los agentes inhalados respiratorios y cardiovasculares. Sin olvidar que la MAC es mayor para todos los agentes inhalados en ciertas edades. El midazolam es frecuentemente usado para dar sedación en la unidad de cuidados intensivos neonatales pero puede ser usado también en el quirófano para dar sedación durante la cirugía. Los relajantes musculares despolarizantes pueden usarse con seguridad en el paciente pediátrico igualmente en cirugía o en la unidad de cuidados intensivos, a pesar de una baja concentración de colinesterasas plasmáticas, mientras que vecuronio y atracurio producen una relajación muscular máxima en 1.5 minutos.

Palabras clave: Anestésicos, drogas, elección, niño.

Abstract

The pharmacodynamic and pharmacokinetic changes are in general consequence from the tissue maturity, and the drugs solubility in the different tissue change for the relationship between, lipid and proteins. The union to proteins is one of the distribution volume determinate, is affected by the age and some illness, a better union to proteins, more important will be the changes in his effects. It is possible that the renal function in a newborn will not get better, with the usual recover speed, during his growth. The liver it is the most important organ for the drugs metabolism. Moreover the enzymatic immaturity exist other factor as liver blood flow that has an influence in those processes. In the newborns, the central nervous system passage of narcotics is facilitated by the blood-brain barrier lack of develop. The newborns have a mayor depressive incidence with the generals breathing inhale cardiovascular anesthetics. We must not forget that CAM is major in the newborns. There is a lower clearance observed in the younger patients, with local anesthetics, that are metabolized by cytochrome P450, this is not mature at birth. Midazolam is frequently used to provide sedation in the neonatal intensive care unit and can be continued for surgery. Neuromuscular blocking drugs can be used safety in the pediatric patient, but additional considerations and precautions should be applied. The recovery is not markedly delayed despite lower concentrations of plasma cholinesterase. Clearance of fentanyl and other opioids is less rapid and more variable in the neonate that in the older infants. Vecuronium and atracurium have been found to produce very satisfactory clinical results in the neonate, and produced maximal relaxations in 1.5 min. The intrinsic clearance of bupivacaína is only one third of that in adults at 1 month of age and two thirds at 6 months.

Key words: Anesthetics, drugs, choice, pediatrics.

Introducción

La variable más importante en el niño, es un constante cambio en el crecimiento y desarrollo y con ello numerosos aspectos en la farmacodinamia y farmacocinética, de no considerar esta variable principal, estaremos tratando a los niños, como adultos pequeños. Dos fármacos han modificado de manera fundamental el trabajo cotidiano de la anestesiología pediátrica, el primero de ellos el midazolam, con sus múltiples ventajas principalmente en la medicación. El sevoflorane por su baja pungencia y su estabilidad hemodinámica, se ha colocado como el gas predilecto para la inducción y el mantenimiento de la anestesia. Los anestésicos inhalatorios son utilizados ampliamente en pediatría como únicos agentes, pues ellos cumplen con los requisitos primordiales para soportar una correcta anestesia aun en aquellos lactantes gravemente enfermos. La medicación se puede extender hasta donde los costos y el tiempo lo permitan. La mayoría de los modernos inductores cuando son bien administrados y bajo indicaciones específicas, se convierte en un procedimiento altamente aceptable y segura por la gran mayoría de los niños.

El conocimiento en nuevas técnicas de analgesia perioperatoria han modificado la evolución y el tratamiento del dolor perioperatorio.

Drogas usadas en la premedicación

Hay pocas evidencias científicas que avalan la eficacia de la premedicación en cuanto a las variaciones emocionales de los pacientes en contraposición con la gran cantidad de trabajos que enumeran los cambios fisiológicos causados por una premedicación. El enfoque farmacológico de la premedicación ha variado con el correr de los años. Las modernas drogas anestésicas han hecho innecesario el uso rutinario de algunos fármacos. En otros casos se han agregado medicamentos para disminuir riesgos, como ser

para prevenir las consecuencias del estómago ocupado. Otro aspecto a considerar son las terapias sustitutivas en los pacientes que toman habitualmente fármacos como corticoides, hipoglucemiantes, etc.^{1,2}

En la actualidad se dice que la premedicación debe considerar cuatro aspectos fundamentales:

- La ansiolisis.
- La reducción del riesgo de complicaciones por contenido gastrointestinal.
- El bloqueo neurovegetativo.
- La analgesia.

La utilización de midazolam ha permitido, por sus características farmacocinéticas distintivas a la de otras benzodiazepinas (BDZ) ampliar el espectro de indicaciones con ventajas para el paciente y el anestesiólogo. La mayoría de las BDZ que han llegado al mercado poseen amplio margen de seguridad entre su acción farmacológica y sus potenciales efectos adversos. Aunque las BDZ son cualitativamente semejantes, tienen entre sí diferencias cuantitativamente significativas, en sus aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos, por lo cual su conocimiento es indispensable para una terapéutica más racional. Sus efectos sobre la respiración, dependen de las dosis administradas, del paciente y fundamentalmente de su asociación con fentanilo u otros opioides. En los pacientes con patología pulmonar obstructiva crónica la depresión respiratoria de la BDZ es más importante pero más tardía. Esto obliga a un monitoreo continuo de la saturación de oxígeno con un oxímetro de pulso. Conducta esta que debería seguirse en todos los pacientes dada la posibilidad de una desaturación que pase desapercibida clínicamente.²

La vía oral es la más fácil y versátil para administrar el midazolam. La vida media de eliminación en los neonatos es en promedio de 6 a 12 horas, probablemente debido a la inmadurez hepática, al igual que la depuración que está disminuida. La dosis que se utiliza por esta vía es de 0.5 a 1 mg/Kg/dosis. El comienzo de acción es evidente entre los 10 y 30 minutos. Su efecto es poco útil luego de 45-60 minutos de su administración. La principal ventaja de esta vía obviamente es su facilidad para administrarla, por ser indolora, se absorbe en forma previsible y constante. El midazolam posee un sabor amargo desagradable, rechazado por la mayoría de los pacientes, que difícilmente se puede disfrazar con jugo de manzana u otro vehículo azucarado. El nivel de amnesia en los que reciben dosis altas de midazolam, 1 mg/Kg, es superior comparada con dosis menores (0.5 mg/Kg). El comienzo de la amnesia es a los 10 minutos y el mejor efecto se logra a los 20 minutos aproximadamente. La vía intramuscular es dolorosa, pero nos asegura la absorción completa de la droga. Utilizamos 0.10 a 0.15 mg/Kg. Se absorbe rápidamente logrando un efecto de sedación entre los 7 a 10 minutos, llegando a su cenit a los 30 minutos para disminuir a los 60 minutos. Existen para las BDZ en general grandes diferencias individuales. La vía rectal no es habitual en nuestro medio por considerarla traumática, errática y poco segura.³

Vía intravenosa. Esta vía es de elección en los pequeños pacientes que llegan a la sala de preinducción con una vía venosa colocada. La dosis que utilizamos es de 0.05 mg/Kg, pudiendo incrementar la dosis 0.01 mg/Kg cada 3 minutos si

Tabla 1. Objetivos de la premedicación, y drogas más utilizadas

Objetivos	Drogas
Permitir una separación no traumática de sus padres	Midazolam, clonidina, ketamina
Bloquear la respuesta autonómica.	atropina, betabloqueantes, bloqueantes cálcicos
Prevenir la excesiva cantidad de secreciones en la vía aérea	atropina, antihistamínicos H1 clásicos
Disminuir o evitar el estrés psicológico	Midazolam, clonidina
Disminuir el volumen y reducir la acidez del contenido gástrico	Omeprazol y derivados, metoclopramida, antihistamínicos H2
Facilitar la inducción de la anestesia	Midazolam, clonidina, ketamina, fentanilo
Disminuir los requerimientos de anestésicos	Midazolam, clonidina, ketamina, fentanilo
Evitar el vómito	Ondasentron y derivados, metoclopramida
Producir analgesia (en casos en que el paciente presente dolor intenso).	Opioides, agentes agonistas alfa 2, ketamina

