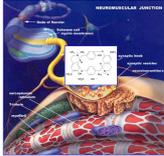


Medicina III-2011

# FARMACOLOGÍA

## BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES



Prof. Miguel Morales Segura  
mmorales@med.uchile.cl

### USO DE BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES (BNM)

Práctica habitual utilizada entre el 1% y el 20% de los pacientes adultos hospitalizados en las UCIs y un poco más en los pacientes pediátricos.

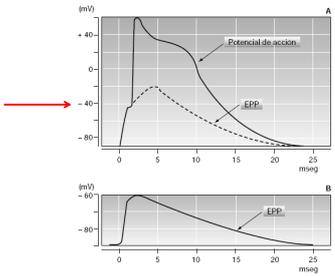
Indicación Principal en pacientes críticos:  
Facilitar el manejo de la ventilación mecánica: desde facilitar la intubación endotraqueal.

### BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES

- Usados durante procedimientos quirúrgicos, para causar parálisis. (Cirugía general, torácica, plástica, urológica, ginecológica, otorrinolaringológica, ortopédica o neurológica).
- Facilitan la intubación traqueal, proporcionan relajamiento del campo operatorio, permiten inmovilización y facilitan el control de la ventilación.
- No tienen efecto a nivel del sistema nervioso central.
- Pueden provocar bloqueo neuromuscular residual

### BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES CLASIFICACIÓN POR MECANISMO DE ACCIÓN

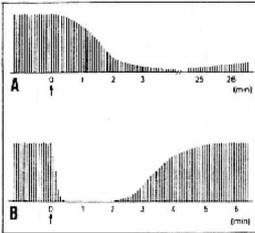
- 1. NO DESPOLARIZANTES O COMPETITIVOS**  
d-tubocurarina, pancuronio, rocuronio, vecuronio
- 2. DESPOLARIZANTES**  
succinilcolina
  - Bloqueo fase I** (despolarizante)
  - Bloqueo fase II** (desensibilización)



A) La estimulación de un nervio motor produce un gran potencial de placa motriz (EPP) en la membrana muscular. Al superar el potencial umbral, el EPP desencadena el potencial de acción propagable por el sarcolema.

B) Cuando existe un bloqueante neuromuscular no despolarizante, el EPP reduce su amplitud y no alcanza el umbral, por lo que no puede generar el potencial de acción.

### BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES



Respuesta al estímulo único después de la administración de un relajante muscular (flecha) no despolarizante (A) y despolarizante (B).

(Aplicación de un estímulo supramáximo aislado y observar la respuesta muscular)

### Características temporales del efecto de los bloqueantes neuromusculares

Fármaco	Dosis inicial (mg/kg)	Tiempo para alcanzar el bloqueo máximo (min)	Duración del efecto (min)	
Atracurio	0,4	2-3	30-40	Intermedia
Cisatracurio	0,15	2-3	13-30	Corta
Doxacurio	0,05	6	90-120	Larga
Mivacurio	0,15	2	12-18	Corta
Pancuronio	0,08	3	120-180	Larga
Pipecuronio	0,07	2	80-100	Intermedia
Rocuronio	0,6	1	30-40	Intermedia
Suxametonio	1	1	6-8	Ultracorta
Tubocurarina	0,5	2-4	80-120	Larga
Vecuronio	0,1	2	30-40	Intermedia

Modificado de Wood (1995) y Taylor (1996).

Florez, J. Farmacología Humana 2007.

### BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES CLASIFICACIÓN POR DURACIÓN DE ACCIÓN

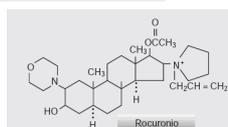
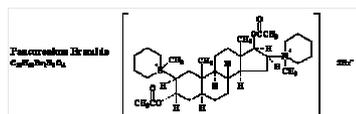
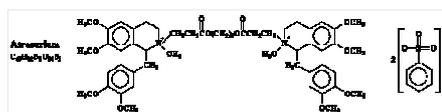
- 1. ULTRACORTA (5-8 min)** Succinilcolina
- 2. CORTA (8-20 min)** Mivacurio
- 3. INTERMEDIA (20-40 min)** Atracurio  
Rocuronio  
Vecuronio
- 4. LARGA (45-60 min)** Pancuronio

### SECUENCIA DE PARÁLISIS FLÁCCIDA

- 1º Músculos finos de cara y cuello (laríngeos y faríngeos).
- 2º Músculos de extremidades.
- 3º Músculos del tronco.
- 4º Músculos involucrados en la respiración, intercostales y diafragma.

