

# Relajantes Musculares

## en Anestesia Pediátrica

Dr. Alfonso Yonfa

Anestesiólogo pediatra

Birmingham, Alabama University

Estados Unidos de Norteamérica

Alfecua@aol.com

### Resumen

Los agentes bloqueadores neuromusculares son administrados a los niños para facilitar la intubación orotraqueal, para la relajación muscular durante la cirugía abdominal, proporcionan una inmovilidad durante procedimientos quirúrgicos críticos, y para facilitar la ventilación mecánica en la unidad de cuidados intensivos por periodos largos. Varios factores han influenciado la práctica de los agentes bloqueadores neuromusculares en el niño. Los neonatos y los lactantes no pueden mantener una respuesta sostenida a la estimulación, lo cual sugiere unas reservas de acetilcolina pequeñas. La maduración del niño debe también influenciar la respuesta de los agentes bloqueadores neuromusculares ya que está relacionada con los cambios de la composición del agua corporal total, lo cual influye sobre el volumen de distribución de los relajantes neuromusculares. Los agentes bloqueadores neuromusculares se comportan como polares y por lo tanto están limitados al volumen de distribución del espacio extracelular. Es por ello que los relajantes musculares dosificados por kilogramo de peso proporcionan concentraciones en plasma menores en infantes y niños mayores o adultos.

La succinilcolina es de acción corta, porque se metaboliza muy rápidamente por una enzima llamada colinesterasa. Su acción breve hace que este relajante muscular sea usado en situaciones en donde la relajación se requiere por corto tiempo. Los relajantes musculares no despolarizantes también se unen al receptor de la acetilcolina de manera reversible y actúan por bloqueo de los accesos al receptor, sin embargo no activan al receptor en dicho proceso, no hay fasciculaciones y son clasificados según su duración de acción.

**Palabras clave:** Relajantes neuromusculares, pediatría.

### Resumen

Neuromuscular blocking agents are given to children to facilitate tracheal intubation, to relax the abdominal muscles during surgery, to assure immobility during critical portions of surgery and to facilitate mechanical ventilation in intensive care unit. Several factors have influenced the practice of giving neuromuscular blocking agent to children. That neonates and infants cannot sustain a response to rapid stimulation suggests that their prejunctional reserves of acetylcholine are small. Maturation should also influence the response the neuromuscular blocking agents because age related changes in body composition influence drug distribution. For example, neuromuscular blocking agents are polar and therefore distribute only to the extracellular fluid space. Thus weight normalized doses of non depolarizing block agents yield smaller plasma concentrations in neonates or infants than in children or adults, counterbalancing the increased sensitivity in younger patients. Succinylcholine is very short, because it is metabolized in the body very quickly by an enzyme called plasma cholinesterase. This short duration of action makes succinylcholine a useful drug in situations where muscle relaxation is needed for only a short time. Non-depolarizing muscle relaxants these drugs also bind to acetylcholine receptors in a reversible manner and act by blocking access to the receptors. However, they do not "activate" the receptor in the process, no depolarization takes place and fasciculations do not occur. These agents are classified and chosen by their duration of action.

**Key words:** Neuromuscular blocking agents, pediatric anesthesia.

## Introducción

La introducción de los relajantes musculares desde el uso del curare, contribuyó a mejorar la relajación quirúrgica y a facilitar la realización de procedimientos quirúrgicos que de otra manera eran demasiado riesgo. Su uso ha llevado también al mayor manejo de pacientes en las salas de cuidados intensivos, en lo relacionado a ventilación mecánica. El relajante neuromuscular ideal debería caracterizarse por presentar una acción no despolarizante, breve y no acumulativa, con un inicio de acción y una posterior

recuperación rápidas, fácilmente reversible mediante el empleo de antagonistas farmacológicos y con escasos efectos secundarios. Ha sido establecida la necesidad de disponer de tres tipos diferentes de relajantes neuromusculares, todos ellos no despolarizantes, en anestesiología: 1) un fármaco, de acción rápida y breve, para reemplazar a la succinilcolina; 2) un fármaco de acción intermedia y sin efectos acumulativos para utilizar en intervenciones con una duración aproximada de una hora, y 3) un fármaco de acción prolongada para intervenciones quirúrgicas de duración superior a la hora.<sup>1</sup>

Se conoce que desde la infancia la unión neuromuscular madura desde el punto de vista físico y bioquímico. La masa muscular aumenta y la unión neuromuscular va cambiando en lo relacionado a sensibilidad frente a la acción de los relajantes musculares. También hay cambios en el volumen de distribución, cambios de excreción y metabolismo. Por todo esto la respuesta a los relajantes musculares en el recién nacido y en el niño son diferentes en comparación con la respuesta en el adulto. El uso seguro de relajantes musculares en los niños requiere del conocimiento de las complicaciones que pueden ocurrir, su diagnóstico y su tratamiento. En forma más frecuente, los problemas relacionados a su efecto suceden al final del acto quirúrgico. Debido a esto, sobre todo en prematuros y en ex prematuros, una práctica relativamente frecuente es considerar el uso de respiración mecánica en el post operatorio hasta que todos los efectos del relajante hayan desaparecido. Esta práctica obviamente, aumenta la necesidad de intensivistas, de terapia respiratoria, y otros departamentos relacionados, lo cual se traduce en un impacto económico significativo. Los relajantes musculares se necesitan en cirugía para facilitar la intubación traqueal y para proveer condiciones óptimas para actos quirúrgicos. Su máximo valor es en cirugía abdominal. La acción es dirigida a los músculos voluntarios, sin tener efecto en la circulación cerebral. La acción de relajación difiere según el tipo de anestesia. Bajo anestesia general la acción es a nivel de la unión neuromuscular. Bajo anestesia local la acción bloqueadora es en nervio.