Tabla 2. Vías de administración y dosis recomendadas de midazolam

Vías de administración	Oral	Nasal	IM	I.V.
Dosis media mg/Kg.	0.50	0.30	0.15	0.05-0.10
Comienzo de acción minutos	20-30	3-7	7-10	1-2
Efecto máximo Minutos	30	15-20	25-35	3-5
Duración en minutos	45-60	30	60	20-30

no logramos el efecto deseado, ya que la pronta reaparición de los efectos, 1 ó 2 minutos, nos permite una correcta titulación. La acción persiste aproximadamente 30 minutos. Por vía intravenosa o intramuscular nos aseguramos además de la sedación y de la amnesia anterógrada. A las dosis recomendadas no se prolonga el tiempo de recuperación del paciente sometido a estudios o cirugías menores.⁴

Drogas que modifican el contenido gastrointestinal

Es aceptado universalmente la posibilidad de la aspiración de fluido gástrico ácido durante la anestesia, y su asociación con el daño pulmonar. Durante la inducción, pueden desencadenarse como resultado de la hiperreflectividad laríngea, pero sobre todo de la relajación del cardias y consecuente del reflujo del contenido gástrico. Las consecuencias más graves son las complicaciones bronco pulmonares que derivan de la aspiración del vómito. La utilización de antiácidos no particulados como el citrato de sodio son recomendados para elevar el pH gástrico, por encima de 2.5. Se recomienda el uso del citrato de sodio 0.3 Molar, 0.5 mL Kg, 15 a 30 minutos antes de la inducción.

Los antagonistas H2 son también utilizados, en especial la ranitidina, que elevan el pH y disminuyen el volumen del líquido gástrico. Su uso este en revisión. El bloqueo de los H2 es dosis dependiente, el grado de inhibición es proporcional a la concentración plasmática del fármaco. Reducen la secreción basal en ayunas y nocturna de ácido. Algunos efectos colaterales son confusión mental, alucinaciones y desorientación. Por su mecanismo de acción sus efectos farmacológicos se hacen evidentes luego de las 12 horas de administrados.

Los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, inhiben una ATPasa que actúa en la vía final de la secreción, podrían ser utilizados también con cuatro horas de anticipación. Su efecto puede ser menos efectivo comparado con la ranitidina, administrada la noche anterior. El uso de evacuantes gástricos como la metoclopramida para aumentar la motilidad gástrica también puede ser utilizado. Su efecto es anulado por el uso de anticolinérgicos como la atropina y el glicopirrolato. Por su acción central presenta propiedades farmacológicas antieméticas al comportarse como inhibidor de los receptores dopaminérgicos D2. La dosis es 0.10 a 0.25 mg/Kg. El ondasetrón y derivados es otra posibilidad farmacológica.^{1,5}

Bloqueo neurovegetativo

Para el bloqueo neurovegetativo colinérgico, la utilización de la atropina ha sido muy amplia en la anestesiología pediátrica. Hoy las tendencias muestran un menor uso sistemático, basándose en sus características farmacológicas, no exentas de efectos colaterales, algunos de ellos graves. Si bien estos compuestos no presentan selectividad, si es cierto que hay una sensibilidad diferente en los diversos órganos. La atropina al ser un amonio terciario atraviesa la barrera hematoencefálica y produce un efecto pseudo estimulante sobre el sistema nervioso central, semejante a la del alcohol. El bloqueo de la actividad muscarínica en el corazón trae como consecuencia un aumento de la frecuencia cardiaca y de la velocidad de conducción. El uso de anticolinérgicos puede estimular un músculo cardíaco hipóxico y desencadenar arritmias ventriculares graves. La asociación de hipoxia, atropina y halotano puede desencadenar un paro cardíaco de difícil resolución. Es común que la misma se deba a hipoventilación y no a la acción del anestésico sobre el corazón. En los pacientes vagotónicos como los recién nacidos y lactantes fue preconizado su uso como vagolíticos para evitar reflejos y la bradicardia, en especial después de utilizar succinilcolina. Sobre el aparato respiratorio los anticolinérgicos provocan dilatación de bronquios y bronquiolos, aumentando hasta un 25 % el espacio muerto. La vía de administración de elección es la endovenosa. El comienzo de acción por vía endovenosa es muy rápido, 30 a 45 segundos. La duración del efecto por vía intravenosa es de aproximadamente 30 a 60 minutos. La dosis usual de atropina intravenosa es de 0.02 mg/kg. La administración por otras vías, salvo la intralingual, no tiene ninguna utilidad clínica.⁵

Es nuestra opinión que la premedicación con drogas alfa2 agonistas abre nuevas posibilidades en la práctica anestesiológica (Tabla 3).

Tabla 3. Efectos farmacológicos de los agonistas 2-adrenérgicos

Efectos sobre el sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> Sedación Ansiolisis Analgesia Disminución de los requerimientos anestésicos No producen depresión respiratoria Disminución de la tensión arterial y de la frecuencia cardiaca
Cardiovasculares	<ul style="list-style-type: none"> Hipertensión arterial (Administración IV rápida) Estabilidad hemodinámica perioperatoria Disminución de la respuesta hipertensiva a la laringoscopia e intubación
Otros	<ul style="list-style-type: none"> Mejoría del balance miocárdico de oxígeno Disminución de la presión intraocular Promueve la diuresis Disminución de la secreción salival

Analgésicos

El fundamento de su uso en la actualidad son aquellos pacientes que ingresan a quirófano con dolor, o aquellos que deben ser sometidos a procedimientos invasivos dolorosos antes de la inducción. Los analgésicos narcóticos producen importante depresión respiratoria en lactantes y aumenta la incidencia de náuseas y vómitos pre y postoperatorios en todos los pacientes por retardar el tiempo de vaciado gástrico.⁶

Debería considerarse la utilización de analgésicos no esteroideos (AINEs), como el ketorolaco, diclofenaco, y el rofecoxib en la preanestesia. Posiblemente su uso antes de la inducción facilitaría por su largo tiempo de latencia una mayor efectividad analgésica en el postoperatorio. Su real importancia ha sido cuestionada por algunos autores. Sostienen que no pueden actuar sobre las prostaglandinas, causantes del dolor, por que ellas no se forman y liberan hasta después de la injuria. Pero no se debe olvidar que estas drogas podrían actuar a nivel central sobre otros neurotransmisores.⁷

Farmacología y uso de los inductores intravenosos

La droga más utilizada para la inducción intravenosa es el tiopental sódico. El propofol y el midazolam pueden ser utilizados cuando el anestesiólogo considere adecuada su indicación. La ketamina racémica o su enantiómero S en algunos pacientes puede utilizarse por vía intravenosa y también por vía IM. Esta última vía es útil para inducir pacientes con dificultad para conseguir una vía venosa, o que no colaboran por diversas circunstancias.

La vía endovenosa puede utilizarse, con la condición de diluir las drogas convenientemente para evitar la llegada brusca de las drogas al SNC y al corazón. El corazón y el cerebro van a recibir más irrigación permitiendo una llegada más rápida de las drogas. Por un lado la acción sobre el SNC es más precoz, eso es útil, pero también, el corazón se va a deprimir más rápido y la depresión y la vasodilatación van a ser más intensas. Por lo tanto deberíamos ser muy cuidadosos con el uso de estas drogas en recién nacido y lactantes pequeños, en especial cuando hay patología agregada.^{8,9}

Tiopental sódico. Los principales cambios que afectan la cinética del tiopental sódico son el flujo sanguíneo tisular, la unión a proteínas, la magnitud del tejido muscular y graso, y los cambios metabólicos en hígado y riñón. Se han determinado a través de varios estudios que las dosis requeridas para la inducción anestésica en niños no premedicados son mayores. El pentotal sódico tiene una fase de distribución rápida de 2 a 4 minutos por los tejidos muy irrigados como son el cerebro y el corazón. Una fase de redistribución lenta de 30 a 45 minutos que lo lleva al músculo y tejido celular subcutáneo, y una fase de eliminación y metabolismo que determinan la vida media de eliminación de la droga. La dosis que se requiere para inducción de la anestesia es más alta en niños que en adultos.