**RECUPERACIÓN SIGUE ORDEN INVERSO**

### BLOQUEADORES COMPETITIVOS



### BLOQUEADORES COMPETITIVOS FARMACOCINÉTICA

<b>ABSORCIÓN</b>	Baja liposolubilidad Escasa absorción oral
<b>DISTRIBUCIÓN</b>	Con dificultad Vd bajo (0,10-0,30 l/kg) No atraviesan BHE, ni placenta

FÁRMACO	VÍA DE ELIMINACIÓN PRINCIPAL	USO EN HEPATOPATÍA	USO EN NEFROPATÍA
SUCCINILCOLINA	Hidrólisis	SI. Aún si es muy severa	SI
MIVACURIO	Hidrólisis Higado	Discutible	Discutible
ATRACURIO	Eliminación de Hofmann Hidrólisis	SI	SI
CISATRACURIO	Eliminación de Hofmann	SI	SI
VECURONIO	Higado Riñón: vía alternativa	NO	SI. Pero sufre una pequeña acumulación
ROCURONIO	Higado Riñón: vía alternativa	NO	SI. Pero sufre una pequeña acumulación
d-TUBOCURARINA	Riñón Higado: vía alternativa	SI. Si los riñones funcionan	SI. Pero sufre acumulación
PANCURONIO	Riñón Higado: vía alternativa	SI. Si los riñones funcionan	SI. Pero sufre acumulación
PIPECURONIO	Riñón	SI. Si los riñones funcionan	NO
DOXACURIO	Riñón	SI. Si los riñones funcionan	NO

**Clasificación de los BNM de acuerdo a su dependencia de eliminación renal.**

60-90%	20-30%	MENOS DE 20%
Pancuronio Doxacurio	Vecuronio Rocuronio Rapacuronio*	Succinilcolina Mivacurio Atracurio Cisatracurio

Los que más dependen están menos indicados y viceversa.

\* Retirado del Mercado (Broncoespasmo y muerte súbita)

Un ejemplo:

<p><b>PANCURONIO (Pavulón)</b> Cinco veces más potente que d-tubocurarina</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Induce apnea alrededor de 0,04-0,08 mg/Kg.</li> <li>• Tiempo de latencia: 60 a 90 seg.</li> <li>• Duración de efecto máximo: 25 a 40 min.</li> <li>• La segunda dosis debe ser de 1/5 a 1/10 de la primera dosis.</li> <li>• Presentación farmacéutica: ampollas de 4mg/2ml.</li> </ul>
--

<p><b>BLOQUEADORES COMPETITIVOS</b> EFECTOS CARDIOVASCULARES</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Amplia separación entre dosis BNM y aquella que produce efectos CV.</li> <li>• Disminuye PA y FC: <ul style="list-style-type: none"> <li>-Bloqueo ganglionar.</li> <li>-Bloqueo muscarínico.</li> <li>-Liberación de <i>histamina</i>.</li> </ul> </li> </ul>
<p><b>Fármacos mas seguros:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Doxacurio, Pipecuronio Vecuronio:</b> sin efectos CV ni histamina.</li> <li>• <b>Mivacurio</b> sin efectos CV; ocasional disminución de la presión arterial tras su administración rápida, probablemente por la liberación de histamina.</li> <li>• <b>Rocuronio</b> : sin efectos sobre los ganglios vegetativos o la liberación de histamina, ligera acción vagolítica.</li> </ul>

<p><b>Bloqueo neuromuscular residual:</b> factor de riesgo para complicaciones pulmonares post- operatorias como: aspiración, neumonía y atelectasia.</p>
<p>Las señales clínicas de ausencia de curarización residual (levantar y mantener la cabeza por cinco segundos, exponer la lengua, abrir los ojos, toser e inspirar hondamente) muestran resultados falso-negativos en todos los grupos cuando son comparados a la estimulación nerviosa periférica.</p>
<p>Señal clínica mas utilizada: Secuencia de cuatro estímulos (SCE, Tren of Four, TOF) es la más comúnmente utilizada; ventajas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• No duele,</li> <li>• No exige medida de control,</li> <li>• Refleja adecuadamente el grado de bloqueo neuromuscular.</li> </ul>