## Antecedentes históricos

El uso de curare y en general el uso de relajantes musculares durante el curso de anestesia general permite el uso de planos superficiales, reduciendo considerablemente la presencia de efectos indeseables en anestesia pediátrica, especialmente en los momentos iniciales de inducción

durante la cual es frecuente la deshidratación por el ayuno preoperatorio.

Desde 1942, más de 50 relajantes musculares se han usado. Fue en el 1942 cuando se introdujo la D-tubocurarina en la práctica anestésica. Luego en 1949 aparecen la succinilcolina y la metocurina. El 958 se introduce el uso de estimuladores nerviosos en anestesia, y en 1968 fue el año del pancuronio. El tren de cuatro se comenzó a utilizar en 1971. Vecuronio, pipercuronio, y atracurio aparecen en 1982. Mivacurio se introdujo en 1992, y en 1994 el rocuronio. En 1996 se introdujo al mercado el cisatracurio. Rapacurio se removió del mercado en 2000 debido a sus propiedades que estimulan broncoespasmo.<sup>2</sup>

## Diferencias neuromusculares en el paciente pediátrico

La estructura y el funcionamiento del sistema neuromuscular no son completas al nacimiento. La velocidad de conducción aumenta con el aumento de mielina en la fibra nerviosa. Las fibras musculares de contracción lenta se van convirtiendo en fibras de rápida contracción. El porcentaje de las fibras de contracción lenta del diafragma y de los músculos intercostales aumenta en los primeros meses de la vida. Por otro lado, la liberación de acetilcolina después de estimulación repetida es limitada al nacimiento. Esto junto a la transmisión lenta, hacen que el margen de seguridad sea reducido en el recién nacido en comparación con el adulto.

La mayor sensibilidad de los receptores colinérgicos de los neonatos (cuanto más inmaduro es el receptor, más sensible es a la acción de los relajantes musculares no despolarizantes) provoca que sean necesarias concentraciones más reducidas de

relajantes musculares no despolarizantes. Así pues, en general, las dosis utilizadas en neonatos y prematuros (DE95) son semejantes a las empleadas en adultos, pues las diferencias existentes en la sensibilidad de los receptores se compensa con el mayor volumen de distribución presente en esta población.<sup>3</sup>

Los recién nacidos parecen tener menos reserva durante la estimulación tetánica lo que se refleja en lo siguiente: a 1-2 Hz de estimulación no hay disminución (fade) de la altura de contracción (twitch). A 20 Hz de estimulación sin embargo hay disminución significativa. En el caso de los prematuros se presenta un agotamiento post-tetánico después de 15 a 20 minutos. Goudsouzian observó una respuesta lenta de la contracción del dedo pulgar en recién nacidos a término (de 1 a 10 días de edad bajo halotano) después de estimulaciones lentas y rápidas en comparación con niños mayores. El tren de cuatro (gradiente de amplitud del cuarto comparado al primero en el mismo tren), el grado de facilitación post tetánica y la contracción tetánica por sí misma, aumentan con la edad. La sensibilidad colinérgica de los receptores post sinápticos puede variar también con la edad.

La tendencia actual es la de usar relajantes de acción corta o intermedia. Debido a la escasez del curare crudo natural, su estructura química fue reproducida en el laboratorio y esto originó la familia de relajantes a base de amonio bis cuaternario. La galamina fue el único curare sintético,

pero tiene propiedades vagolíticas indeseables. La succinilcolina, en 1951 apareció como el relajante ideal por su rápido comienzo y recuperación. Su desventaja es su forma de acción depolarizante. La tendencia desde entonces fue de encontrar un relajante con menor liberación de histamina, menor bloqueo ganglionar y menores efectos vagales.

Después de estudios de la estructura química y estudios electrofisiológicos de la placa terminal en los 60's y comienzos de los 70's aparecen el alcuronio y el pancuronio. Las ventajas fueron una disminución de los efectos secundarios en comparación con el curare dentro de la familia de relajantes no despolarizantes. La farmacodinamia y farmacocinética fueron desde entonces el foco de las nuevas investigaciones. En la actualidad, para procedimientos que requieren un tiempo quirúrgico largo, es una práctica común la respiración controlada en forma mecánica. Con esta técnica anestésica, mediante el uso de relajantes musculares se evitan las prácticas antiguas del uso de anestesia profunda con éter o ciclopropano del pasado. Estas técnicas de anestesia balanceada hacen posible la realización de procedimientos con menor morbilidad y mortalidad anestésica. Alguien dijo *"Sería muy difícil ahora, realizar procedimientos de corazón abierto, trasplantes de órganos, neurocirugía radical, cirugía cráneo-facial, sin el uso de relajantes musculares"*.<sup>4</sup>

## Acciones farmacológicas de los relajantes musculares en el niño

En términos generales los relajantes musculares tienen el mismo efecto en niños mayores si se compara con el adulto. Sin embargo hay diferencias en el recién nacido y niño pequeño. Al recién nacido se le puede comparar con un paciente que sufre de miastenia. El recién nacido es más sensible a los relajantes no despolarizantes y en alguna forma algo resistente a la succinilcolina. Goudsouzian y Liu encontraron que la infusión de succinilcolina requerida para mantener el 90% de depresión del *"twitch"* o estimulación nerviosa, en recién nacidos, llegaba al triple de la de los niños mayores. También el bloqueo fase II ocurría un poco más en el recién nacido. Administrada la succinilcolina usando como referencia la superficie corporal, Walts y Dillon encontraron que la recuperación entre adultos y recién nacidos era igual. El volumen sanguíneo y el volumen de líquido extracelular son mayores en el recién nacido y el niño, comparado con el adulto en base al peso. Por esto que en base al peso, el doble de la dosis de succinilcolina se necesita en el recién nacido en relación al adulto para producir el 50% de bloqueo neuromuscular.