La administración de un bolo intravenoso de 5 a 8 mg

de tiopental sódico en un paciente 1 a 3 años permite la pérdida del reflejo palpebral en 30 a 40 segundos (solución al 2,5%). En niños menores la velocidad de inducción es menor debido al más corto tiempo de circulación brazo cerebro. Se aconseja en estos pacientes utilizar soluciones al 1% (10 mg/mL) para evitar sobredosificaciones

Se debe tener presente que en los niños como en los adultos el pentotal sódico es eliminado del cerebro casi en su totalidad en los 90 segundos siguientes a la pérdida del reflejo palpebral. Este es el tiempo útil para realizar maniobras reflexógenas como la laringoscopia e intubación traqueal. En pacientes desnutridos se debe utilizar con precaución pues el volumen de redistribución es menor y permanecerá más tiempo en el compartimiento central pudiendo reingresar al SNC y así prolongar su efecto depresor. El tiopental sódico puede ser depresor de la función cardíaca a través de mecanismos indirectos. Habitualmente en niños en buen estado general, disminuye la presión arterial (15-20%) y aumenta ligeramente la frecuencia cardíaca. Estas modificaciones son bien toleradas, pues disminuye el consumo de oxígeno. En los pacientes hipovolémicos las dosis habituales deben disminuirse como así también en enfermos con deterioro hemodinámico. La depresión respiratoria es otro efecto colateral de este fármaco. La intensidad de la depresión respiratoria depende de la dosis y la velocidad de inyección. Es habitual la observación de apnea de corta duración, luego de la inducción.⁹

Propofol. Su presentación comercial es forma de suspensión por lo que debe agitarse antes de ser utilizado. Debe conservarse a temperatura entre 4 y 25°C. Para su utilización debe abrirse y ser antes de 30 minutos. Pasado ese tiempo debería descartarse, por su fácil contaminación. La solución en los frascos, con seguridad, tiene una duración de 6 a 8 horas. La droga sigue una cinética similar a la del tiopental sódico. La acumulación tisular en grasa y músculo, es el factor limitante principal de su metabolismo y excreción. Esta acumulación resulta de importancia luego de la administración del fármaco en goteo intravenoso. Se une a proteínas plasmáticas en el 98%. Su metabolismo es en hígado y pulmón preferentemente. La utilización previa o concomitante de fentanilo prolonga la duración de acción del propofol, por alterar el volumen de distribución y aumentar su concentración plasmática y potencia la depresión respiratoria y hemodinámica del inductor. El propofol por sí mismo puede deprimir la respiración y producir apnea mayor de 20 segundos. En los pacientes pediátricos la incidencia, en niños menores de 3 años es mayor que la del tiopental sódico. Puede producir tos, laringoespasma, hipo y en menor grado broncoespasmo. El propofol puede producir disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial que es revertido con atropina y pancuronio y agravada por opioides y vecuronio. Esta disminución puede presentarse hasta 120 segundos después de terminada la inyección. La inyección de propofol se deberá realizar en venas de alto flujo evitándose las distales de manos y pies por producir dolor en las mismas. Su acción sobre el SNC es rápida de 20 a 30 segundos. En los niños pequeños, hasta los 4 años, se deben utilizar dosis mayores de 4 a 6 mg/Kg, lentamente (en 30 a 60 segundos) titulando la dosis teniendo en cuenta la medicación previa y el estado general. La recuperación

anestésica es rápida y completa cuando se le utiliza sólo o con N₂O. Comparado con el pentotal las diferencias en la misma no son estadísticamente significativas. Sí es significativa la más pronta recuperación de las facultades mentales complejas. Disminuiría la incidencia de vómitos y náuseas por actuar con los receptores dopaminérgicos. Se considera que la pérdida del reflejo palpebral, coincide en el 90% de los pacientes con la aceptación de la máscara facial en un lapso de 20 a 60 segundos. Puede utilizarse en perfusión continua luego de la inducción anestésica. Las dosis son muy variables y van desde 50 a 200 µg/Kg/min. El propofol no tiene propiedades analgésicas.^{10,11}

Ketamina. La ketamina es una droga útil en pediatría. Puede ser utilizada para producir anestesia disociativa, premedicar, inducir para luego seguir el mantenimiento con otras drogas, halogenados, morfínicos, BDZ., etc. Su semiología es difícil de interpretar. Dentro de las drogas utilizadas en anestesiología la ketamina es una de las más discutidas, sin embargo ha ocupado su lugar dentro de la práctica diaria en varias situaciones. Es de destacar que el desprestigio en que ha caído la droga es propio del mal uso o de no haber tenido en cuenta sus acciones farmacológicas. Así, después de muchos años de uso ha logrado indicaciones precisas, entre ellas quemados, procedimientos diagnósticos, complemento de técnicas de anestesia regional, etc. Sin duda es una droga útil e importante en el arsenal del anestesiólogo que no debe ser excluida por el simple prejuicio a su uso.

Sin embargo, todas estas acciones son mediadas por la droga y no corresponden a signos de estrés del paciente. Su alta liposolubilidad permite ser administrada por vía intramuscular, absorbiéndose y produciendo efectos en 2 a 4 minutos. La irrigación sanguínea del músculo del niño de hasta 12 años, es mayor que en el adulto. La concentración plasmática se alcanza 4 veces más rápidamente que en el adulto. La recuperación anestésica es lenta. El período de analgesia es mayor en los niños pequeños debido a la mayor actividad del metabolito norketamina, que posee un tercio de la acción analgésica de la droga. La posología es mayor cuanto más pequeño e inmaduro es el niño. Algunos autores consideran necesario dosis de 12 a 15 mg/Kg por vía intramuscular en recién nacidos. Nosotros utilizamos dosis de 8 a 10 mg/Kg, igual que en niños mayores. Por vía intravenosa la dosis es de 2 mg/Kg. La duración del efecto es variable dependiendo de la indicación. Para su uso en perfusión continua, lo utilizamos en solución al 1%, administrando de 2 a 4 mg/Kg/hora. Para premedicación es suficiente 3 a 4 mg/Kg por vía intramuscular. Con esa dosis se puede colocar la vía venosa y todos los monitores sin incomodar al niño. No utilizamos rutinariamente atropina pues aumenta la frecuencia cardíaca sinérgicamente con la ketamina, pudiendo producir taquicardias de 150 latidos por minuto o más. La asociamos en niños mayores de 5 años con 0.05 mg/Kg IV de midazolam. Esta BDZ es, por sus características farmacocinéticas la que mejor se adapta a la droga, para disminuir la incidencia de sueños desagradables.⁸ La droga es un depresor directo de la función cardíaca y que su acción inotrópica positiva está en relación con las catecolaminas circulantes. En casos donde esta sustancia se ha agotado, la acción es depresora del inotropismo. En prematuros de hasta las 44 semanas posgestación es más

frecuente la apnea. La ketamina aumenta las secreciones. Estas son fluidas y pueden ser controladas fácilmente manteniendo la cabeza del paciente de costado. Si se las aspira, deberá recordarse que los reflejos por estimulación de la zona faríngea puede desencadenar un espasmo laríngeo. No se deberían utilizar anticolinérgicos porque estas drogas aumentan la viscosidad de las secreciones por disminuir solamente el contenido acuoso y no el tenor mucoso. Además la atropina aumenta los efectos psicomiméticos. La ketamina aumenta la presión intracraneana e intraocular. A partir de los cinco años de edad puede producir sueños desagradables. La administración de ketamina está contraindicada en las infecciones de las vías aéreas, en hipertensión intracraneana, en lesión abierta del globo ocular, así como en los pacientes con alteraciones psiquiátricas o con estómago ocupado.