<p><b>REVERSIÓN DEL EFECTO BLOQUEANTE NEUROMUSCULAR DE BLOQUEADORES COMPETITIVOS</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.- Se utilizan fármacos <b>anticolinesterásicos</b>. Sulfato de neostigmina <i>iv</i> + atropina <i>iv</i></li> </ul> <p style="text-align: center;">También se usa Piridostigmina y Edrofonio</p>										
<p><b>POTENCIA DE ANTICOLINESTERASICOS</b> (DA50), cantidad de fármaco necesario para revertir un bloqueo del 50% de la respuesta al estímulo único.</p> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%;"></td> <td style="text-align: center;"><u>DA50</u></td> <td></td> </tr> <tr> <td><u>Neostigmina</u></td> <td style="text-align: center;">0,022 mg/kg,</td> <td rowspan="3" style="border: 1px solid black; padding: 2px; font-size: 0.8em;">           Calcule la dosis para revertir con cada uno una parálisis en un sujeto de 70 Kg.         </td> </tr> <tr> <td>Piridostigmina</td> <td style="text-align: center;">0,098 mg/kg</td> </tr> <tr> <td>Edrofonio</td> <td style="text-align: center;">0,125 mg/kg</td> </tr> </table>		<u>DA50</u>		<u>Neostigmina</u>	0,022 mg/kg,	Calcule la dosis para revertir con cada uno una parálisis en un sujeto de 70 Kg.	Piridostigmina	0,098 mg/kg	Edrofonio	0,125 mg/kg
	<u>DA50</u>									
<u>Neostigmina</u>	0,022 mg/kg,	Calcule la dosis para revertir con cada uno una parálisis en un sujeto de 70 Kg.								
Piridostigmina	0,098 mg/kg									
Edrofonio	0,125 mg/kg									

**BLOQUEADORES COMPETITIVOS**  
REVERSIÓN DEL EFECTO BLOQUEANTE NEUROMUSCULAR

2.- Uso de SUGAMMADEX (BRIDION)

Indicación: **Solo para la reversión del bloqueo neuromuscular provocado por Rocuronio o vecuronio.**

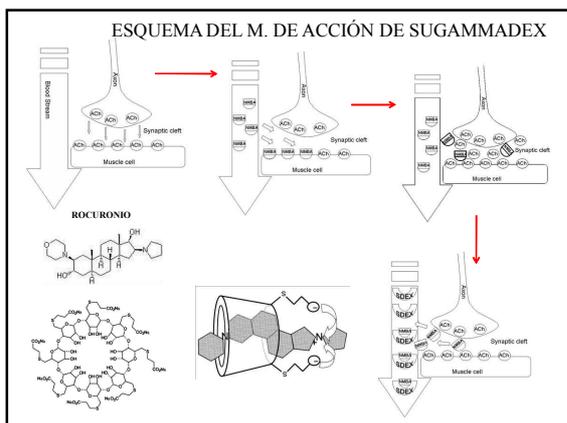
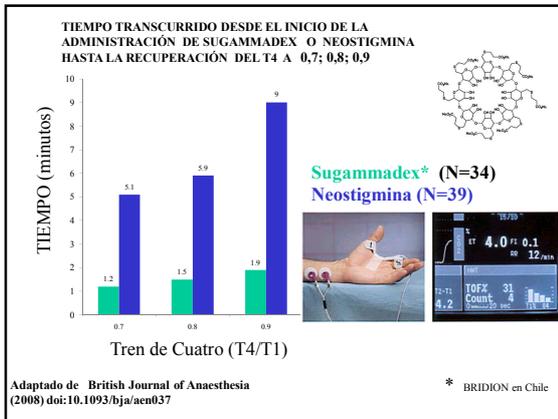
Población pediátrica: Para Niños y adolescentes: mayores de 2 años y hasta 18 años, solo se recomienda para la reversión de Rocuronio.

Administración : en bolo endovenoso, en 10 segundos.