Por otro lado los recién nacidos carecen de calofríos cuando son expuestos a bajas temperaturas y ellos tampoco tienen fasciculación cuando se administra succinilcolina. El recién nacido por otro lado tiene bajos niveles de la enzima pseudocolinesterasa. Esta enzima sube en forma rápida después del nacimiento. Esto le hace al recién nacido algo resistente a la succinilcolina.

El recién nacido es sensible a los relajantes no despolarizantes. Esta acción es más marcada en las dos primeras semanas de vida extrauterina y aún por un periodo más largo en el

prematureo.

Los relajantes musculares causan parálisis interviniendo en la transmisión del estímulo al nivel de la unión neuromuscular. Los impulsos nerviosos activan la transmisión con liberación de acetilcolina la cual se combina con los receptores de la membrana muscular produciendo contracción. En 1.0 milisegundo la acetilcolina se destruye por acción de la enzima acetilcolinesterasa con regreso al estado de relajación del músculo. Hay un mínimo de tiempo de acción de la corriente eléctrica (cronaxia), y también un mínimo de intensidad (reobase), requerida. Por debajo de estos límites en condiciones normales no se produce la contracción.<sup>5</sup>

## Relajantes musculares despolarizantes

Hay dos grupos de relajantes musculares; los despolarizantes y no despolarizantes. Los del grupo de despolarizantes interrumpen la transmisión neuromuscular produciendo una despolarización más prolongada de la placa motora. La relajación se obtiene manteniendo la fibra despolarizada. El estado de relajación cesa cuando el relajante es eliminado de la placa terminal por medio de la enzima pseudocolinesterasa. El estado de relajación es muy pronunciado pero de corta duración. No hay antídoto para revertir este proceso. En el tren de 4, el cuadro típico es la falta de *fade*.

Debido a la acción inicial de contracción de las fibras musculares, que preceden a la relajación, la administración de estos relajantes despolarizantes, algún dolor muscular es frecuente en la recuperación, incluso puede detectarse daño muscular microscópico.<sup>6</sup>

## Riesgos potenciales de los relajantes musculares

Hay otros riesgos que potencialmente pueden asociarse al uso de relajantes despolarizantes:

- Bradicardia marcada debido a su acción colinérgica. Cuando se van a usar estos relajantes se recomienda el uso de atropina en la misma jeringuilla o usar el relajante por vía intramuscular.
- Aumento transitorio de la presión intra gástrica, lo que aumenta el riesgo de vomito y broncoaspiración. Por esta razón antes de su administración se recomienda una dosis baja de relajante no despolarizante. La técnica de intubación en casos de estómago lleno se publica en muchos trabajos.
- El aumento transitorio de la presión intraocular hace que estos relajantes no sean indicados en heridas abiertas del ojo, así mismo en los casos de glaucoma.
- Bajos niveles de la enzima pseudocolinesterasa o el uso previo de ciertos compuestos fosforados como el echothipate (usado para tratamiento de glaucoma), resultarían en parálisis prolongada que requiere prolongada ventilación mecánica hasta que la fuerza muscular se recupere. El echothipate debe discontinuarse de 2 a 3 semanas antes de una cirugía que requiera el uso de succinilcolina como relajante.
- Paro cardíaco presentado en forma inesperada

después del uso de succinilcolina debe siempre hacer sospechar la distrofia muscular de Duchene o algunas otras distrofias musculares.

- También si se presenta una subida brusca del CO<sub>2</sub> después de la administración de succinilcolina uno debe descartar la posibilidad de hipertermia maligna.
- Interacciones con otras drogas como digital, quinidina, pueden ser secundarias a las acciones colinérgicas o también a cambios del ion K<sup>+</sup> y se pueden presentar en forma de arritmias cardíacas.
- En pacientes quemados o en parapléjicos, el uso de estos relajantes puede precipitar un paro cardíaco lo que contraindica su uso. Lo mismo se puede decir del paciente con trauma muscular muy manifiesto.<sup>7</sup>
- El bloqueo fase II es más bien raro en pediatría siempre y cuando la dosis se mantenga por debajo de 8mg/kg. Cuando se presente el tratamiento está guiado a respiración controlada mecánica hasta que la parálisis desaparezca.
- El espasmo del músculo masetero que se puede presentar en forma inesperada, hará pensar en un plan de acción que incluya la inmediata terminación de todos los agentes que produzcan fiebre maligna y uno debe estar listo al tratamiento. Obtener en forma aguda muestras de gases sanguíneos, examinar los electrolitos y de inmediato activar un plan de consultas medicas con cardiología, nefrología. La decisión de continuar la cirugía o abortar el procedimiento tendrá que hacerse considerando muchos factores individuales del caso. La evidencia clínica es que el síndrome de hipertermia maligna es más probable que suceda durante la anestesia o en el postoperatorio inmediato. Parece que no hay casos reportados de hipertermia maligna después de 4 horas de suspendida la anestesia. Si se presenta fiebre después de 4 horas de anestesia, la cual responde a antipiréticos y no va asociada con acidosis metabólica o respiratoria y no va acompañada de inestabilidad cardiopulmonar severa (con severa taquicardia y taquipnea), es improbable que sea relacionada a hipertermia maligna. En estos casos el diagnóstico diferencial debe hacerse con sepsis, reacciones alérgicas, feocromocitoma, síndrome neuroléptico maligno. Gases arteriales seriados ayudaran al diagnóstico y tratamiento.<sup>6</sup>