La ketamina de uso corriente es una droga utilizada para la inducción y el mantenimiento de la anestesia, compuesta por una mezcla racémica de los enantiómeros, R(-) y S(+). La investigación farmacéutica ha desarrollado la S(+)-ketamina que ha resultado ser cuatro veces más potente que el R(-)-enantiómero y posee ventajas clínicas significativas, tiene mayor eficacia y menor número de efectos adversos que la mezcla racémica. El S (+) -enantiómero se une al receptor NMDA con mayor avidez que el R (-)-enantiómero produciendo un efecto hipnótico más potente. Posee un mayor índice terapéutico comparada con la mezcla racémica o el R (-)-enantiómero en dosis hipnóticas equipotentes. Entre las ventajas de la S (+)-ketamina sobre la R (-)-ketamina debemos destacar:

- Mayor potencia analgésica y anestésica.
- Menores efectos psicomiméticos
- Menor salivación

La S (+)-ketamina tiene un mayor índice terapéutico comparada con el R (-) enantiómero a dosis equipotentes, causando una menor estimulación locomotora. La S (+) ketamina, por sí misma, no tiene un efecto directo sobre el miocardio y no influye sobre los canales de sodio a diferencia de la ketamina y la R (-)-Ketamina, que reducen la corriente de sodio a través de los mismos.¹²

Farmacología y uso de los anestésicos inhalatorios

Los recién nacidos tienen una alta incidencia de depresión cardiovascular. Esto es atribuido al rápido equilibrio sangre - miocardio, menor masa contractual, menor respuesta refleja de los barorreceptores, mayor pasaje por la barrera hematoencefálica, menor tiempo de equilibrio entre la concentración inspirada y la espirada (50% menos y alteraciones en la homeostasis del calcio en la fibra miocárdica que disminuye la capacidad contráctil.

Los anestésicos inhalatorios son utilizados ampliamente en pediatría como únicos agentes, pues ellos cumplen todos los requisitos para realizar una correcta anestesia. Si bien presentan como desventaja el hecho de provocar, en algunas ocasiones, efectos indeseables como consecuencia en general del desconocimiento de las variaciones farmacocinéticas del agente utilizado en relación con la fisiología del recién

nacido, lactante o niño. De estos fármacos, los líquidos volátiles son, sin duda, los de menor margen de seguridad. La administración de inhalatorios es gobernable, lo que es especialmente eficaz en pediatría dado que la profundidad de la anestesia puede ser regulada con facilidad y rapidez. Tengamos en cuenta, además, que hasta los 3 o 4 años, la concentración necesaria para llegar a una determinada meta es mayor que en los pacientes adultos. En el grupo de tejidos muy irrigados como por ejemplo corazón o cerebro, existe una solubilidad 50% menor en el lactante que en el adulto, dada la mayor cantidad de agua en relación con los lípidos y proteínas. Así, el equilibrio entre la sangre y estos tejidos se alcanzará más rápidamente, y de esta forma en pacientes recién nacidos, el cerebro y el corazón se llenarán más rápido. Ahora bien, del mismo modo que el agente inhalatorio llega con mayor velocidad al cerebro y consigue allí el efecto deseado, también lo hará sobre el corazón, produciendo depresión miocárdica.¹³ No se debe olvidar que la CAM es mayor en los niños que en los adultos; decae en forma lineal hasta la pubertad, salvo en lactantes pequeños (1-6 meses) para los que es mayor que en recién nacidos.

La semiología para determinar la profundidad de la anestesia con los inhalatorios es mejor conocida (hipotensión, apnea, midriasis, etc.) Con el desarrollo y uso de máquinas de anestesia con rotámetros confiables, alarmas de seguridad, vaporizadores calibrados y más recientemente con monitores que miden los gases inhalados y espirados por los pacientes, la administración de los anestésicos inhalatorios resulta mucho más segura y confiable. Esto, junto a la mayor variedad de drogas ofrece la posibilidad de elegir en base a su especificidad farmacológica la que mejor se adapte a cada paciente, lo que además posibilita una más rápida entrada y salida del plano anestésico.

Sevoflurano. El sevoflurano es un anestésico inhalatorio que ofrece una variedad de efectos beneficiosos, incluyendo una inducción más suave, rápida y precisa, así como también un progreso rápido hacia la profundidad anestésica requerida y un excelente perfil de recuperación. Su uso se está extendiendo tanto para la inducción y para el mantenimiento. Por eso lo utilizaremos como base para nuestra descripción. La inducción con máscara y agentes inhalatorios puede resultar agradable, pero la mayoría de las veces requiere de la colaboración del paciente. En los niños los vapores generalmente no son bien tolerados. Con la introducción del sevoflurano se ha abierto la posibilidad de realizar una inducción más tranquila, dadas sus características organolépticas suaves y agradables. La relativa baja solubilidad sangre-gas de este anestésico permite una inducción rápida. Sumado a su olor poco irritante, permite una rápida inducción. Se puede lograr una inducción más rápida usando el método de la sobrepresión utilizando 4 CAM en dos o tres respiraciones con o sin óxido nitroso al 50%. Creemos que este método no es el más adecuado. Preferimos por nuestra experiencia y por ser más segura y mejor tolerada, tanto en enfermos premedicados con 0.5 mg/Kg de midazolam oral como no premedicados utilizamos la siguiente técnica; incrementamos media CAM cada medio minuto, lo que permite la pérdida de la conciencia en alrededor de 2 minutos. Llegamos a 4 CAM y luego de 2 a 3 minutos a esa concentración los niños centran sus pupilas

y el tiempo de inspiración y espiración se igualan. Ese es el momento de realizar la intubación con o sin relajantes musculares. No es conveniente utilizar succinilcolina junto con los agentes inhalatorios, preferimos utilizar rocuronio. Comparado con CAM equivalentes es tan seguro como el halotano en la inducción. Posiblemente su olor es menos irritante y la inducción más suave. No le agregamos óxido nitroso durante la misma. Durante su administración deprime la respiración dosis dependiente, por lo tanto creemos que no es conveniente ventilarlo manualmente para llevarlo a plano de intubación. Eso le da mayor margen de seguridad ya que el paro respiratorio o la hipoventilación es un signo de alerta para no llegar a la depresión hemodinámica o al paro cardíaco en pacientes críticos o con riesgo cardiorrespiratorio agregado. Asimismo existe una disminución del margen de seguridad en los niños y lactantes, con respecto a los adultos, entre el plano anestésico adecuado y la depresión cardiorespiratoria grave. Aún así el uso racional de los agentes inhalatorios, es seguro en estos pacientes si se tienen en cuenta las diferencias fisiológicas y farmacocinéticas. Las concentraciones necesarias para la intubación son mayores. El uso de relajantes musculares y narcóticos pueden disminuir las concentraciones necesarias del inhalatorio, pero es necesario considerar las interacciones entre las distintas drogas que se utilizan. Por ejemplo la intubación puede facilitarse, pero el plano puede no ser suficiente para evitar los reflejos cardíacos y respiratorios (broncoespasmo por ejemplo). La depresión ventilatoria asociada con el uso de sevoflurano puede resultar de una combinación de depresión del centro respiratorio en el bulbo raquídeo y depresión de la función y contracción del diafragma.

Se ha encontrado que la CAM está alrededor del 2.5% en niños de 3-12 años de edad y es ligeramente más alta en niños menores de 3 años de edad. Como se ha observado en otros agentes anestésicos, el N₂O reduce la CAM tanto en adultos como en niños. La CAM relativamente baja de sevoflurano, es comparable a la de enflurano y solo ligeramente más alta que la de isoflurano.^{8,14} La frecuencia cardíaca puede aumentar ligeramente al comienzo para luego estabilizarse o disminuir. La depresión cardíaca es también dosis dependiente y se recupera rápidamente por sus características farmacocinéticas. El mantenimiento se puede lograr utilizándolo como anestésico único o combinado con otros fármacos como fentanilo, remifentanilo, dexmedetomidina u óxido nitroso. El agregado de fentanilo o similares incrementa la depresión respiratoria en forma geométrica. A estas particularidades de las drogas hay que agregarle, la inmadurez de los músculos respiratorios en los recién nacidos y lactantes pequeños y su pronta fatiga, la elevada compliance del tórax y el espacio muerto de los sistemas ventilatorios. Todo ello hace imprescindible la ventilación asistida manual o mecánica en este grupo etario.^{8,14}

La concentración alveolar mínima al despertar de 60% de la CAM. Al invertir los gradientes, el cerebro cede anestésico y se superficializa el plano anestésico. Durante la recuperación de la anestesia puede producir episodios de excitación psicomotriz que se han relacionado con dolor. Si bien el fentanilo disminuye estos episodios, no siempre es así. Se continúan investigando otras causas para explicar esta

excitación posanestésica.⁸

Es importante advertir que la recuperación puede ser afectada por distintos factores, sean de tipo fisiológico como patológico. Eventos como la obstrucción respiratoria, hipoventilación, administración de morfínicos, etc., provocan una disminución en la ventilación alveolar y de esta forma prolongan la recuperación anestésica. De la misma manera, la hipotensión, la hipovolemia, la hipotermia, la falla miocárdica, disminuyen la velocidad de recuperación tanto como la existencia de cortocircuitos intracardíacos de derecha a izquierda. Los anestésicos inhalatorios deprimen a los baro y quimiorreceptores a concentraciones relativamente bajas como 0.3 de la CAM, disminuyendo la respuesta compensadora mediada por los mismos.⁸

Una vez realizado el diagnóstico del efecto residual de los agentes inhalatorios como causa del retraso, se deberá asegurar la vía aérea, la ventilación y la perfusión sanguínea adecuada. Además de evaluar la posibilidad de otra causa concomitante que retrase la eliminación pulmonar del anestésico como ser hipoxemia, hipovolemia o depresión del sistema nervioso central por otra causa.