**EFFECTOS ADVERSOS MAS REPORTADOS**

REACCIÓN ADVERSA N(%)	ROCURONIO/SUGAMMADEX (N=34)		CISATRACURIO/NEOSTIGMINA (N=39)		Sugammadex 2.0 mg/kg (Grupo Rocuronio) o Neostigmina 50 µg/kg (maximo de 5 mg)
	Todo	Relacionado con el fármaco	Todo	Relacionado con el fármaco	
DOLOR PROCEDIMIENTO	16 (47,1)	0	16 (41,0)	0	
NAUSEAS	7(20,6)	1	10(25,6)	1	
AUMENTO DE B-N-ACETYL-D-GLUCOSAMINIDASA	7(20,6)	2	1(2,6)	0	
VERTIGO	6(17,6)	0	4(10,3)	0	
ESCALOFRIOS	5(14,7)	1	0	0	
CEFALEAS	2(5,9)	0	6(15,4)	0	
TEMBLORES	2(5,9)	1	1(2,6)	0	
INSOMNIO	1(2,9)	1	5(12,8)	0	
SENSACION FACIAL ALTERADA	1(2,9)	1	0	0	
VÓMITOS	0	0	4(10,3)	0	

Adaptado de British Journal of Anaesthesia (2008) doi:10.1093/bja/aen037



**BLOQUEADORES DESPOLARIZANTES (NO COMPETITIVOS)**

**Succinylcholina**  
 $C_{12}H_{27}Cl_2N_2O_4$

$COOCH_2CH_2N^+(CH_2)_3$   
 $(CH_2)_2$   
 $COOCH_2CH_2N^+(CH_2)_3$

$2Cl^-$

**CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS**  
FÁRMACO TIPO: **SUCCINILCOLINA**

	Metabolismo	Excreción
Succinilcolina	98 %	2 % (orina)

ABSORCIÓN

FÁRMACO MUY POLAR  
ADMINISTRACIÓN *iv*

**CARACTERÍSTICAS FARMACOCINÉTICAS**  
FÁRMACO TIPO: **SUCCINILCOLINA**

ELIMINACIÓN

1) Succinilcolina  $\xrightarrow{\text{rápida}}$  succinilmonocolina + colina  
colinesterasa plasmática

2) succinilmonocolina  $\xrightarrow{\text{lenta}}$  ácido succinico + colina  
enzimas hepáticas  
colinesterasa plasmática

PROLONGACIÓN DE EFECTO BLOQUEANTE:

- COLINESTERASA PLASMÁTICA ATÍPICA
- FALLA HEPÁTICA, DESNUTRICIÓN

**BLOQUEADORES DESPOLARIZANTES**  
FÁRMACO TIPO: *SUCCINILCOLINA*

**ADMINISTRACIÓN Y EFECTOS**

- Se administra por vía endovenosa.
- Por vía intramuscular la parálisis dura el doble de tiempo.
- Se usa una dosis única para intervenciones cortas.
- T<sub>máx</sub> 2 minutos.
- Duración bloqueo 5 minutos.

- Apnea transiente a T<sub>máx</sub>.
- Infusión continua: mayor duración bloqueo.

USO: Intubación Traqueal

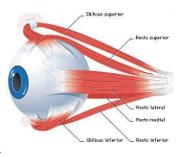
**BLOQUEADORES DESPOLARIZANTES**  
FÁRMACO TIPO: *SUCCINILCOLINA*

**CONTRAINDICACIONES**

- NIÑOS Y ADOLESCENTES.
- QUEMADURAS EXTENSAS.
- POLITRAUMATIZADOS.
- GLAUCOMA.

**EFECTOS ADVERSOS**  
*SUCCINILCOLINA*

1. Bradicardia -Paro cardíaco
2. Edema pulmonar
3. Arritmias
4. Fasciculaciones
5. Aumento de la presión intraocular.
6. Liberación de histamina - Shock anafiláctico.
7. Potencial desarrollo de *hipertermia maligna*. (Succinilcolina Halotano Enflurano Isoflurano Desflurano Sevoflurano )
8. Parálisis prolongada



RECAPITULANDO:

**USO CLÍNICO DE**  
**BLOQUEADORES NEUROMUSCULARES**

1. Intubación de la tráquea.
2. Relajación muscular en intervenciones quirúrgicas.
3. Endoscopia.
4. Facilitar respiración mecánica.
5. Terapia electroconvulsiva.
6. Arreglo de fracturas.
7. Exámenes ginecológicos (*rara vez*).