## Relajantes musculares no despolarizantes

El otro grupo de relajantes musculares son los no despolarizantes, los cuales producen un tipo de bloqueo competitivo previniendo el acceso de la acetilcolina a la fibra muscular. Sus moléculas compiten con la acetilcolina en la placa terminal, inundando los receptores y por tanto previniendo la contracción muscular. El efecto depende de la concentración y produce un estado de "Fade" (disminución gradual), característica después de la estimulación repetitiva. En base al criterio clínico se ha sugerido que los recién nacidos

son más sensibles que el adulto a la D-tubocurarina. Sin embargo estudios de electromiografía no han demostrado este efecto. El grado de depresión respiratoria en recién nacidos se presenta en forma paralela a la parálisis de la mano. En el adulto hay primero depresión respiratoria y luego más tarde se presenta el bloqueo de los músculos de la mano. De esta observación se deduce que los músculos respiratorios del niño puede que sean más sensibles a la D-tubocurarina que los del adulto. Si se toma en cuenta la variante grande del volumen de distribución y se hacen compensaciones al respecto, se sugiere que el recién nacido (y en menor escala el niño mayor), es bastante sensible a la D-tubocurarina. Goudsouzian y su grupo notaron variaciones en el ED<sub>95</sub> para la D-tubocurarina en el recién nacido durante anestesia con halotano. Algunos infantes se paralizaron con una dosis de 0.18 mg/kg mientras que otros necesitaban 0.6 mg/kg; la media ED<sub>95</sub> fue similar en niños mayores.

Lo importante de estas observaciones es que el recién nacido responde a la acción de relajantes no despolarizantes en forma impredecible y por esto se recomienda que las dosis sean individualizadas de acuerdo a los efectos.

La acción relajante es de comienzo lento pero dura más. Estos relajantes tienen antídoto.

Una característica de estos relajantes es la "facilitación post tetánica en el estimulador nervioso.

El efecto relajante puede ser influenciado por el tamaño del paciente, por el sitio de la cirugía, tamaño de la incisión y también de la profundidad anestésica, el sexo y la edad del paciente.

La relajación puede alterarse con algunas enfermedades, asociación con otras drogas, cambios de temperatura, metabolismo acido-base y otras causas. Por esta razón para alcanzar la dosis correcta, el uso de relajantes debe hacerse con un monitoreo continuo con estimulador nervioso. Así mismo, al final la reversión debe hacerse con el estimulador nervioso. En el tren de 4 la respuesta debe ser de por lo menos 2. En el pasado antes del uso de los estimuladores, la evaluación era clínica como la presencia de movimientos espontáneos, aumento del tono muscular de músculos respiratorios y abdominales y la evaluación post operatoria del levantamiento de la cabeza, apretado de manos, apertura de los párpados, reflejo de tos, entre otros. El estimulador nervioso se coloca usualmente en el nervio cubital en la muñeca, observando o también sintiendo la contracción del dedo pulgar. Se puede también colocar en el trayecto del nervio facial.

La estimulación eléctrica consecutiva resulta en disminución de la respuesta muscular. La primera contracción del tren de 4 es más fuerte que la segunda, y esta más que la tercera, etc. Esta disminución no se presenta en los relajantes despolarizantes y puede usarse como un signo para diferenciar el efecto sobre todo cuando hay parálisis residual. El beneficio del uso del estimulador nervioso es para alcanzar una parálisis adecuada sin crear una sobredosis, administrar el antídoto con seguridad, usar menor cantidad de drogas, disminuir la parálisis prolongada, y al producir recuperación más rápida, disminuir el tiempo en sala de operaciones. En forma indirecta, otra ventaja es disminuir el costo.<sup>7</sup>

## Nuevos relajantes musculares

Se han introducido nuevos relajantes para uso clínico cuyas fórmulas estructurales se observan en las figuras 1 y 2. La mayor preocupación de las nuevas drogas se ha enfocado en minimizar las acciones en el sistema cardiovascular, disminuir la liberación de histamina y tratar de evitar lo mejor posibles acciones indeseables.

Los relajantes bromuro de pipecuronio y cloruro de doxacurio tienen duración más larga al compararlos con el besilato de atracurio. Ellos no tienen los efectos cardiovasculares como la hipotensión y taquicardia de la tubocurarina o del pancuronio respectivamente. Su seguridad sin embargo es menor que el vecuronio.

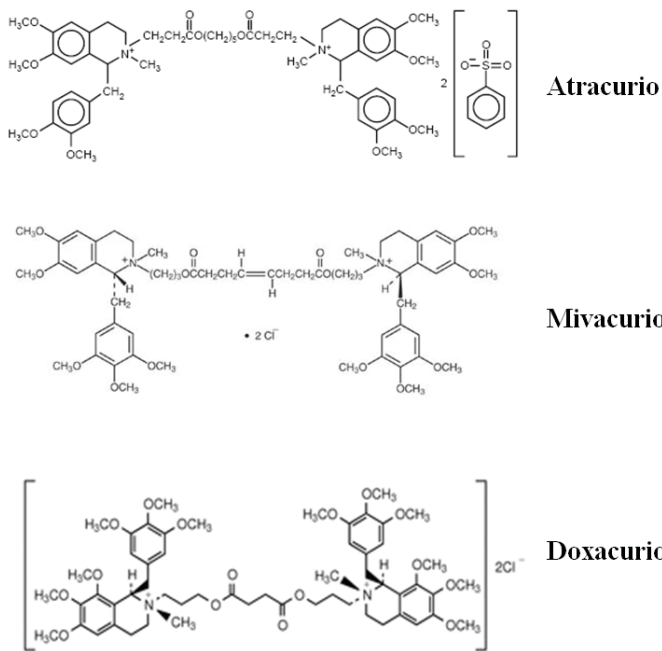


Figura 1. Fórmulas estructurales de atracurio, mivacurio y doxacurio

Debido a la dificultad de revertir la acción del pipecuronio y doxacurio con el potencial riesgo de debilidad muscular después de la reversión, los relajantes de duración intermedia son los más comúnmente usados en la práctica diaria. Los de acciones más prolongadas tienen ventaja en cirugías de muy larga duración y sobre todo en aquellas que van a requerir ventilación mecánica postoperatoria y también en las unidades de cuidados intensivos, con el mismo objetivo de ventilación mecánica.<sup>8</sup>