Esta contraindicado en pacientes con antecedentes de alergia o sensibilidad a sevoflurano o a otros agentes inhalatorios halogenados. Sevoflurano también esta contraindicado en pacientes con susceptibilidad genética conocida o sospecha de hipertermia maligna. Está asociado con una baja incidencia de reacciones adversas, y la mayoría de ellas han sido leves y transitorias. En Estados Unidos de Norteamérica y en Europa, las reacciones adversas que se presentaron con una frecuencia igual o mayor de 1% se muestran ordenadas, según el sistema orgánico;

- Generales: escalofríos, fiebre, cefalea, hipotermia, ausencia de efecto farmacológico.
- Cardiovascular: arritmias, bradicardia, hipertensión, hipotensión
- Sistema gastrointestinal: náuseas, vómito.
- Sistema nervioso: agitación, vértigo, somnolencia, sialorrea.
- Sistema respiratorio: tos, hipoxia, alteraciones respiratorias
- Sistema urogenital: retención urinaria.

Una manera simple de economizar droga es disminuir el flujo de gases frescos. Esta disminución en el costo es sin cambio en la eficacia del procedimiento. Un simple gesto como disminuir la cantidad de gases frescos en la anestesia inhalatoria permite ahorrar muchos centímetros cúbicos del agente inhalatorio sin disminuir la calidad y eficacia del procedimiento. Además de evitar el derroche del gas transportador, oxígeno u óxido nitroso, el bajar el flujo de 5 a 2 litros permite disminuir el consumo del inhalatorio en aproximadamente el 50%. Estas son solo consideraciones económicas., sin entrar a discutir ventajas o desventajas de la técnica en si de bajos o altos flujos que escapan al objetivo de esta revisión. Obviamente usando dos litros de gas fresco se incrementa la relación eficacia / costo.^{14,15,16}

En síntesis, su uso es muy seguro y brinda gran flexibilidad en su dosificación y permite ser administrado en cualquier periodo de la anestesia solo o con cualquier otro fármaco anestésico.

Desflurano. El desarrollo del desflurano forma parte de la tendencia a crear nuevas drogas que permitan un mayor y rápido control del nivel de anestesia y una disminución de la toxicidad potencial. El desflurano consigue estos resultados con la incorporación de iones fluor. El desflurano cambia un F por Cl en el isoflurano. La molécula es muy estable, se metaboliza menos del 0.1%. La sustitución en el núcleo del ión cloro, por el fluor aumenta la resistencia del desflurano a la biodegradación.^{17,18}

En pacientes voluntarios sometidos a exposición prolongada de desflurano, las concentraciones de fluor inorgánico en orina fueron mínimas. El aumento de este elemento provee una excelente estabilidad molecular y una baja solubilidad. La presión de vapor aumenta. Las mediciones de trifluoroacetato en sangre y en orina mostraron solo huellas de este producto del metabolismo del desflurano, aproximadamente en un 0.02%, o sea 10 veces menos que la cantidad del mismo producto que se obtiene después de la exposición al isoflurano.⁸ La potencia (un quinto del isoflurano) y la solubilidad sangre/gas (0.42) disminuyen. A concentraciones anestésicas usuales clínicamente no es explosivo ni inflamable. Hierve a 22.8 °C, necesitando una tecnología distinta para su vaporización a la de los otros halogenados. Es estable con la cal sodada. La CAM en lactantes y niños pequeños es del 9%, algo mayor en menores de 6 meses. La solubilidad del desflurano en tejidos es muy baja, con un rápido incremento de la concentración alveolar y una rápida caída al cerrar el vaporizador. Los aumentos y disminuciones del desflurano en el alvéolo se reflejan rápidamente en el cerebro. Su coeficiente de partición en sangre es de 0.42. Por consecuencia, durante la inducción la fracción anestésica alveolar aumenta rápidamente hasta alcanzar la concentración inspirada (FA/FI). El mantenimiento de la anestesia se controla fácilmente, y la profundidad anestésica puede cambiar con gran rapidez. Pero la inducción con la droga no es rápida por las características organolépticas que producen irritación de la vía aérea, que se manifiesta por tos, estornudos, salivación y eventualmente laringoespasmos. La irritación es mayor en los niños. Por lo tanto no es recomendable su uso para la inducción.

La recuperación de la conciencia es rápida. Además permite una rápida recuperación de los reflejos protectores, siempre y cuando no se acompañe de otras drogas depresoras (midazolam, fentanilo, etc.). Es una droga que se metaboliza muy poco en el organismo, lo que representa alguna ventaja con respecto a otros inhalatorios. Su interacción con los relajantes también desaparece rápidamente. Concentraciones mayores de 6%, producen irritación de la vía aérea, con dificultad respiratoria en el paciente no intubado. En concentración menor este efecto es de menor jerarquía. Aumenta ligeramente la frecuencia respiratoria, particularmente cuando se lo administra con óxido nitroso. Las concentraciones anestésicas disminuyen la ventilación alveolar. La depresión respiratoria es dosis dependiente. Puede producir apnea. Al igual que con otros anestésicos halogenados, la CAM varía con la edad, la condición física y la administración simultánea de otros agentes anestésicos como el óxido nitroso, BDZ o narcóticos. La CAM de desflurano en 100% de oxígeno fue de 7.25 en el grupo de pacientes de 18 a 30 años de edad, en tanto que en

el grupo de 31 a 65 años, la CAM fue de 6.0%. La adición de 60% de óxido nitroso disminuyó la CAM en un 25% aproximadamente, de manera que en el primer grupo fue de 4.0 ± 0.29 , en tanto que en el grupo de pacientes mayores se redujo hasta 2.83 ± 0.58 . La CAM del desflurano en lactantes y niños varía entre 9 y 8%, de acuerdo a la edad, y que las respuestas hemodinámicas a 1 CAM de desflurano son similares en todos los grupos de edad. La CAM en diversos estudios demostraron que esta es un 20-30% mayor en niños que en adultos, no variando demasiado entre el año y los 12 años pero si haciéndolo en recién nacidos y lactantes (mayor del 3.2%).¹⁷ Los opioides también disminuyen la CAM de acuerdo a la dosis por ejemplo: el fentanilo 3 a 6 $\mu\text{g}/\text{Kg}$ de peso reduce la CAM entre un 46 y un 48%. Las BDZ como por ejemplo el midazolam a 0.05 mg/kg la disminuyen un 10%.⁸

La tabla 4 enlista algunos datos de interés del metabolismo de los gases anestésicos.