ANEXOS

**INTUBACIÓN ENDOTRAQUEAL**

El uso de BNM en la intubación endotraqueal debe hacerse con extremo cuidado, pues puede ser un arma de doble filo si no se cuenta con un personal adiestrado y la infraestructura necesaria para resucitación e intubación difícil.

Cuando parecieran estar más indicados, en pacientes con algún tipo de dificultad para la intubación (obesidad, columna inestable, trauma de cara o cuello), su uso puede resultar en una obstrucción completa de la vía aérea superior.

## INTERACCIONES DE LOS BNM

<b>Ansiolíticos</b>		<b>Anticolinesterásicos</b>		<b>Antiarrítmicos</b>	
- Benzodicepinas	↑	- Neostigmina	↓	- Quinidina	↑
- Clorpromazina	↑	- Edrofonio	↓	- Procainamida	↑
<b>Antibióticos</b>		- Piridostigmina	↓	<b>Beta Bloqueadores</b>	
- Aminoglucósidos	↑	<b>Anticonvulsivantes</b>		- Propafenolol	↑
- Polimixinas	↑	- Fenitoína	↓↑	- Escitopato	↑
- Colistina	↑	- Carbamacepina	↓↑	<b>Antagonistas del Ca<sup>++</sup></b>	
- Lincosaminas	↑	- Acido Valproico	↓↑	- Verapamil	↑
- Metronidazol	↑	<b>Antieméticos</b>		- Nifedipina	↑
- Tetraciclina	↑	- Droperidol	↑	<b>Bloq. Ganglionares</b>	
- Vancomicina	↑	- Metoclopramida	=	- Trimeto fan	↑
- Penicilina	=	- Ondansetron	=	- Hexametonio	↑
- Cefalosporinas	=	<b>Corticosteroides</b>	↓↑	- Pentalinio	↑
<b>Antirreumáticos</b>		<b>Hipnóticos</b>		<b>Agonistas Adrenérgicos</b>	
- Penicilamina	↑	- Tripsatol	↑	- Salbutamol (β <sub>2</sub> )	↑
- Cloroquina	↑	- Propofol	↑	- Clonidina (α <sub>2</sub> )	=↑
<b>Iones</b>		- Ketamina	↑	- Epinefrina	↑
- K <sup>+</sup>	↓	- Etomidato	↑	- Efedrina	↑
- Ca <sup>++</sup>	↓	<b>Broncodilatadores</b>		<b>Vasodilatadores</b>	
- Mg <sup>++</sup>	↑	- Aminofilina	↓	- Nitroglicerina	↑
- Litio	↑	- Teofilina	↓	<b>Inmunosupresores</b>	
<b>Narcóticos</b>		<b>Diuréticos</b>		- Ciclosporina	↑
- Fentanilo	↑	- Furosenida	↑	- Azatioprina	↑
- Morfina	↑	- Manitol	=	- Ciclofosfamida	↑

La asociación anticolinesterasico + atropina puede provocar arritmias.

## ARRITMIAS

Inversión de Onda P  
Bloqueo AV Segundo Grado Tipo I (Wenckebach)  
Extrasistolia Auricular  
Ritmo Nodal  
Disociación Aurículo-Ventricular  
Extrasistolia Ventricular  
Bigeminismo

Bigeminismo: extrasistole → latido sinusal

## Potencia de los relajantes musculares medida en DE95

Relajante	DE <sub>95</sub> (mg·kg <sup>-1</sup> )
Doxacurio	0.026
Vecuronio	0.037
Pipecuronio	0.049
Cisatracurio	0.048
Pancuronio	0.053
Mivacurio	0.081
Atracurio	0.196
Succinilcolina	0.200
Rocuronio	0.300
Rapacuronio	0.520

(En términos generales, a menor potencia, menor tiempo de inicio de acción)

## FASCICULACIONES

Tratamiento:  
Solución salina al 0.9% + 2 g de sulfato de magnesio  
Via intravenosa.

Atracurio: 60 microg/kg; aprox 4 mg

Rev Med Hosp Gen Mex 1999; 62 (4): 251-254