El mivacurio es el único relajante no despolarizante de acción corta, la preparación comercial de mivacurio está compuesta por una mezcla de tres isómeros activos: cistrans (32-38%), trans-trans (54-64%) y cis-cis (4-8%), El efecto del isómero cis-cis se considera insignificante debido a su baja proporción y a su potencia 10-15 veces inferior a la de los otros dos isómeros.<sup>9</sup> A dosis de 200µg/kg de peso asociado a isoflurane, su comienzo de acción tiene un retardo de hasta un minuto comparado con dosis de 250µg/kg. Sin embargo sus efectos en el sistema cardiovascular son mínimos y por esto es recomendado no pasar de esta dosis de 200µg/kg. El efecto de bloqueo neuromuscular del

mivacurio es similar en pacientes de 2 meses de edad hasta los 10 años. El mivacurio es metabolizado en una manera similar a la succinilcolina por la pseudocolinesterasa, pero no tienen los efectos secundarios serios potenciales vistos con succinilcolina, la relajación muscular ocurre en un promedio (SD) de 94 (51) segundos. Debe recordarse que las dosis de intubación pueden estimular la liberación de histamina y a dosis altas pueden producir una caída de la presión arterial. La recuperación después de una dosis de intubación sucede después de 10 a 15 minutos. Cuando la cirugía va a tener una duración de más de 30 minutos puede usarse mivacurio por infusión continua. Si se decide por este método la infusión será de 10µg/kg/min y deberá comenzarse después de la recuperación de la dosis de intubación. Durante la infusión se evaluará el grado de relajación con estimulador nervioso. La recuperación es rápida con un promedio de 15 a 20 minutos, aunque este tiempo puede acortarse con el uso de neostigmina. El mivacurio tendrá acción prolongada en pacientes con baja actividad de la colinesterasa plasmática, también su acción se prolonga en pacientes con falla renal (50% de aumento) o hepática (hasta 3 veces más).<sup>10,11,12,13</sup>

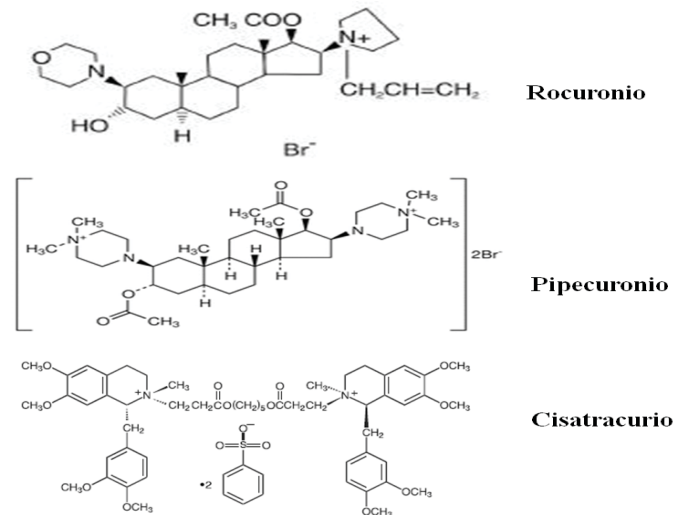


Figura 2. Fórmulas estructurales de rocuronio, pipecuronio y cisatracurio.

El rocuronio es un relajante muscular esteroideo no despolarizante, derivado del vecuronio, que se caracteriza por poseer una acción intermedia, con una rápida instauración de acción similar al vecuronio, y que se acompaña de mínimos efectos cardiovasculares. Posee un tiempo de latencia y un establecimiento de bloqueo muy rápido, lo cual produce un inicio de acción muy corto, proporcionando condiciones de intubación traqueal a los 60 segundos, tiempo similar al encontrado con la succinilcolina, pero con una mejor estabilidad cardiovascular sin liberación de potasio. Una de sus ventajas es el comienzo de su acción, la cual es rápida (similar a la succinilcolina). A las dosis de 0.6-0.9 mg/kg produce parálisis adecuada para intubación en un tiempo de 60 a 90 segundos. Por esta propiedad farmacológica es de mucha utilidad en los casos que requieran de inducción/intubación rápida. En niños entre 1 y 5 años de edad una dosis intravenosa de 600 µg/kg producen un bloqueo neuromuscular máximo de 1 minuto, con excelentes condiciones de intubación a los 60 segundos de inyectado el fármaco, y con una duración de 30 minutos. La parálisis

producida por el rocuronio afecta primero a los grupos musculares bien perfundidos y por último al diafragma, los músculos aductores de la laringe se relajan antes que la musculatura de las extremidades. El tiempo que transcurre entre la supresión de los reflejos protectores después de la inducción y la obtención de las condiciones para la intubación de la tráquea, es una de las fases de alto riesgo en anestesia, por lo que es deseable que su duración sea lo más corta posible. Diversos investigadores han comparado la latencia y las condiciones de intubación con dosis de rocuronio entre 0.600 mg/kg *versus* 1 mg/kg de succinilcolina, sin encontrar diferencias al intentar la intubación a los 60 y a los 90 segundos; la diferencia entre estos dos fármacos está en la duración y en su mecanismo acción. En pacientes con insuficiencia renal, Khuenl-Brady y cols.<sup>14</sup> reportaron un retraso no significativo del inicio de acción del rocuronio cuando se compararon con pacientes sanos (pacientes con insuficiencia renal terminal = 182 seg *versus* 126 segundos. En pacientes sanos). El índice de recuperación espontánea, es decir, el tiempo necesario para la recuperación del nivel de transmisión del 25 al 75%, en promedio es de 14 minutos para una dosis de 0.600 mg/kg de rocuronio, sin embargo otros autores la reportan con una duración de hasta de 30 minutos. El rocuronio no es un reemplazo completo de la succinilcolina como relajante muscular en general, pero su uso así mismo como el uso de mivacurio va siendo más frecuente pues con ellos se evitan las complicaciones que pueden presentarse con la succinilcolina. La duración de acción en el recién nacido está alargada, comparada con el niño mayor o el adulto.<sup>15</sup>