Tabla 4. Metabolismo estimado de algunos anestésicos inhalados

- 20 % para el halotano,
- 2.5% para el enflurano,
- 0.2 % para el isoflurano,
- 3 al 5 % para el sevoflurano
- 0.1 % para el desflurano
- 0 % para el óxido nitroso.
- 0 % para el xenón

Xenón. Como anestésico este gas tiene muchas de las características del agente ideal. Ha sido utilizado experimentalmente para anestesia en Rusia, Alemania y Suiza. Se considera que no tiene desventajas a nivel ambiental y con una CAM de 71%, es más potente que el óxido nitroso. Tiene efectos hemodinámicos mínimos y el coeficiente de partición más bajo de todos los agentes conocidos, con una rápida inducción y recuperación.¹⁸

Farmacología y uso de los opioides

En la última década los anestesiólogos incrementamos el uso de opioides sintéticos fundamentalmente el fentanilo y sus derivados, en el perioperatorio. Las indicaciones principales de

los opioides en anestesiología son:

- Premedicación
- Complemento anestésico
- Anestésico principal
- Analgesia postoperatoria

Farmacocinética del fentanilo. Las concentraciones plasmáticas efectivas pueden diferir dependiendo de la premedicación y de los fármacos que se utilicen preparatoriamente y el estado físico del paciente. La concentración pico plasmática ocurre casi inmediatamente luego de la administración en bolo, y en seguida disminuye rápidamente a medida que la droga es distribuida hacia los tejidos blancos. Luego de unirse al receptor sufre un proceso de redistribución y de almacenamiento en tejidos como el pulmón y el músculo donde no cumplen ninguna función conocida, para luego retornar al torrente circulatorio y volver a tener acción farmacológica o biotransformarse en el hígado y excretarse por vía biliar y renal. Cuando se administra en goteo, la concentración en el plasma y en la biofase depende además de los factores citados de la velocidad del mismo. El objetivo de la dosificación es llegar rápidamente a la ventana terapéutica, sin efectos adversos. La tabla 5 muestra algunas variables farmacocinéticas de los opioides más usados en anestesia pediátrica

La respuesta refleja de los quimio y barorreceptores al CO_2 es menor en los neonatos y lactantes pequeños, estas situaciones llevan a que la respuesta pueda estar disminuida, aún en niños mayores, hasta 4 horas después de administrada la última dosis de fentanilo o de sufentanilo.⁸ Así mismo, la redistribución por el músculo es menos importante, por la menor masa muscular, 20% del peso corporal, del niño pequeño. En términos generales, la rapidez en el comienzo de acción de estos opioides tiene relación con la liposolubilidad, el tamaño de la molécula, el grado de ionización y la fracción unida a proteínas.

El comienzo y la duración de acción están relacionados con el aumento y la disminución del número de receptores ocupados. Para el fentanilo podemos decir que su efecto comienza entre los 2 y 4 minutos, llegando a su efecto máximo aproximadamente entre 5 y 7 minutos.

El remifentanilo tiene un rápido comienzo de acción, 30 segundos aproximadamente. Su acción ultracorta permitió un

Tabla 6. Factores de variación de la magnitud del efecto en neonatos y lactantes pequeños

- SNC más irrigado
- Barrera hematoencefálica más permeable
- Cerebro mas grande en relación al cuerpo (12% vs. 2% en el adulto)
- Mayor depresión respiratoria en recién nacidos y lactantes, más receptores m_2 .
- En prematuros y neonatos la actividad enzimática del P450 es del 25% al 50% de la del niño mayor de 3 años y los adultos
- Para el remifentanilo las variaciones cinéticas varían muy poco la magnitud del efecto.
- Mayor tenor progesterona y endorfinas maternas
- Menos tejido muscular
- La respuesta refleja de los quimio y barorreceptores al CO_2 es menor, estas situaciones llevan a que la respuesta pueda estar disminuida
- Tejido grasa es variable pero siempre menor
- En pacientes debilitados con pérdida de grasa y músculo las deberán ser menores,
- Menor flujo hepático comparado. El metabolismo de todos los fentanilos es flujo hepático dependiente, salvo para el remifentanilo

nuevo énfasis en la práctica de la anestesia intravenosa total. Con el uso de esta droga en administración continua permitiendo un más previsible, rápido y seguro despertar, cuando se lo utiliza independientemente del tiempo de uso.¹⁹ En nuestro criterio la introducción de remifentanilo ha impactado en la anestesiología pediátrica pues responde a algunos de nuestros requerimientos.

El remifentanilo es un agonista de los receptores *mu*, con una relativa unión a los receptores *kappa* y *delta*. Su perfil farmacodinámico es similar al del fentanilo y alfentanilo.^{8,19} Este grupo químico permite que sea metabolizado por esterasas sanguíneas y de otros tejidos, permitiendo un extenso y rápido metabolismo, sin participación hepática. Tiene una vida media de distribución alfa muy corta, 50 segundos aproximadamente y una vida media de eliminación beta corta de 3.8 a 6.3 minutos, con metabolitos activos, pero de escasa eficacia y potencia, que no contribuyen al efecto farmacológico. Este tipo de metabolismo permite una mayor previsibilidad en la duración de acción de esta droga ya que prácticamente no se redistribuye, ni se acumula en tejidos periféricos como el músculo o la grasa, no permitiendo renarcotizaciones posteriores, como puede ocurrir con los otros opioides. Este tipo de metabolismo esterásico parece ser un sistema metabólico muy amplio con muy poca variabilidad individual. No está influenciado por la deficiencia de la pseudocolinesterasa. Tampoco es influenciada por los fallos renales o hepáticos en tanto no alteren la concentración de proteínas. Su comienzo de acción es rápido semejante al alfentanilo, su duración de acción es corta y su volumen de distribución es 0.39 L/kg. Su farmacocinética se caracteriza por un pequeño volumen de distribución, un rápido aclaramiento plasmático y una acción poco variable y bastante previsible. La consecuencia de estas características cinéticas permite una rápida modificación de la magnitud del efecto en respuesta a las modificaciones en la administración y permite una rápida y segura terminación de su acción. Este perfil farmacocinético permite su utilización en perfusión continua.¹⁹ Se une un 70% a las proteínas plasmáticas. La concentración máxima en el sitio de acción después de la inyección es bolo es rápida de 1.5 minutos. A los seis minutos de inyectado solo queda en el organismo el 20% de lo administrado. Su cinética no varía con la edad. La vida media sensible al contexto es de 5.4 minutos. El efecto de una dosis en bolo de 1 a 2 µg/Kg., dura 3 a 5 minutos.¹¹ Un volumen de distribución pequeño tiende a disminuir el tiempo de recuperación. Disminuye la PIC como todos los opioides.⁸ En la tabla 7 se aprecia la duración en minutos de los 4 opioides más utilizados en pediatría.

Tabla 7. Duración de la infusión en minutos

Tiempo en min	Opioides			
	remifentanilo	alfentanilo	fentanilo	Sufentanilo
60	5.4	33	20	20
120	5.4	50	39	28
360	5.4	60	230	43

La farmacocinética del remifentanilo ofrece ventajas exclusivas dentro de los opioides en uso clínico en la actualidad, con los efectos adversos de todos los fentanilos.

Las modificaciones farmacocinéticas dependen por la distinta relación lípidos/proteínas. Para el remifentanilo las variaciones son poco duraderas por su pequeño volumen de distribución.

En el período postoperatorio existen una serie de factores que estimulan la respiración, como sol el dolor, frío, ruido, contacto físico, aspiración de secreciones, traslados y otros estímulos ambientales que tienden a contrarrestar la depresión respiratoria. Los pacientes al dejar de ser estimulados por estas circunstancias pueden llegar a tener una nueva depresión respiratoria, por diversas causas, entre ellas endógenas. Además la alcalosis resultante de la hiperventilación produce una mayor distribución de los opioides, principalmente en las neuronas. También la falta de dolor u otros estímulos externos potencian este efecto. Los opioides asimismo deprimen los reflejos protectores laríngeos por lo menos durante 6 horas. La función pulmonar está alterada luego de la anestesia. Los volúmenes pulmonares pueden estar disminuidos y alterado el intercambio gaseoso y el movimiento mucociliar. Puede disminuir la capacidad residual funcional por alteración de la mecánica diafragmática. Los tratamientos del dolor con otras drogas o bloqueos con anestésicos locales también contribuyen a la depresión respiratoria ya que el dolor es uno de los principales estímulos para la respiración. El uso concomitante de BDZ u otros sedantes también potencian la depresión respiratoria, como asimismo el sueño fisiológico por depresión de la respuesta al CO₂. Estos disturbios pueden durar hasta cinco días.^{8,19} La depresión respiratoria máxima en minutos cuando se usan dosis bajas es variable para cada opioide; fentanilo 5 a 7, sufentanilo de 5 a 7, alfentanilo de 1 a 2 y remifentanilo de 0.5 a 1.

Farmacología y uso de los agonista alfa2

Son una familia de drogas que generan acciones sobre las estructuras que poseen receptores adrenérgicos alfa2. La unión ligando-receptor produce una amplia gama de efectos, los cuales han despertado el interés de anesthesiólogos, algólogos y médicos intensivistas. La dexmedetomidina es un nuevo agente agonista alfa2 súper selectivo (1600:1 alfa2: alfa1 respectivamente), siete veces mas potente que la clonidina (droga patrón de este grupo). Tiene acción sobre receptores no adrenérgicos con afinidad por compuestos imidazólicos, a través de los cuales ejerce parte de sus acciones como son: protección ante la isquemia cerebral, modificaciones en el flujo sanguíneo cerebral y algunas de sus acciones cardiovasculares. La clonidina y dexmedetomidina, los fármacos más usados en anestesiología de este grupo, producen una gama de efectos útiles como:

- Facilitación de la hipnosis.
- Analgesia con importante bloqueo neurovegetativo (con estabilidad hemodinámica aun como respuesta inmediata posinfusión).
- Disminución de la CAM en asociación con agentes inhalatorios.
- Disminución de los requerimientos anestésicos.
- Disminución de la PIO.

La dosis apropiada de clonidina para la premedicación varían

entre 1 a 3 µg/Kg 90 minutos antes de la cirugía. Dosis mayores producen efectos cardiovasculares adversos, y dosis menores no son tan eficaces para sedación preoperatoria. La premedicación con estos agentes conlleva algunas ventajas en relación con las BZD. Nosotros la utilizamos principalmente en neurocirugía, cirugía de escoliosis y en otros tipos de cirugía de alto impacto en goteo intravenoso a razón de 2 µg/Kg diluidos en solución fisiológica, 10 mL/kg, a pasar en 15 -20 minutos, en la sala de inducción o en quirófano. Si necesitamos repetimos la dosis en forma similar cuatro horas más tarde de la primera dosis.⁸

La ventaja principal de estos agentes, en comparación con otros anestésicos generales o como suplementos de éstos, es la estabilidad hemodinámica que generan. Estos agonistas disminuyen o anulan los aumentos de tensión arterial y de frecuencia cardíaca durante la intubación traqueal y el estrés quirúrgico. Algunos pacientes se quejan de tener la boca seca. Aún no se dilucida si estos posibles beneficios superarán o serán mayores que los efectos hemodinámicos adversos de los agentes mencionados.²⁰

Farmacología y uso de los relajantes musculares

El órgano blanco de los relajantes musculares, es obviamente el músculo. La proporción de músculo en el organismo influye en el tiempo de comienzo de acción de estas drogas. Es decir, ya que el porcentaje de gasto cardíaco hacia este órgano es similar al del adulto, si la proporción de músculo es menor, más rápido comienzan a actuar los relajantes musculares.

En el neonato el músculo corresponde al 20% del peso corporal, mientras que en el adulto al 40%. La sinapsis neuromuscular del recién nacido y el lactante pequeño tiene particularidades. En principio se han descrito receptores extrasinápticos que desaparecen con el desarrollo, reapareciendo en los músculos desnervados y en los quemados y politraumatizados. La sinapsis se desarrolla, el tenor de acetilcolina va aumentando, persistiendo durante 60 a 90 días, donde desaparece ese estado miasteniforme. El espacio ínter sináptico es mayor en el recién nacido y con el crecimiento este espacio se achica. Las fibras musculares son escasas y pequeñas. La masa muscular de un recién nacido es cercana al 20% del peso (45-50% en el adulto) Estos tres factores condicionan una transmisión sináptica lenta al nacer y una menor reserva de acetilcolina. Estas razones, además de la diferente farmacocinética de los relajantes musculares antidespolarizantes en los recién nacidos provoca una mayor sensibilidad y una prolongación de la acción de los relajantes musculares no despolarizantes.

Estructura y modificaciones en el receptor. Es una glucoproteína con cinco subunidades. A lo largo del desarrollo neuromuscular hay un cambio en las propiedades funcionales del receptor (ritmo de apertura y cierre, afinidad a agonistas y antagonistas) y en las corrientes sinápticas. Esto se debe a que hasta los 2 años de edad, el receptor contiene una subunidad g (gamma), de forma que los receptores en esta etapa, llamados receptores fetales están compuestos por dos subunidades alfa, una beta, una gamma y una delta. El receptor fetal sería el mismo que sintetiza el músculo cuando no se lo estimula, (por ejemplo lesión de moto neurona) llamado en este caso receptor extrasináptico,

ya que se distribuye a través de toda la membrana muscular. A medida que madura el contacto nervio-músculo, los receptores extrasinápticos van desapareciendo.

Cuando hablamos de dosis utilizamos la ED95, que es la dosis eficaz que provoca el 95% de bloqueo neuromuscular. El comienzo de acción de los relajantes musculares es siempre más corto en los lactantes. El niño mayor de 1 año requiere una dosis eficaz mayor que el lactante y el adulto. Esto es así con cualquier agente bloqueante neuromuscular utilizado, cualquiera fuera su potencia o su duración de acción. Las diferencias entre los grupos etáreos de duración de acción de los relajantes musculares no son tan marcadas, a excepción del vecuronio que en los lactantes se prolonga su duración por lo que se comporta como de acción prolongada, similar al pancuronio.

Los niños menores de un año son significativamente más sensibles a la acción del vecuronio que los niños de mayor edad. Si bien la dosis de 0.1 mg/Kg muestra una rápida instalación del bloqueo máximo (68 seg vs. 80-108 seg en niños mayores) la recuperación es dos a tres veces más prolongada y la primera respuesta al TDC aparece a los 42 minutos. A dosis de 0.1 mg/Kg en este grupo etáreo la duración fue de 60 a 90 minutos vs. 20 a 30 minutos en niños de hasta 10 años. La causa de esta diferencia se podría explicar por las características de la placa mioneural y el mayor volumen de distribución de los lactantes. El vecuronio debe considerarse de acción prolongada en niños menores de un año de edad.

El comienzo de acción del rocuronio es el más rápido de todos los relajantes musculares no depolarizantes. Esta característica permite incluirlo en la elección cuando son necesarias rápidas condiciones de intubación traqueal. Utilizando 0.6 mg/Kg, correspondiente a 2xED95, el bloqueo se alcanza entre los 60 y 90 segundos. Aumentando la dosis puede reducirse el tiempo de comienzo, pero al igual que los demás relajantes neuromusculares, se incrementa la duración y el tiempo de recuperación y los efectos adversos. Comparado con la succinilcolina presentó buenas condiciones de intubación traqueal en un tiempo levemente mayor.

La ED95 del atracurio en lactantes es de 0.23 mg/Kg y en niños a partir del año de edad 0.3 mg/Kg. Para facilitar la intubación oro-traqueal, la ED95 se multiplica por dos o por tres, así esta dosis produce un rápido y efectivo bloqueo neuromuscular. Utilizando estas dosis se obtienen condiciones satisfactorias para la intubación a los dos minutos de su administración (este tiempo se reduce en lactantes). El tiempo de recuperación espontánea del 95% del control, es también más rápido en lactantes, aproximadamente de 32 minutos, que en los niños donde alcanza 40 minutos^{21,22}

Farmacología y uso de los anestésicos locales

Los niveles sanguíneos son similares a los del adulto, pero producen mayor depresión cardiorrespiratoria y del SNC al absorberse. La velocidad de conducción de las fibras no mielinizadas es igual en niños y adultos, mientras que está disminuida en las fibras mielinizadas de los primeros. Esto se debe al menor tamaño de las fibras, menor espesor de la capa de mielina y menor distancia internodal, llevando esto a que mayor cantidad de nódulos de Ranvier sean

bañados por anestésicos locales, facilitando el bloqueo de la transmisión. De esta manera se explica por qué la concentración bloqueante mínima (CBM) está disminuida en los lactantes.