La succinilcolina ha sido asociada con paro cardíaco, especialmente por hiperkalemia en pacientes con distrofias musculares no diagnosticadas en el preoperatorio. La FDA ha determinado que la succinilcolina está contraindicada en pediatría, excepto cuando se la va a usar en intubaciones de la traquea que son emergencias y necesitan una vía aérea en forma aguda. Esta declaración está siendo revisada.<sup>16,17</sup> La intubación endotraqueal semi urgente o electiva es una práctica común, tanto en los quirófanos como en la unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), hoy en día se reconoce que esta maniobra es extremadamente dolorosa, sin embargo la analgesia intravenosa antes del procedimiento, no es universalmente usada, sobre todo en el neonato o prematuro, el 37% de la UCIN utilizan alguna forma de analgesia ó sedación antes de la intubación orotraqueal y menos del 8% usan una combinación de sedación y relajación mucoscular.<sup>18</sup> Estas incluyen profundo estrés cardiovascular incluyendo taquicardia, bradicardia, hipertensión e hipotensión, hipertensión pulmonar, distintos aumentos en presión intracraneal con potencial aumento en hemorragia intraventricular y episodios de hipoxemia asociados con, disnea, tos y laringoespasmo, vistas con el uso de succinilcolina.<sup>19</sup> Lo que ha motivado el des uso de la succinilcolina en la mayoría de las situaciones clínicas, substituyéndolo por otros relajantes menos agresivos.<sup>20</sup> Cuando se dispone de un relajante de comienzo rápido como el rocuronio, esta es una buena alternativa. En casos de procedimientos más rápidos también se debe considerar el mivacurio.

El atracurio, relajante de acción intermedia se metaboliza por esterases no específicos y también sufre degradación Hoffman. Los dos procesos son sensibles al pH y a cambios de temperatura. En condiciones fisiológicas su degradación es por hidrólisis de tipo éster. La eliminación Hoffman es poco importante. La deficiencia de pseudocolinesterasa tiene poco efecto o no efecto en la degradación del atracurio. El atracurio a dosis similares desde el tiempo de la inyección hasta el 95% de recuperación, tiene una duración de 23 minutos en el recién nacido, 29 minutos en niños mayores, comparado con 44 minutos en los pacientes adultos. Desde el tiempo de inyección hasta T25 (25% de transmisión neuromuscular) fue de 10 minutos en recién nacidos, 15 minutos en niños mayores y 16 minutos en los adultos. Cuando se alcanza T25 debe administrarse dosis suplementarias para mantener la relajación quirúrgica. El volumen de distribución es más grande y la vida media más corta en recién nacidos comparados con niños de más edad y con el adulto. La eliminación es más rápida en el recién nacido. Cuando se use por infusión continua las dosis son de 4-5µg/kg si se asocia a isoflurane; o de 8-10 µg/kg cuando se asocia a narcóticos intravenosos. No se ha encontrado acumulación con el uso prolongado y la recuperación es rápida.<sup>21</sup>

Cisatracurio. El besilato de cisatracurio es un isómero del besilato de atracurio, con escasa liberación de histamina. Administrado a 150 µg/kg no produce cambios cardiovasculares importantes. El tiempo de inicio es corto y el de recuperación es más larga en los niños de 1 a 23 meses que en los de 2 a 12 años. Es decir que la potencia del cisatracurio es de un 50% mayor. La ED95 de cisatracurio en el niño es de 0.041 mg/kg, durante la anestesia con halotano. Los relajantes musculares son responsables de más del 80% del choque anafiláctico durante la anestesia. El cisatracurio y el atracurio tienen vías de eliminación similares, incluyendo aquellas que no dependen de hígado y el riñón, por lo tanto la falla renal no interviene en su metabolismo. La vía de Hoffman es la principal fuente de eliminación. La recuperación de la respiración espontánea es independiente de la dosis administrada.<sup>22</sup>

El vecuronio es un relajante esteroideo, relacionado al pancuronio (Figura 3). El inicio y duración de acción del vecuronio es dosis dependiente, el inicio y duración de acción también depende de las dosis individuales, en promedio la respuesta inicial es de 2.1 a 3.8 minutos, la respuesta pico ocurrió dentro de los 2 a 5 minutos, la duración de una dosis estándar es de 30 a 40 minutos. Su capacidad de unión de proteínas es de 60 a 80 %, con una vida media de 4 a 11 minutos. El 30% de la dosis administrada es metabolizada en el hígado, con una vida media de 80 minutos. El 15 al 20% de la dosis se elimina por riñón y un 30 a 50% es excretada por la bilis. Se capta en el hígado y un 50% es eliminado sin cambios por la bilis. Del 4 al 14% es eliminado por la orina y una mínima cantidad es metabolizado. Cuando se administra en dosis comparables, tiene mayor duración en el recién nacido (73 min), comparado con 35 minutos en el niño mayor y 53 minutos del adulto. Por lo tanto su acción es prolongada en el recién nacido.<sup>23,24</sup> Por lo que se aconseja disminuir la dosis en un 15 a 20 %, de la estándar.