En los niños las cubiertas perineuro vasculares están poco adheridas a las estructuras subyacentes, esto hace que las soluciones de anestésicos locales difundan más fácilmente a lo largo de los troncos nerviosos. El endoneuro varía considerablemente con la edad y el tipo de nervio, es holgado y representa una pequeña barrera para la difusión en pacientes jóvenes, pero a medida que el niño crece se va engrosando porque adquiere una mayor cantidad de fibras conectivas; esto produce un aumento en la latencia y una prolongación de la acción de los anestésicos locales. Los anestésicos locales que son más hidrosolubles tendrán mayor absorción sistémica. Se debe ajustar la concentración de la droga. Al existir menor cantidad de tejido graso en el niño, la absorción de los anestésicos locales es más rápida a nivel peridural y de tejidos y nervios periféricos.

La adición de adrenalina debe ser considerada, debido al elevado gasto cardíaco asociado al alto flujo sanguíneo tisular y a la gran captación tisular evidenciada en los niños. La concentración recomendada de adrenalina es de 1/ 200.000 en niños, a 1/600.000. Para los anestésicos locales modernos como la ropivacaína y la levobupivacaína no es necesario agregarle vasoconstrictores.²³ La absorción sistémica de los anestésicos locales desde su sitio de inyección se relaciona con el

número y tamaño de los capilares en el sitio de inyección, flujo sanguíneo local, con mayor influencia en lactantes y niños que en adultos, el alto coeficiente de partición sangre / tejido de la droga y finalmente con el agregado de vasoconstrictores.

La bupivacaína no es aconsejada por los autores franceses para los niños menores de un año. Las razones de ello son:

- Aumento de la droga libre, por disminución de las proteínas plasmáticas, particularmente la alfa-glicoproteína ácida, a quién se une la bupivacaína.
- Menor cantidad de tejido adiposo para la fijación de la droga.
- Aumento de la vida media, debido al aumento del volumen de distribución.
- Disminución del clearance hepático por disminución del flujo sanguíneo hasta el tercer mes de vida y por disminución del metabolismo.
- Mayor toxicidad sistémica de la bupivacaína, tanto cardiovascular como neurológica.

La bupivacaína es un compuesto quiral que consiste en la mezcla en proporciones iguales que los levo y dextro enantiómeros. El carbono asimétrico de la molécula es un centro quiral, por lo que se genera un par de enantiómeros R- y S - (rectus y sinister, o dextro y levo, estereoisómeros con imagen en espejo). Dentro de los anestésicos locales que son ejemplos de enantiómeros levógiros están la ropivacaína y la levobupivacaína. El interés por el desarrollo del enantiómero levobupivacaína de la bupivacaína surgió a raíz de las evidencias de que su toxicidad cardíaca y sobre el sistema nervioso central es menor que la de bupivacaína racémica. Los estudios clínicos mostraron que la levobupivacaína tiene la eficacia

similar a la bupivacaína en la anestesia quirúrgica, la analgesia postoperatoria y la anestesia pediátrica, con un menor potencial de toxicidad. Es de utilidad para el control del dolor agudo y crónico en los pacientes pediátricos. Las propiedades farmacocinéticas de la levobupivacaína son las mismas que las de la bupivacaína. La farmacocinética de la levobupivacaína y la bupivacaína son iguales para un amplio rango de dosis. La principal diferencia entre ambos anestésicos radica en que la bupivacaína tiene mayor potencial de toxicidad cardíaca y de neurotoxicidad que la levobupivacaína. Por lo tanto, se presume que en caso de inyección intravascular accidental o sobredosis el margen de seguridad de la levobupivacaína es más amplio. La ropivacaína comparte las características farmacocinéticas de la bupivacaína. Las diferencias entre las tres drogas no están muy claras y según el autor su elección es un problema fármaco económico.⁸

Consideraciones finales

El tema se agota con lo enunciado aquí, sino comienza. La idea fue brindar una serie de consideraciones fisiofarmacológicas que nos permitan adecuar a cada paciente lo mejor de cada droga. Saber que la droga hace siempre lo mismo, que a veces el paciente es distinto, pero también nosotros podemos prevenir algunas cosas que pueden evitarse. Esta apretada síntesis de la farmacología y usos de las drogas anestésicas en los niños, nos permitirá entender mejor las variaciones en la magnitud de sus efectos en los mismos. Ello ayudará a un uso más racional y seguro permitiéndonos realizar una mejor y más segura anestesia para nuestros pacientes de todos los días.

Referencias

1. Lawrence, H. Feld M.D. Oral midazolam preanesthetic medication in pediatric outpatients. *Anesthesiology* 1990;73:831-834.
2. Lammers C, Rosner J.L. Oral midazolam with antacid may increase the speed of onset sedation in children. *Pediatric Anesth.* 2002;12:26-28.
3. Saint-Maurice C, Meistelman C, Rey E, Esteve C, De Lauture D, Olive G. The pharmacokinetics of rectal midazolam for premedication in children. *Anesthesiology* 1986;65:536-538.
4. Brosius K, Bannister CMD. Oral midazolam premedication in preadolescents and adolescents. *Anesth Analg.* 2002;94:31-36
5. Gomella TL, Taveira J. Medicaciones de uso común en el neonato. En *Neonatología*. Editorial Médica Panamericana, S.A. 5ª edición, 2005. Cap. 80, pag 734-742.
6. Robinson PM, Ahmed I: Diclofenac and post-tonsillectomy haemorrhage. *Clin Otolaryngology* 1994;19: 344-345.
7. Willoughby DA, Moore AR, Colville-Nash PR. COX-1, COX-2, COX-3 and the future treatment of chronic inflammatory disease. *Lancet* 2000;355:646-648.
8. Paladino M. Nuevos fármacos en anestesia pediátrica. En *Cavallieri S. Clínicas Latinoamericanas de Anestesiología* 2004;2:11- 73.
9. McDermott NB, VanSickle T, Motas D. et. al Validation of the bispectral Index Monitor during conscious and deep sedation in children. *Anesth. Analg.* 2003;97:39-43.
10. Driscoll P, Wardrope J. Paediatric sedation in the accident and emergency department: pros and cons. *Emergency Med J.* 2002; 19:284.
11. Higuchi H, Adachi Y, Dahan A. et al. The interaction between propofol and clonidine for loss of consciousness. *Anesth Analg.* 2002;94:886-891.
12. Fernandez E: Enantiómeros: S(+)-ketamina. *Rev Argen Anest* 2002,60,3:166 -173.
13. Paladino M. Cómo, cuando y porqué los anestésicos inhalatorios en pediatría? *Anestesia Pediátrica e Neonatale* 2004;2:2.

14. Bedi A, Howard Fee J. Inhalational anaesthesia. *Current Opinion in Anaesthesiology* 2001;14:387-392.
15. Gilsanz Rodríguez F. Anestesia inhalatoria. *Farmacología de los anestésicos inhalatorios. Parte I. Rev Venezolana de Anestesiología* 2002;7:264-299.
16. Fatoh T, Ikeda K. Minimum alveolar concentration of sevoflurane in children. *Br J Anaesth* 1992;68:139-41
17. Lerman J. Sevoflurane and desflurane in paediatric patients *Curr Opin Anesthesiol.* 1993;6:527-531.
18. Hecker K, Baumert Jh, Horn et al. Xenon, a modern anaesthesia gas. *Minerva Anestesiologica* 2004;70:255-260.
19. Bailey P. Respiratory effects of postoperative opioid analgesia. *Seminars in Anaesthesia* 1996;15:343-352.
20. Higuchi H, Adachi Y, Dahan A et al. The interaction between propofol and clonidine for loss of consciousness. *Anesth Analg* 2002;94:886-891.
21. Nigro MF, Relajantes musculares en pediatría. *Rev Arg Anest* 1996;54;:24-34.
22. Dinner M, Ward R. Muscle relaxants in pediatric. *Anesthesiology* 1994;81:A1333.
23. Gunter JB. Benefit and risks of local anesthetics in infants and childrens. *Paediatr Drugs* 2002;4:649-652.