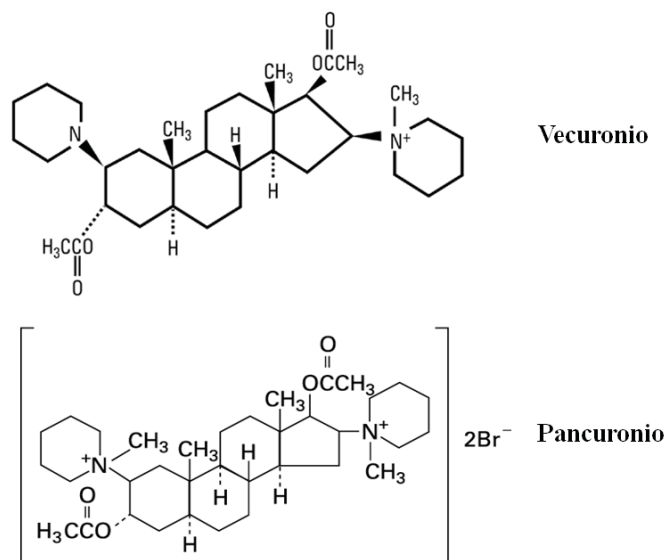


Figura 3. Estructura molecular del vecuronio y pancuronio.

Los efectos cardiovasculares del vecuronio, tales como la taquicardia, hipertensión o hipotensión (que resulta de la liberación de histamina) puede verse poco, el broncoespasmo ocurre raramente, y la anafilaxia o alergia a los relajantes musculares, puede ocurrir.<sup>25</sup> El vecuronio es un relajante muscular que puede ser usado con seguridad en pediatría, por su relativa escases de efectos secundarios comparado con otros relajantes.

Debido a influencia de muchos factores que interfieren con los relajantes musculares, sus dosis siempre deben de individualizarse según las respuestas. A continuación se mencionan algunos de los factores que pueden alterar el uso de los relajantes:

- Actividad anormal de la enzima pseudocolinesterasa. Esta puede ser de origen genético o adquirida. La succinilcolina en condiciones normales se metaboliza a succinilmonocolina por la enzima colinesterasa del suero. Se han identificado 4 genes: El normal (N), el resistente a la dibucaína (D), el resistente al flúor (F), y el silencioso (S). Las diferentes combinaciones dan origen a diez genotipos; de estos, seis tienen marcada disminución en el metabolismo de la succinilcolina y estos pacientes tendrán un efecto prolongado de relajación. (Los seis genotipos son D-D, F-F, S-S, D-F, D-S y F-S)
- La forma adquirida de actividad anormal de la pseudocolinesterasa puede estar presente en enfermedades hepáticas y también en pacientes que han recibido compuestos de fósforo orgánico como el ecotiopato, usado en forma de gotas oftálmicas para el tratamiento del glaucoma. Estos compuestos producen una inhibición irreversible de la colinesterasa y darán como resultado una parálisis muy prolongada después del uso de succinilcolina, cuando se absorben y pasan a la circulación general.<sup>26</sup>
- Acción prolongada de parálisis se puede anticipar del uso de relajantes competitivos en pacientes con miastenia, carcinoma de células pequeñas. En estos pacientes puede presentarse bloqueo de fase II.<sup>27</sup>

- En los pacientes con miotonia distrófica y miotonia congénita no se producirá relajación al administrar succinilcolina. Por el contrario el espasmo que se origina puede comprometer la ventilación.<sup>28</sup>
- Un aumento del  $K^+$  en la circulación que a veces puede producir un paro cardíaco se presenta en casos de quemaduras, tétanos, trauma masivo del sistema nervioso central, lesiones de neurona inferior, distrofias musculares. En presencia de estos problemas la succinilcolina estará contraindicada.
- Algunos antibióticos y a veces otras drogas pueden alterar la acción relajante. La estreptomina, neomicina, polimixina A y B, gentamicina, kanamicina, colistina, lincomicina, pueden potenciar la relajación y sus dosis deben ser disminuidas. El mecanismo puede ser presináptico.
- También otras drogas como bloqueadores ganglionares, inhibidores de la colinesterasa, anestésicos locales y drogas antiarrítmicas como la quinidina, procaína, pueden prolongar la acción relajante.
- Otros factores que pueden influenciar la acción relajante son la acidosis, la hipotermia, frecuentemente encontradas en niños recién nacidos expuestos al ayuno preoperatorio y a ambiente frío, sobre todo durante el transporte a sala de operaciones. Este factor es muy importante recordar sobre todo cuando se realiza procedimientos que llegan a unidades de cirugía ambulatoria. Una buena historia sobre todo en lo relacionado al ayuno, evitara problemas al momento de la inducción.<sup>29</sup>
- Se debe recordar que todos los agentes inhalatorios usados en anestesia, tienen la propiedad de aumentar los efectos de los relajantes despolarizantes y también los competitivos.
- Durante el acto quirúrgico debe hacerse además de la monitorización, evaluaciones frecuentes para evaluar clínicamente el grado de relajación y después de revertir, también evaluar el volumen corriente, capacidad vital, fuerza máxima inspiratoria, levantado de la cabeza por 5 segundos,  $CO_2$ , saturación de  $O_2$ .

## Reversión

Los antagonistas más empleados son la neostigmina y el edrofonio. En general, si el bloqueo es intenso se aconseja administrar neostigmina 70-80  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; cuando la intensidad del bloqueo es menor se pueden administrar dosis de 40-50  $\mu\text{g}/\text{kg}$  de neostigmina o 0,5-1  $\text{mg}/\text{kg}$  de edrofonio. Estas drogas previenen el metabolismo de la acetilcolina al combinarse con la colinesterasa. La dosis debe hacerse en forma individual, midiendo el efecto de administración de dosis que se incrementan gradualmente por el uso del estimulador nervioso. Cuando se hace la reversión de esta manera se evita la recurarización. Si hay depresión respiratoria residual debe hacerse el diagnóstico diferencial con acción residual de narcóticos. El tren de 4 será normal en este último caso; sin embargo si hay duda se

considera ventilación mecánica.<sup>30</sup>

Tabla No. 1 Tiempos de reversión espontánea.<sup>31</sup>

Fármaco	Dosis µg/kg	Tiempo para la recuperación del 90% de la contractibilidad (minutos)
Mivacurio	150-200	25-30
Pancuronio	80-100	90-150
Atracurio	400-500	40-60
Vecuronio	80-100	40-60
Rocuronio	500-600	40-60
Cisatracurio	150-200	X

## Conclusiones

El uso de relajantes musculares en anestesia pediátrica, al igual que en el adulto, puede hacerse, conociendo los cambios fisiológicos y farmacológicos. El monitoreo apropiado es indispensable no solo en el acto quirúrgico sino también al momento de la reversión de la acción de los relajantes.

## Referencias

- Mirakhor RK. Newer neuromuscular blocking drugs. An overview of their pharmacology and therapeutic use. *Drugs* 1992;44:182-99.
- Cook DR. Muscle relaxants in infants and children. *Anesth Analg* 1981;60:335-343.
- Fisher DM, Canfell PC, Spelman MJ, Miller RD. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of atracurium in infants and children. *Anesthesiology* 1990;73:33-37.
- Ryan JF. Use of muscle relaxants in pediatric anesthesia. *Int Anesthesiol Clin* 1975;21:1-17.
- Stead AL. The response of the newborn infant to muscle relaxants. *Br J Anaesth* 1955;27:124-130.
- Bevan DR. Complications of muscle relaxants. *Semin Anesth* 1995;4:63-70.
- Meretoja OA, Taivainen T, Wirtavuori K. Pharmacodynamics of mivacurium in infants. *Br J Anaesth* 1994;73:490-493.
- Brandon BW, Fine GF. Neuromuscular blocking drugs in pediatric anesthesia. *Anesthesiol Clin North America* 2002;20:45-58.
- Maehr RB, Belmont MR, Wray DL, Savarese JJ, Wastilla WB. Autonomic and neuromuscular effects of mivacurium and isomers in cats. *Anesthesiology* 1991;77:A772-773.
- Jalkanen L, Meretoja OA. The influence of the duration of isoflurane anaesthesia on neuromuscular effects of mivacurium. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997;41:248-251.
- Goudsouzian NG, Alifimoff JK, Eberly C, et al. Neuromuscular and cardiovascular effects of mivacurium in children. *Anesthesiology* 1989;70:237-242.
- Plaud B, Debaene, Lequeau F, Meistelman C, Donati F. Mivacurium neuromuscular block at the adductor muscles of the larynx and adductor pollicis in human. *Anesthesiology* 1996;85:77-81.
- Meretoja OA, Wirtavuori K, Taivainen T, Olkkola KT. Time course of potentiation of mivacurium by halothane and isoflurane in children. *Br J Anaesth* 1996;76:235-238.
- Khuenl-Brady KS, Pomaroli A, Pühringer F, Mitterschiffthaler G, Koller J. The use of rocuronium (Org 9426) in patients with chronic renal failure. *Anaesthesia* 1993; 48: 873-875.
- Peñuelas-Acuña J, Oriol-López, Perez-Terrazas H. Bromuro de rocuronio en pacientes con insuficiencia renal terminal. *Cir Ciruj* 2000;68:234-239.
- Menckle T, Becker C, Schreiber JU, Fuchs -Buder T. A longer pretreatment interval does not improve cisatracurium precurarization. *Can J Anesth* 2002;49:640-641.
- Samarkandi A, Riad W, Alharby SW. Optimal dose of succinylcholine revisited. *Anesthesiology* 2003;99:1045-104.
- Whyte S, Birrell G, Wyllie J. Premedication before intubation in UK neonatal units. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:F38-41.
- Duncan H, Zurick N, Wolf A. Should we reconsider awake neonatal intubation? A review of the evidence and treatment strategies. *Paediatr Anaesth* 2001;11:135-145.
- Lunn JN, Hunter AR, Scott D. Anesthesia related surgical mortality. *Anesthesia* 1983; 38:1090-1093.
- Miller RD, Rupp SM, Fisher DM, Cronnelly R, Fahey MR, Sohn YJ. Clinical pharmacology of vecuronium and atracurium. *Anesthesiology* 1984;61:444-453.
- Odetola FO, Bhatt-Metha V, Zahraa J, Moler FW, Custer JR. Cisatracurium infusion for neuromuscular blocked in the pediatric intensive care unit. *Pediatric Crit Care Med* 2002;3:250-254.
- Bazin JE, Dalens B, Veyret E, Picard P, Haberer JP. Influence of isoflurane on the neuromuscular block induced by vecuronium in the child. *Can J Anesthesiol* 1988;36:593-598.
- Miller RD. Vecuronium: a new nondepolarizing neuromuscular blocking agent. *Clinical pharmacology, pharmacokinetics, cardiovascular effects and use in special clinical situations. Pharmacotherapy* 1984;4:238-247.
- Fitzpatrick KT, Black GW, Crean PM, et al. Continuous vecuronium for prolonged muscle relaxation in children. *Can J Anaesth* 1991;38:169-174.
- Fierobe L, Nivoche Y, Mantz J, et al: Perioperative severe rhabdomyolysis revealing susceptibility to malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 1998; 88:263-265.
- Cote CJ, Lugo RA, Ward RM. Pharmacokinetics and pharmacology of drugs in children. In: *A practice of anesthesia for infants and children* (Edited by Cote CJ, Todres ID, Ryan JF, Goudsouzian NG. Philadelphia USA, WB Saunders Co. 2001, pag. 121-171.
- Goudsouzian NG. Mivacurium in infants and children. *Paediatr Anaesth* 1997;7:183-190.
- Jones J E, Paker C J, Hunter J M. Antagonism of blockade produced by atracurium and vecuronium with low doses of neostigmine. *Br J Anaesth* 1988; 61:561-564.
- Mirakhor RK. Spontaneous recovery or evoked reversal or neuromuscular block. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39: S106: 62-65
- Carr AS, Lerman J, Cunliffe M, et al. Incidence of malignant hyperthermia reactions in 2,214 patients undergoing muscle biopsy. *Can J Anaesth* 1995; 42:281-286.